

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова»

УДК 611.651-006-07-055.2

На правах рукописи

АДИЛГЕРЕЕВА АКМАРАЛ САПАРБАЕВНА

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

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

6D110100 – Медицина

Научный руководитель
кандидат медицинских наук
ассоциированный профессор
Г.А. Журабекова

Научный консультант
MD, professor
I.A. Abdelazim,
(Kuwait)

Республика Казахстан
Актобе, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
1 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	11
1.1 Общее представление распространенности доброкачественных и опухолевидных образований яичников.....	11
1.2 Современные позиции классификации злокачественных новообразований яичника. Злокачественные опухоли.....	14
1.3 Особенности метастазирования рака яичников и определение стадий рака яичников	20
1.4 Факторы риска развития рака яичников.....	21
2 АНАТОМИЯ ЯИЧНИКОВ	24
2.1 Диагностическая ценность онкомаркеров в интерпретации опухолей...	29
2.2 Понятие о индексе риска малигнизации и его практическая значимость.....	31
3 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	36
4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
4.1 Результаты ретроспективного анализа.....	45
4.2 Ультразвуковые характеристики доброкачественных новообразований яичников женщин исследуемых групп проспективного исследования.....	49
4.3 Результаты уровня Ca125 в крови исследуемых групп женщин.....	56
4.4 Индекс риска малигнизации в трех исследуемых групп.....	57
4.5 Корреляция между RMI и переменными в группе злокачественных новообразований яичников.....	67
4.6 Морфологические особенности доброкачественных новообразований яичников соответственно возрастным группам	71
4.6.1 Морфологическая характеристика яичников женщин в 1-й группе....	77
4.6.2 Морфологическая характеристика яичников женщин во 2-й группе...	79
4.6.3 Морфологическая характеристика яичников женщин в 3-й группе....	82
5 ОБСУЖДЕНИЕ	91
5.1 Обсуждение ретроспективных результатов.....	91
5.2 Обсуждение результатов проспективного исследования.....	93
5.3 Обсуждение риск индекса малигнизации (RMI).....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Авторское свидетельство	124
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Авторское свидетельство	125
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Чек лист для пациентов, обращающихся в гинекологическое отделение.....	126

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 04.07.2018 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. «Об утверждении государственных общеобязательных стандартов образования всех уровней образования» утв. 31 октября 2018 года, №604 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 1 ноября 2018 года, №17669).

ГОСТ 7.32-2017 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. (Межгосударственный стандарт). Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

ГОСТ 7.1-2003. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

Клинический протокол диагностики и лечения «Доброкачественные новообразования яичников». РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Клинические протоколы МЗ РК от 19 сентября 2013 года №18.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Апоптоз – одна из форм программируемой клеточной гибели, характеризующаяся функционально-необратимым прекращением жизнедеятельности клетки.

Репродуктивная система – это совокупность органов и процессов в организме, направленных на воспроизводство биологического вида.

Овариальный резерв – это функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и его ответ на овариальную стимуляцию.

Апоплексия яичника (apoplexia ovarii) – это внезапное кровоизлияние в яичнике, сопровождающееся нарушением целостности его ткани и кровотечением в брюшную полость.

Фертильный возраст (англ. age, fertil) – период в жизни женщины, в течение которого она способна к вынашиванию и рождению ребенка.

Репродуктивный период – период фертильности, в течение которого женщина сохраняет способность к зачатию и деторождению.

Пременопаузальный период – жизни женщины, характеризующийся естественным возрастным угасанием функций половой системы.

Менопауза – аменорея длительностью 6-12 месяцев у женщин старше 45 лет, отражающая естественные возрастные изменения половой системы.

Постменопаузальный период – начинающийся после менопаузы и длящийся вплоть до смерти женщины.

Ca125 – углеводный антиген 125, используемый в качестве онкомаркера рака яичников.

Ki 67 – белок, который служит маркером клеточной пролиферации.

P53 – транскрипционный фактор, супрессор клеточного цикла.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ASR	– Age-standardized rate (стандартизированный коэффициент по возрасту)
ДНЯ	– Доброкачественные новообразования яичников
МКБ 10	– Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
МАИР	– Международное агентство по изучению рака
ООЯ	– Опухолевидные образования яичников
ЗНЯ	– Злокачественное новообразование яичников
РЯ	– Рак яичников
ПЭЯ	– Поверхностный эпителий яичников
СКВС	– Серозная карцинома высокой степени
СКНС	– Серозная карцинома низкой степени
ЭОЯ	– Эпителиальные опухоли яичников
HPF	– High power field (Поле высокой мощности)
ILs	– Interleukines (Интерлейкины)
GCT	– Опухоли гранулезных клеток
ПОЯ	– Пограничные опухоли яичников
FIGO	– International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация гинекологии и акушерства)
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
ХГЧ	– Хорионический гонадотропин человека
ГнРГ	– Гонадотропин-рилизинг-гормона
ФСГ	– Фолликулостимулирующий гормон
ЛГ	– Лютеинизирующий гормон
МЕ	– Международная единица
ВКМ	– Внеклеточный матрикс
ММП	– Матриксная металлопротеиназа
ВЗОМТ	– Воспалительные заболевания органов малого таза
HE4	– Human epididymus protein 4 (Белок эпидидимиса человека 4)
UKSTOCS	– UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (Совместное исследование скрининга рака яичников в Великобритании)
RMI	– Relative Malignancy Index (Индекс риска малигнизации)
CA-125	– Cancer antigen 125 (Углеводный антиген 125)
ТВ УЗИ	– Трансвагинальное ультразвуковое исследование
PPV	– Positive predictive value (Положительная прогностическая ценность)
NPV	– Negative predictive value (Отрицательная прогностическая ценность)

ROMA	– Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (Алгоритм оценки риска рака яичников)
MMS	– Multimodal screening (Мультимодальный скрининг)
ЦДК	– Цифровое доплеровское картирование
ИМТ	– Индекс массы тела
ИГХ	– Иммуногистохимия
Ki-67	– Маркер пролиферации
P53	– Онкосупрессор
DAB	– Diaminobenzidine (Диаминбензидин)
PBS	– Phosphate-Buffered Saline (фосфатно-солевой буфер)
ДИ	– Доверительный интервал
ROC	– Receiver Operator Characteristic
AUC	– Area under curve (Площадь под кривой)
TP	– True positive (Истинно-положительный)
TN	– True negative (Истинно-отрицательный)
FN	– False negative (Ложно-отрицательный)
FP	– False positive (Ложно-положительный)
ЯЦО	– Ядерно-цитоплазматическое отношение
Мкм	– Микрометр
ГЭ	– Гематоксилин эозин

ВВЕДЕНИЕ

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 [1].

Согласно данным Международного агентства по изучению рака, в мире зарегистрировано более 290 тыс. новых случаев опухолей яичников [2]. В развитых странах стандартизованный показатель заболеваемости составляет 9,1; в развивающихся – 5,0 на 100 тыс. женского населения. В странах СНГ стандартизованные показатели заболеваемости от 3,0 до 7,0 на 100 тыс. женского населения [3]. В Казахстане стандартизованный показатель смертности составил 4,9 на 100 тыс. женщин и имеет тенденцию к повышению [4]. Это обусловлено большой распространенностью данной патологии и высокой потенциальной возможностью некоторых из гистологических вариантов доброкачественных опухолей к злокачественному перерождению [5].

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 [6]. У большинства пациентов данная патология диагностируется на поздней стадии из-за скрытого течения ранних стадий развития и отсутствия эффективной стратегии скрининга [7]. Хотя со временем были изучены и использованы многочисленные биомаркеры для оценки состояния, прогрессирования и эффективности лечения (Radu M.R.; Pr̃adatu A.; Duic̃a F. и др., 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 [8]. 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 [9].

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 [10]. 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 новообразованию 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 (Ki67) 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» (Актобе, 2019 – 24-25 октябрь);

– 27-м международном симпозиуме морфологических наук «ISMS 2020». XXVII International Symposium on Morphological science «Cell, tissue, organs – experience, innovation and progress» (Алматы, 2021 – 27-31 май);

– международной практической конференции - The Second International Scientific – Practical Virtual Conference In Modern Medicine "Women's Health & Reproductive Endocrinology: Prognosis, Achievement & Challenges" (Таллин, 2021 – 30-31 июль);

– 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)» (Падово, 2021 – 14-16 сентябрь).

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; Падово, Италия, 2021) и конференции (Актобе, 2019; Таллин, Эстония, 2021).

– Методическая рекомендация «Особенности исследования овариального резерва женщин и ранних предикторов малигнизации кист яичников» (Алматы, 2021).

– Авторское свидетельство №11836 от «2» сентября 2020 года (Приложение А).

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 (Приложение Б).

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

Личный вклад автора

Непосредственное участие диссертанта на всех этапах проводимого исследования начиная планирования, сбора материала, формирование электронной базы, работа морфологической части – самостоятельное освоение иммуногистохимического метода, статистическую обработку данных и подготовку публикаций. Автор самостоятельно провел анализ отечественных и зарубежных научных литератур по теме диссертации. Лично написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы.

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.

1 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Общее представление распространенности доброкачественных и опухолевидных образований яичников

Согласно международной классификации болезней (МКБ-10) доброкачественные новообразования яичников – группа патологических дополнительных образований овариальной ткани, возникающих в результате нарушения процессов клеточной пролиферации и дифференцировки (Вайсман Д.А., 1989). В свою очередь доброкачественные новообразования представлены функциональными кистами и истинными опухолями. Проведенный анализ статистических данных показал, что в репродуктивном возрасте из группы доброкачественных новообразований преимущественно встречаются функциональные кисты, среди которых преобладают фолликулярные и кисты желтого тела [11]. Многие авторы по частоте встречаемости функциональных видов кист представляют, что лидирующее место занимает фолликулярная киста – 73%, далее эндометриодная – 10%, кисты желтого тела в 5%, текалютеиновые 2%, параовариальные 10% [12]. Согласно другим исследованиям, процентное соотношение составило: функциональные кисты 33,2%, цистоаденомы 19,3% и дермоидные кисты 12,3%. При этом в 18,9% случаев кисты были двусторонними. Каковы же особенности функциональных кист?:

1. Исследователи обращают внимание, что функциональные кисты яичников чаще выявляются у женщин, которые получают лечение по поводу бесплодия (Dariush D. Farhud и соавт., 2019).

2. Функциональные кисты яичников часто диагностированы у женщин репродуктивного возраста (в среднем 35 лет) и редко в постменопаузе [13].

3. Эти кисты чаще исчезают самопроизвольно, но в то же время имеют тенденцию к увеличению в объеме, могут подвергаться перекруту, разрыву или внутрицистному кровоизлиянию [14].

4. Большинство поражений яичников были функциональными, неопухолевыми и доброкачественными [15].

5. Среди диагностированных новообразований функциональные кисты яичников у молодых женщин составили 25-30%.

В ряду функциональных кист выделяют геморрагические кисты – образующаяся в результате кровоизлияния в ткань кисты желтого тела, за ним следуют фолликулярные кисты, которые преобладают в группах репродуктивного возраста [16]. Так как кровоизлияния в 68,8% случаев возникают в лютеиновой фазе менструального цикла, причины развития этого вида кист связывают с гормональными преобразованиями. Кроме, того кисты желтого тела часто отмечались у многорожавших женщин (56,3%) [17].

Одни авторы считают, что среди ДНЯ преобладают функциональные кисты: киста желтого тела яичника в 29,4%, фолликулярные кисты в 14,7% и на втором месте истинные опухоли: серозная цистаденома 22,7% и эндометриодная киста – в 19,6%, за ними муцинозная киста в 9,2% случаях.

Причем, из анамнеза выявлены частые нарушения менструального цикла (47,2%), репродуктивных потерь (64,7%), и хирургические вмешательства органов репродуктивной системы (45,4%) и др. [18]. Другие же утверждают F. Zahra, 2016 [19] что наиболее частыми были доброкачественные эпителиальные опухоли в 39,5% наблюдениях, за ним следует функциональные кисты 32,1%, опухоли половых клеток 17,3%. Из функциональных кист – 23% составляет кисты желтого тела, на втором месте фолликулярные кисты – 13,6%. Среди доброкачественных эпителиальных опухолей в 18,5% составило эндометриодные кисты, в 16% серозная цистаденома и в 4,9% муцинозная цистаденома.

Доброкачественные опухоли яичников составляют 60-70%, из них опухолевидные образования (функциональные кисты) составляют 33%. Для доброкачественных опухолей характерны разрастание эпителия без признаков атипии и нарушения базальной мембраны. Наиболее актуальной и обоснованной может считаться гистологическая классификация опухолей яичников, принятая ВОЗ (WHO Classification of Tumours, 2014) с учетом современных представлений о патогенезе опухолей яичника, и их гистологической, молекулярно-биологической особенностью. По своему гистогенезу и морфологической структуре представляют широкий спектр нозологических форм, которые имеют гетерогенную структуру и сформированы как эпителиальные, мезенхимальные, опухоли стромы и полового тяжа, герминогенные, смешанные, опухолевидные образования и прочие [20]. Гистологически, опухоли эпителиального происхождения (60%) наиболее распространенная, затем опухоли половых клеток (30%) и опухоли стромы полового шнура (8%). По биологическим свойствам и клеточному составу и эпителиальные опухоли яичников разделяют: доброкачественные, пограничные, злокачественные. Из всех эпителиальных опухолей около 70% доброкачественные, пограничные опухоли яичников, которые имеют злокачественный потенциал составляет 5-10%, на злокачественные опухоли приходится 20-25% [21-23]. По данным других авторов эпителиальные опухоли составляют 22,86%, за ним следует герминогенные опухоли яичников (ГОЯ) 20-30% и стромальные опухоли (6%) [24]. Морфология новообразований гонад яичников относится к разряду сложных разделов в связи с неоднородностью их гистологического строения и сложной дифференцировкой опухолевых клеток. Это обусловлено, сочетанием в яичнике структур различных функциональных направлений, помимо рудиментарных образований эмбриогенеза (мюллеровые протоки, половые тяжи), которые могут быть источником развития опухолей разных гистологических форм [25]. Недавние исследования показали, что по гистологической структуре наибольшую долю составляют кисты – 34%, за ним зрелые тератомы в 27%, цистаденомы – в 33% наблюдений. Из эпителиальных опухолей на долю простых серозных цистаденом приходится 18%, пограничных опухолей – 9%, муцинозных, папиллярных и др. – по 3% [26]. Кроме того, сообщается, что зрелая кистозная тератома наиболее распространенный тип ДНЯ и составляет около 20% всех опухолей яичников.

Представляет собой опухоль из половых клеток (содержащий жир, волосы, хрящи и т.д.), которая иногда становится злокачественной. Предполагают, что злокачественная трансформация может прогрессировать очень медленно, хотя механизм злокачественной трансформации зрелой кистозной тератомы неизвестен, протекают бессимптомно. Если есть, симптомы зависят от размера новообразования [27]. Кисты яичников протекают бессимптомно и могут осложняться разрывом, перекрутом и кровоизлиянием [28]. Опухоли стромы и полового тяжа представляют собой редкие доброкачественные новообразования 6-8% всех первичных опухолей яичников и представляют собой гетерогенную группу источников, которых являются клетки гранулезы и сертоли лейдиго, стромальные тека-клетки или фибробласты с различными гистологическими особенностями и биологическим поведением [29]. Около 80% случаев наблюдается у молодых женщин (20-30 лет), в отличие от других типов стромальных опухолей, которые встречаются старше (50-60 лет) [30, 31].

Гранулезно клеточные опухоли составляют 90% всех опухоли стромы и полового тяжа яичников, и около 5% случаев имеет злокачественной трансформации. Гранулезная клеточная опухоль редкое заболевание и имеет благоприятный прогноз по сравнению с эпителиальным новообразованием яичников. Учитывая молекулярный патогенез и стадии заболевания, не исключается поздние рецидивы [32]. Опухоли Сертоли-Лейдига, SLCT – это редкие опухоли яичников (средний возраст 26 лет) с благоприятным прогнозом, но с поздним рецидивом [33].

Анализ случаев малигнизации доброкачественных новообразований яичников показал, что данный показатель резко возрастает к 40 годам [34], наиболее часто среди женщин в периоде постменопаузы [35] и составляет 5-17% [36]. Простые кисты очень редко подвергаются злокачественному перерождению (менее 0,1%), в сравнении с объемными (более 7,5 см). Не исключается подобная трансформация серозной цистаденомы, которая может выглядеть как простая киста [37]. Возникновение простых кист довольно широко распространено у женщин в постменопаузе (14%), при этом они могут нивелировать без каких либо вмешательств. Также есть данные, что простые кисты не имели риска последующего инвазивного роста яичников [38], так как риск их малигнизации в постменопаузе низкий [39].

Изучено, что киста в 80% случаев не нуждается в хирургическом вмешательстве и проведение вмешательств способствует увеличению риска интра- и послеоперационных осложнений [40]. На основании фундаментальных исследований в постменопаузе риск озлокачествления простых кист низкий – 0,7%, однако, наличие мутации BRCA1 и BRCA2 был обусловлен высоким показателем до 70% [41]. По эпидемиологическим аспектам эпителиальные опухоли яичников, ассоциированные с эндометриозом является предшественником развития рака яичников [42-44], которые потенциально модифицированы генетическими факторами [45]. Кроме этого, прогрессирование опухоли согласуется с необходимостью доступа трансформированных клеток к системе кровообращения, который

сопровождается прорастанием кровеносных сосудов с помощью проангиогенной передачи сигналов [46].

1.2 Современные позиции классификации злокачественных новообразований яичника. Злокачественные опухоли

Опухоли яичников являются глобальной проблемой здравоохранения и обычно диагностируются на поздней стадии. Самая сложная, разнородная группа в отношении гистогенеза и морфологии неоплазий среди всех новообразований представляет злокачественные опухоли яичников [47]. Сложность морфологического строения обусловлена многокомпонентным строением самого органа, силу анатомических особенностей яичника сочетанием в нем структур самых разных функциональных направлений. Опухоли яичников могут быть эпителиальными и неэпителиальными [48]. Наиболее распространенной категорией являются эпителиальные опухоли и включают гетерогенный набор новообразований. Неэпителиальные опухоли яичников включают опухоли половых клеток и стромальные опухоли полового тяжа [49].

По биологическим свойствам и клеточному составу делятся на:

- доброкачественные;
- пограничные;
- злокачественные.

Злокачественные новообразования яичников (ЗНЯ) преимущественно развиваются из предшествующих доброкачественных или пограничных опухолей, причем часто злокачественный рост дает серозные папиллярные, чем муцинозные опухоли. Серозная карцинома высокой степени (СКВС) является самой распространенной среди ЗНЯ и характерной неспецифической симптоматикой, которая редко выявляется на ранних стадиях. Идентификация генов, ассоциированных с высоким риском опухолей яичников (мутация BRCA) [50], и предшествующего поражения СКВС (серозная трубная интраэпителиальная карцинома (СТИК)), позволяет выявить женщин с риском развития рака яичников.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), некоторые виды рака яичников кроме ПЭЯ могут развиваться из других тканей за пределами яичников, таких как СКВС из маточной трубы и/или брюшины, а также эндометриодные и светлоклеточные раковые образования из ткани эндометрия, расположенной за пределами матки (эндометриоз). Таким образом, большинство из этих типов рака яичников переклассифицировано как рак яичников или рак маточных труб [51, 52]. Эту связь между эндометриозом и эндометриодной, светлоклеточной карциномой подтверждает наличие общих мутаций в генах на молекулярном уровне [53].

Опухоли яичников можно разделить на пять различных гистологических подтипов, которые имеют разные факторы риска, источники происхождения и свои клинические особенности течения. Эти гистологические подтипы СКВС представлены:

1. Эндометриоидной карциномой высокой степени злокачественности.
2. Серозной карциномой низкой степени злокачественности.
3. Эндометриоидной карциномой низкой степени злокачественности.
4. Светлоклеточной карциномой (агрессивный рак, который преимущественно встречается у молодых женщин).
5. Муцинозной карциномой (таблица 1) [54, 55].

Таблица 1 – Характеристики рака яичников

Гистологический подтип	Клинические данные
Серозная карцинома высокой степени злокачественности и эндометриоидная карцинома высокой степени злокачественности	Характеризуется почти универсальной мутацией и геномной нестабильностью. Присутствует при карциноматозе брюшины, асците и/или новообразовании в тазу. Обычно выраженная клиническая картина. К сожалению, к тому времени, когда появляются симптомы, обнаруживается поздняя стадия
Серозная карцинома низкой степени злокачественности	Редкое, инвазивное диагностируется в молодом возрасте (средний возраст от 43 до 47 лет), имеет вялотекущее клиническое течение. Представляет собой двусторонние опухоли яичников, поликистозные с узловыми участками, на внутренней поверхности сосочковыми выступами. Характеризуются однородными ядрами и иногда псаммомными телами. Строма богата клетками, микропапиллярной эпителиальной пролиферацией, встроенной в гиалинизированный матрикс, с очень скудными фибробластами
Эндометриоидная карцинома низкой степени злокачественности	Связано с эндометриозом и составляет 10-15,0%. На основе клеточной атипии делятся на типичный и атипичный эндометриоз. Эндометриоз трансформируется в эндометриоидную карциному, состоящий из диспластического или интраэпителиального неопластического эпителия
Светлоклеточная карцинома	Заболеваемость зависит от этнической принадлежности характеризуется как минимум очаговой ядерной атипией высокой степени с выступающими ядрышками, обычно на фоне промежуточной ядерной атипии и часто ассоциированной с гиалинизированной стромой присутствуют паренхиматозные метастазы (в печени и легких). Может быть связано с гиперкоагуляцией и гиперкальциемией
Муцинозная карцинома	Проявляется у более молодых пациентов и обычно проявляется на ранней стадии
Примечание – Составлено по источникам [56-60]	

Гистологические типы опухолей яичников. Опухоли яичников классифицируются в зависимости от тканевого источника их происхождения (рисунок 1). Поверхностный эпителий, строма и первичные половые клетки дают начало различным по гистогенезу опухолям, проявляющимся одним или одновременно несколькими морфологическими типами. Это разделение основано на молекулярно-генетических особенностях. Гистологический тип и классификация опухоли яичников тесно связаны с прогнозом заболевания и

необходимы для прогнозирования их клинического течения. Наиболее распространенным гистологическим типом является серозные опухоли [61].

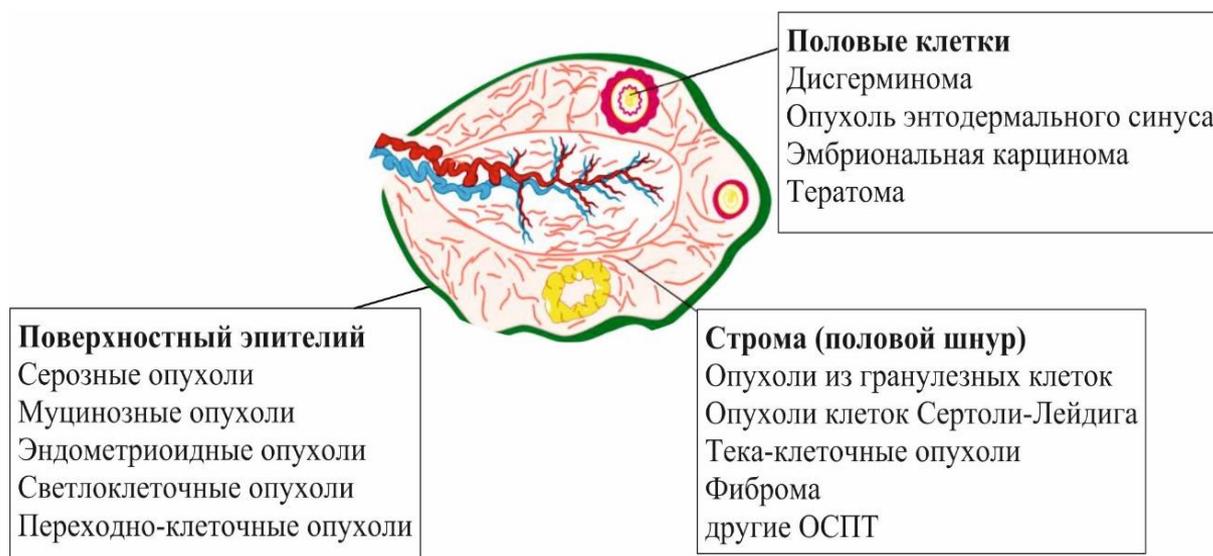


Рисунок 1 – Происхождение опухолей яичников

Эпителиальные опухоли яичников

Эпителиальные опухоли яичников (ЭОЯ) представляют собой гетерогенные группы новообразований, состоящие из разнородных типов клеток и различного биологического поведения. ЭОЯ наиболее распространенный тип, на долю которого приходится до 85% случаев.

Гистология опухолей яичников:

1. Эпителиальные опухоли (70%) самые частые (таблица 2).
2. Опухоли зародышевых клеток (10%) (таблица 3).
3. Опухоли стромы полового тяжа (15-20%) (таблица 4).
4. Метастатические опухоли (5%).

Таблица 2 – Эпителиальные опухоли яичников

Эпителиальные опухоли яичников	Макроскопические особенности и гистология
1	2
Серозные опухоли	Наиболее часто опухоль эпителиального происхождения (50%). В основном доброкачественные в 60-70%, злокачественные в 20-25% и пограничные в 5-20%. Представляют собой кистозные опухоли, одно- или множественные, содержат прозрачную жидкость соломенного цвета и выстланы высокими столбчатыми (призматическими) клетками, напоминающими маточных труб. Цистаденома представлены папиллярными выступами, а грубые папиллярные выступы видны при цистаденокарциноме
Муцинозные опухоли	Доброкачественные эпителиальные опухоли 15-25%, пограничные в 10-15% и злокачественные в 5-10%. Представляют собой многокамерную кистозную опухоль, заполненную муцином и выстланную столбчатым эпителием, секретирующим муцин. Вырастают до крупных размеров,

Продолжение таблицы 2

1	2
	достигающих 30 см и до 5-10 кг. Псевдомиксома брюшины возникает при разрыве опухоли и приводит к образованию плотных спаек брюшины
Эндометриодные опухоли	В основном злокачественное (20% случаев) эстроген-зависимое заболевание, поражает женщин репродуктивного, редко в постменопаузального возрастов. Возникают из клеток эндометрия, которые достигают яичника в результате ретроградной менструации. Гистологически это солидные опухоли с кистозными пространствами, выстланные железистым эпителием, как слизистая оболочка эндометрия. Предполагают, что эндометриоз яичников имеет адаптационный характер и гистогенетическую связь со светлоклеточными опухолями яичников
Светлоклеточная опухоль (Mesonephroid)	Это редкая опухоль, известна как атипичная пролиферативная светлоклеточная опухоль, составляет менее 1%. Выстлана большими кубовидными эпителиальными клетками, напоминающими производные мюллера. Злокачественная опухоль, характеризующаяся наличием в гиалинизированной строме клеток стержневых ногтей
Переходно-клеточная опухоль (Опухоль Бреннера)	Это редкая опухоль, составляющая 3-5%. Преимущественно твердый, состоит из переходных клеток и фиброзной стромы. Фиброматозный вид обычно больше 10 см с пролиферацией эпителия. Кистозные области представлены папиллярными или полиповидными складками, покрытые клетками переходного типа. Могут быть многочисленные фигуры митоза
Примечание – Составлено по источникам [62, 63]	

Опухоли зародышевых клеток

Опухоли зародышевых клеток – это солидные опухоли с кистозными образованиями. При этом опухоли яичников представляют гетерогенную группу новообразований. Вырезанный участок имеет твердый, однородный вид при дисгермиоме с очагами кровоизлияния и некроза при опухоли энтодермального синуса (таблица 3) [64].

Таблица 3 – Опухоли зародышевых клеток

Опухоли зародышевых клеток	Морфологические особенности и характеристика
1	2
Дисгерминома	Наиболее часто злокачественная опухоль зародышевой клетки, односторонние, а в 15% - двусторонние. Это солидная опухоль, состоящая из прозрачных круглых клеток с лимфоцитарной инфильтрацией, которые секретируют плацентарный лактоген, лактатдегидрогеназу и ХГЧ. Дисгенетические гонады являются фактором риска возникновения дисгерминомы. Дисгерминома радиочувствительна
Опухоль энтодермального синуса (ОЭС)	Известны как опухоль желточного мешка, вторая по распространенности опухоль половых клеток, которая проявляется в виде смешанной твердой и кистозной массы. У маленьких детей встречается высокозлокачественная и быстрорастущая опухоль. Секретирует альфа-

Продолжение таблицы 3

1	2
	фетопротеин. Может быть окрашен методом иммунопероксидазы
Эмбрионально-клеточная карцинома	Это злокачественная, но редкая форма опухолей половых клеток, которые секретирует альфа-фетопротеин и ХГЧ. Секреция данных гормонов проявляется различными симптомами, такими как преждевременное половое созревание и нарушение менструального цикла
Зрелая кистозная тератома (дермоидная киста)	Это самая распространенная опухоль из половых клеток (20%), встречающаяся в любом возрасте. Зрелая кистозная тератома всегда доброкачественная с медленной скоростью роста, но редко может подвергнуться злокачественной трансформации наличием твердого компонента. Опухоль состоит из клеток зародышевых листков: эктодермы, энтодермы и мезодермы, характерны одностороннее и бессимптомное течение
Незрелая тератома	Это вторая по распространенности доброкачественная опухоль половых клеток с редкой злокачественной трансформацией. В основном одностороннее, дольчатые или округлые. Гистологически представлено множеством тканей различного происхождения с преобладанием нейроэктодермальных клеток. Незрелые тератомы проявляются в виде твердой массы с рассеянными очагами жира и кальцификацией. Также струма яичника – это монодермальная специализированная ткань, состоящая из ткани щитовидной железы.
Хорио карцинома	Редкая форма злокачественной опухоли с ранними метастазами. Опухоль секретирует ХГЧ и может использоваться в качестве онкомаркера
Примечание – Составлено по источникам [65-68]	

Опухоли стромы полового тяжа

Опухоли стромы полового тяжа яичника встречаются редко и составляют примерно 7% всех первичных опухолей яичников. Основным источником и компонентом стромы рака яичников являются фибробласты, которые обеспечивают подходящую микросреду для инвазии и метастазирования рака [69]. Опухоли содержат клетки гранулезы/теки или клетки Сертоли – Лейдига и другие индифферентные клетки, в основном функциональны, оказывая феминизирующий или вирилизирующий эффект в зависимости от присутствия женских или мужских элементов. Фибротеккома имеет смешанный характер и большинство (> 90%) фибротекком яичников односторонние, редко встречается у молодых женщин, иногда умеренно эстрогенны (таблица 4) [70].

Таблица 4 – Опухоли стромы полового тяжа

Опухоли стромы полового тяжа	Макроскопические особенности и гистология
Опухоли из гранулезных клеток (ГСТ)	Это редкая опухоль яичников, составляет от 2 до 5% случаев рака яичников. Солидные опухоли содержат кистозные участки. ГСТ могут вызывать аномально секретируемые гормоны (эстроген, ингибин и вещество, ингибирующее Мюллера). Различается два типа: взрослый и ювенильная. Взрослая ГСТ проявляется аномальным маточным кровотечением связанная с гиперплазией/карциномой эндометрия. Ювенильная опухоль может проявляться преждевременным половым созреванием.
Текомы	Эстроген-секретирующие солидные доброкачественные опухоли. Возникают у пожилых женщин в постменопаузе. Обычно это кровотечение в постменопаузе и/или образование в малом тазу
Опухоли из клеток Сертоли-Лейдига	Редкие новообразования, односторонние с диффузным характером роста. Средний возраст пациента составляет 30 лет. Выделяют андрогены и вызывают гормональные симптомы (80%), как гирсутизм, вирилизацию. Около 15-20% являются злокачественными. Рецидивы, возникают на ранней стадии у пациентов с плохо дифференцированными опухолями
Гинандробластома	Содержат хорошо дифференцированные клетки Сертоли и гранулезные клетки. В основном опухоли доброкачественные и вырабатывают андрогены или /и эстрогены.
Фиброма	Самая распространенная солидная опухоль, возникающая из соединительной ткани яичников. Доля опухолей яичников составляет 3%. Гистологически клетки в форме веретена, которые напоминают веретеновидные клетки коры яичника, продуцируют коллагеновую строму. Фиброма яичника обычно сопровождается асцитом, а иногда правосторонним плевральным выпотом (Синдром Мейгса)
Примечание – Составлено по источнику [71-73]	

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) – это гетерогенная группа новообразований яичников с благоприятным прогнозом, с наличием клеточной и ядерной атипией без инвазии в строму, который отличает от злокачественного новообразования. ПОЯ известны как эпителиальные опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом, не относится ни к доброкачественной, ни к злокачественной группе и, следовательно, является промежуточной [74]. В структуре неоплазий яичников доля ПОЯ составляет около 10-20%. Средний возраст женщин на момент установки диагноза (40 лет) существенно отличается от рака яичников тем, что встречаются у молодых пациентов (30%). Пограничные ОЯ не имеют надежных признаков, по которым можно их достоверно дифференцировать до операции, следовательно диагностируется только при гистопатологическом исследовании нескольких срезов после хирургических вмешательств. На основе типа эпителиальных клеток различают шесть гистологических вариантов пограничной опухоли яичников: наиболее распространенный был муцинозный тип (48%), затем серозный (46%) и серозно-муцинозный (5%) и менее распространенные эндометриоидные, светлоклеточные, серомуцинозные и опухоли Бреннера.

[75]. Серозные пограничные опухоли чаще имеют сосочковые выступы. Эпителиальные столбчатые клетки, как секреторные клетки маточной трубы с различным количеством реснитчатых клеток. Наблюдается атипия ядер, гиперхромазия, многослойность эпителия и отслоение клеток «тафтинг» в просвете образования. Муцинозные пограничные опухоли чаще односторонние и бывают более крупными, мультикистозными. Кисты выстланы столбчатым муцинозным эпителием кишечного типа с папиллярными или псевдопапиллярными складками, бокаловидные клетки с базально расположенными ядрами. Для муцинозной пограничной опухоли характерно 10% эпителиального объема с повышенной пролиферацией с папиллярными складками или псевдостратификацией и ядерной атипией.

1.3 Особенности метастазирования рака яичников и определение стадий рака яичников

Яичники являются частым местом метастазирования рака груди и ЖКТ и распространение может быть трансцеломическим или гематогенным [76]. Вторичные опухоли яичников известны как опухоли Крукенберга, составляющая 1-2% всех опухолей яичников. Учитывая их метастатический характер, часто эти опухоли двусторонние, цельные с бугристой поверхностью. Микроскопически характеризуется перстневидными клетками, богатый муцином [77].

Стадии рака яичников

Определение стадии опухолей яичников основано на хирургической оценке при постановке диагноза, которая включает удаление лимфатических узлов, биопсию ткани, забор образцов асцита и определение стадии по FIGO (таблица 5).

Таблица 5 – Стадия рака яичников Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO)

Стадия	Описание
1	2
I	Опухоль, ограниченная яичниками и маточными трубами
IA	Опухоль ограничена одним яичником (с неповрежденной капсулой яичника) или маточной трубой; отсутствие опухолей на поверхности яичников или маточных труб; отсутствие злокачественных клеток в асците и смывах брюшины
IB	Опухоль ограничена обоими яичниками (с неповрежденными капсулами яичников) или маточными трубами; отсутствие опухолей на поверхности яичников или маточных труб; отсутствие злокачественных клеток в асците или перитонеальных смывах
IC	Опухоль, ограниченная одним или обоими яичниками или маточными трубами, с любой из следующих подстадий C. IC1: Разрыв после операции во время операции. IC2: разрыв капсулы перед операцией или опухоль на поверхности яичника или маточной трубы. IC3: Злокачественные клетки в асците или смывах брюшины

Продолжение таблицы 5

1	2
II	Опухоль включает один или оба яичника, маточные трубы с расширением таза ниже краев таза или первичный рак брюшины (Tr).
IIA	Расширение и/или имплантаты опухоли на матке и / или фаллопиевых трубах и/или яичниках
IIB	Распространение опухоли на другие внутрибрюшинные ткани малого таза.
III	Опухоль включает один или оба яичника, или маточные трубы, или первичный рак брюшины с цитологически или гистологически подтвержденным распространением на брюшину за пределами таза и/или метастазами в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA	Метастазы в забрюшинные лимфатические узлы с микроскопическим поражением брюшины за пределами таза или без него. IIIA1: только положительные забрюшинные лимфатические узлы (подтверждено патологией). IIIA2: Микроскопическое поражение брюшины вне таза (над краем таза) с положительными забрюшинными лимфатическими узлами или без них
IIIB	Макроскопические перитонеальные метастазы за пределами таза до 2 см в наибольшем измерении, с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы или без них
IIIC	Макроскопические перитонеальные метастазы за пределами таза > 2 см в наибольшем измерении, с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы или без них (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без вовлечения паренхимы любого органа).
IV	Отдаленные метастазы, за исключением перитонеальных метастазов.
IVA	Плевральный выпот с положительной цитологией
IVB	Паренхиматозные метастазы и метастазы в экстраабдоминальные органы (включая паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы вне брюшной полости)

Последняя система стадирования FIGO имеет 3 новые характеристики: стадии IC были подразделены на основе разрыва капсулы яичника и наличия злокачественных клеток в асците. Стадия III классифицируется в зависимости от размера метастазов и наличия метастазов в лимфатических узлах. Более того, стадия III была переклассифицирована в соответствии с клиническими исходами у женщин с метастазами в лимфатические узлы без перитонеального карциноматоза по сравнению с женщинами с перитонеальным карциноматозом [78]. Кроме того, IV стадия была разделена на IVA и IVB. В соответствии с рекомендациями FIGO в оперативном отчете следует указать первичный очаг опухоли (яичник, трубку или брюшину), а в заключительном отчете о патологии следует указать гистологический класс [79].

1.4 Факторы риска развития рака яичников

Существует множество факторов, которые могут увеличить заболеваемость риска развития рака яичников, такие как генетические факторы, гормональная терапия, репродуктивные факторы, дополнительные факторы риска: ожирение, курение и др.

1. *Генетические факторы.* Мутации BRCA зародышевой линии являются наиболее распространенным генетическим риском мутаций рака яичников (17%) [80]. Гистологическим типом рака яичников, диагностируемого с мутациями BRCA зародышевой линии является HGSCS [81]. Возраст может варьировать в зависимости от типа и функциональных последствий мутации BRCA [82]. Синдром Линча (HNPCC) – наследственное заболевание, связанное с повышенным риском рака яичников (эндометриоидные и светлоклеточные карциномы). Связано не только с раком яичников и эндометрия, но также с раком мочевыводящих путей и желудочно-кишечным раком (ЖКТ) [83].

2. *Оральные контрацептивы (ОК) и заместительная гормональная терапия (ЗГТ).* Одни считают, что применение оральных контрацептивов снижает риск развития рака яичников у лиц с мутацией BRCA1 в зародышевой линии или без нее [84]. В частности, снижение риска серозного, эндометриоидного и светлоклеточного рака, независимо от доз эстрогена и прогестина (Wentzensen N. соавт., 2016). Кроме этого, ЗГТ у женщин в постменопаузе была связана с повышенным риском рака яичников (22% только с эстрогенами и на 10% с эстрогеном и прогестероном) [85]. В другом мета-анализе связи между оральными контрацептивами и снижением риска рака яичников не обнаружено (Navrilesky L.J. и соавт., 2013).

3. *Репродуктивные факторы.* Ретроспективное исследование выявило, что роды предыдущие (наличие родов в анамнезе), значительно снижают риск всех подтипов рака яичников, особенно светлоклеточного рака. Односторонняя овариэктомия снижала на 30%, тогда как двусторонняя овариэктомия была эффективна в снижении риска развития рака яичников у женщин с высоким риском генетической предрасположенности. После двусторонней овариэктомии ни у одной женщины с мутацией BRCA2 не развилась карцинома брюшины [86].

4. *Дополнительные факторы риска.* Ожирение – увеличивает риск заболеваний женской репродуктивной системы. [87]. Метаанализ показал повышенный риск рака яичников у женщин в постменопаузе с увеличением веса независимо от ЗГТ [88]. Nagle С.М. и соавт. (2015) отмечает, что у тучных женщин с LGSC, HGSC или эндометриоидным раком был плохой исход по сравнению с женщинами без ожирения. Этому подтверждение метаанализ, который показал благотворное влияние регулярной физической активности на снижение риска рака яичников на 30-60% [89]. Также регулярное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были связаны со снижением риска развития рака яичников, в частности серозных карцином [90].

Курение сигарет. Huang T. и соавт. (2015) считает, что курение сигарет связано с повышенным риском муцинозного рака и снижением риска развития светлоклеточного рака. Данные исследования показывает, что у женщин с постоянной депрессией может быть повышенный риск развития рака яичников по сравнению с женщинами без симптомов депрессии [91]. Кроме, того на выживаемость больных раком яичников оказывает отрицательное влияние

совместное воздействие курения, избыточного веса и отсутствия физической активности (Minlikeeva A.N. и соавт., 2019).

М.А. Garashova (2020) утверждает, что факторами риска развития новообразований гениталий в постменопаузальный период являются, более длительный постменопаузальный период, увеличение индекса массы тела, наличие бесплодия в анамнезе, наличие гинекологических и эндокринных заболеваний, высокая частота искусственного прерывания беременности в анамнезе. Результаты исследования свидетельствуют о важности изучения комбинированного влияния различных факторов на заболеваемость и выживаемость больных раком яичников

2 АНАТОМИЯ ЯИЧНИКОВ

Яичники – это динамичный женский репродуктивный орган, характеризующийся структурно-функциональными преобразованиями, который обусловлен важными функциями: производство женских гамет и синтез половых стероидных гормонов [92]. Яичники расположены по обе стороны от матки в пределах широкой связки (рисунок 2). Яичники имеют короткую брыжейку, посредством которой он прикреплен к заднему листку широкой связки матки и занимают яичниковую ямку на боковой стенке таза. Наружные подвздошные сосуды и мочеточник проходят по боковой стенке таза и кзади от яичников. Кровеносные сосуды и нервы входят в яичники через поддерживающую связку яичника. При рождении в яичниках содержится примерно 1-2 миллиона яйцеклеток. Только 300 из этих яйцеклеток станут полностью зрелыми в течение репродуктивного периода, одна ежемесячно выходит из яичников с целью оплодотворения.

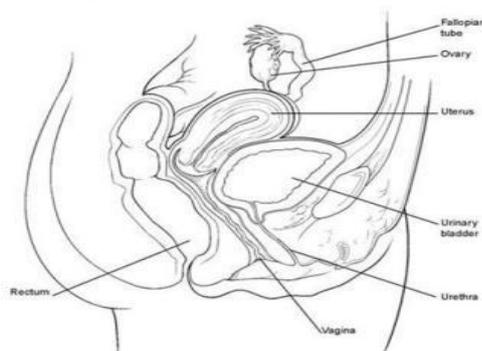


Рисунок 2 – Связь яичников с органами малого таза

Анатомия яичников

Яичник – сплющенное с боков тело овальной формы, массой 5-6 грамм. Яичники покрыты белочной оболочкой, состоящей из плотной волокнистой соединительной ткани и покрытый одним слоем кубических клеток (зародышевый эпителий). Фактический размер яичников зависит от возраста женщины, он составляет 3x2x1 см (длина, ширина и толщина, соответственно) в репродуктивном возрасте и постепенно с наступлением менопаузы яичники уменьшаются в размерах, прекращается процесс созревания яйцеклеток, овуляция, происходит процесс атрофия. Период постменопаузы происходит полное прекращение синтеза эстрогенов яичниками и менструальных кровотечений. Непосредственно под белочной оболочкой располагается паренхима, которая состоит из коркового вещества и глубже мозгового вещества [93]. В корковом веществе располагаются фолликулы различной степени зрелости (примордиальные, первичные, вторичные, третичные), желтые тела и атретические фолликулы желтого тела и белого тела, окруженные плотной соединительной тканью, образованной веретенообразными фибробластами. Мозговое вещество яичников

представлено рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой определяются каналцы первичной почки и кровеносные сосуды, нервы. У новорожденных имеется около 2 млн. фолликулов. К моменту наступления менархе часть фолликулов в яичниках подвергается атрезии и остается 400000 фолликулов (Zhou J. и соавт., 2019).

Фолликулогенез сложный и динамический процесс, отражающий репродуктивную функцию женского организма с момента полового созревания и до угасания репродуктивной функции, развитие клеток, предшествующий овуляции [94]. Как известно, формирование и дифференцировка фолликулов, последовательные события, которые строго контролируются эндокринными факторами, интраовариальными регуляторами и как генами, которые экспрессируются первичными половыми клетками, так и внеклеточного матрикса. Известно, что белковый состав, и фолликулярной жидкости и ВКМ яичников человека составляет микросреду для развития ооцитов, поскольку имеет сильную связь с процессом фолликулогенеза [95]. Важной частью ремоделирования ткани яичника является модификация компонентов ВКМ и обеспечение структурной поддержки для формирования и созревания фолликула. Одним из ключевым компонентом является ММП от сбалансированного синтеза и деградации которого зависят химические и физические свойства ВКМ, следовательно клеточный гомеостаз [96].

Важным фактором, определяющим продолжительность жизни яичников, следовательно, репродуктивный период является число примордиальных фолликулов. В физиологических условиях это зависит от содержания первичных половых клеток. При этом выбор доминантного фолликула зависит от сбалансированного процесса клеточной пролиферации и апоптоза [97]. Фолликул представляет собой основную функциональную единицу яичника, состоящий из ооцита, окруженного клетками гранулезы и тека. Основная функция слоев тека клеток в фолликулах, транспортировка питательных веществ клеткам гранулезы, кумулюсным клеткам, ооцитам, также синтез гормонов и секреторных факторов. Непрерывный рост фолликулов начинается с активацией примордиальных фолликулов, развитием первичных, вторичных, преантральные и антральные фолликулы. Далее происходит выбор одного доминантного фолликула и массовая потеря ооцитов вследствие атрезии (апоптоз) фолликула в каждом цикле. При этом биологической целью данного процесса могут быть наследование лучшей геномной информации в отборных ооцитах следующему поколению [98]. Процесс дифференцировки, который завершается созреванием и овуляцией достигают единичные ооциты в фолликулах [99].

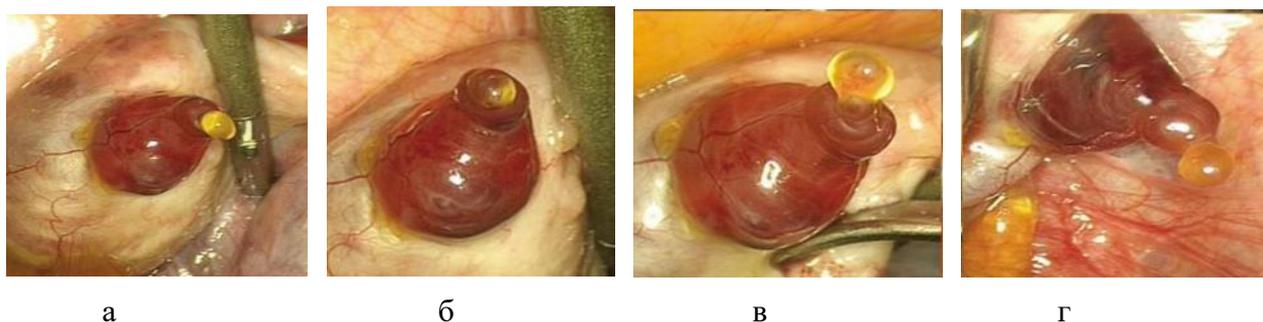
Яичник человека содержит фиксированное количество первичных фолликулов до рождения, затем скорость пополнения не растущих фолликулов к созреванию увеличивается от рождения до примерно 14 лет. С возрастом уменьшается до наступления менопаузы (50-51 лет), когда фолликулы исчезают, поскольку исчерпывается их пул, резерв. Как предполагают, в определении скорости потери нерастущих фолликулов в результате апоптоза

около 80-90% нерастущих фолликулов зависит от возраста (до 25 лет), для остальных наиболее важными становятся другие факторы, кроме возраста [100]. Фолликулы для достижения полной овуляторной и стероидогенной способности во время цикла развиваются посредством высоко скоординированного регуляторного процесса нервной, нейроэндокринной, эндокринной систем контроля. В этом в нейроэндокринном контроле функции яичников участвует гипоталамус посредством секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которые вырабатываются пептидергическими нейронами гипоталамуса. Помимо этого, потенциал действия гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), регулируется механизмом обратной связи в зависимости от уровня половых стероидных гормонов [101].

Яичниковый цикл (овариально-менструальный цикл) – это высокоорганизованный и сложный процесс, который опосредовано функциональным взаимодействием важных сигнальных путей между элементами микросреды яичников, включая ооцит, клетки гранулезы, клетки теки и окружающие стромальные компоненты, включая сосудистые и иммунные клетки. Это комплекс циклических процессов в организме женщины, наиболее выраженные в репродуктивной системе, и направленные на возможность наступления беременности [102]. Нормальный менструальный цикл наступает каждые 28 дней (нормой считается продолжительность цикла от 21 до 35 дней), при этом первый день менструации называется первым днем менструального цикла. Яичниковый цикл состоит из фолликулярной фазы, овуляции и лютеиновой фазы, в которых происходят повторяющиеся паттерны специфической клеточной пролиферации, дифференцировки и трансформации клеток. В свою очередь сопровождают процесс развития фолликулов, а также формирование и функцию желтого тела [103]. Во время фолликулярной фазы (с 1 по 14 день цикла) происходит созревание фолликула и яйцеклетки в его полости под действием ФСГ. На 14 день цикла происходит овуляция – разрыв зрелого фолликула и выход зрелой яйцеклетки в брюшную полость, за которой следует лютеиновая фаза. Лютеиновая фаза (с 15-го по 28-й день цикла) начинается с образования желтого тела и завершается беременностью или лютеолизом (дегенерацией желтого тела).

В этом процессе ведущими являются комплекс высшей регуляции гипоталамо-гипофизарной системы. При этом гипоталамус задает ритм менструального цикла за счет выброса гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в фолликулярной фазе и в лютеиновой фазе цикла. Секреция гонадолиберина стимулирует синтез гормонов гонадотропина ФСГ и ЛГ, которые играют ключевую роль в контроле функции и репродукции гонад [104]. В фолликуле яичника ЛГ стимулирует продукцию андростендиона тека клетками. Кроме того, в гранулезных клетках антральных фолликулов ФСГ стимулирует синтез ароматазы, которая индуцирует превращение в эстрадиол. Высокая концентрация эстрадиола, продуцируемого доминантным антральным фолликулом, в гипоталамусе инициирует положительную обратную связь,

приводит к секреции ГнРГ и выбросу ЛГ. В свою очередь ЛГ вызывает начало процесса овуляции (рисунок 3) [105].



а – истончение и разрыв стенки фолликула (граафов пузырек); б – выход яйцеклетки; в – полный выход яйцеклетки из фолликула; г – выход яйцеклетки в брюшную полость

Рисунок 3 – Лапароскопический вид нормальной овуляции

В фолликулярной фазе, фолликул, который доминирует, называется «доминантным фолликулом». Большинство фолликулов во время процесса созревания, в какой-то момент претерпевают атрезию. Происходит апоптоз всех клеток внутри фолликула, включая ооцита. В результате чего овулируется только один (реже более) зрелый фолликул, все остальные становятся атретичными. Как известно, атрезия фолликулов возникает из-за снижения поддержки ФСГ. Вместе с тем, ФСГ на внутриклеточном уровне способен стимулировать рост и выживание клеток в отличие от стероидогенных сигналов, перекрестно связанных с апоптозом, что приводит к тонкой регуляции гаметогенеза и в целом репродукции [106].

Овуляция – это физиологический процесс, определяемый разрывом и высвобождением созревшего фолликула из яичника. Как только фолликул высвобождается, он захватывается фимбриями маточных труб. Это вторая фаза овариально-менструального цикла, которая следует за фолликулярной фазой и предшествует лютеиновой фазе, которая прогрессирует либо до отслоения эндометрия, либо до имплантации. Высвобождение фолликулов происходит примерно за 14 дней до менструации по циклической схеме, если функция связи гипоталамус-гипофиз-яичники хорошо отрегулирована. Овуляция инициируется эндокринным выбросом ЛГ гипофиза в середине цикла, который приводит к запуску взаимосвязанных каскад сигналов, вызывая разрыв фолликула и высвобождение ооцита. Всплеск ЛГ повышает внутрифолликулярные протеолитические ферменты, тем самым ослабляя стенку яичника и позволяя миграцию зрелому фолликулу через него [107].

После овуляции начинается лютеиновая фаза менструального цикла, которая продолжается до следующей менструации. Также всплеск ЛГ вызывает лютеинизацию клеток гранулезы вместе с клетками тека-лютеина создают желтое тело, которое отвечает за прогестерон. Прогестерон стимулирует разрастание слизистой оболочки матки для подготовки к имплантации. Желтое тело важный транзитный орган, существующее в яичнике после выхода

зрелой яйцеклетки из фолликулов яичника во время овуляции. Продукция гормонов желтым телом прекращается после овуляции в течение 14 дней, если ооцит не оплодотворяется, и затем он переходит в рубец, известный как белое тело. Функция желтого тела основана в поддержании благоприятной среды матки для имплантации, за счет высвобождения гормонов (прогестерон) и регуляции гипоталамо-гипофизарного доступа путем ингибирования гонадотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса. Последний в свою очередь, снижает уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофиза. При отсутствии оплодотворения желтое тело со временем регрессирует [108].

Как показывают исследования, после овуляции требуется быстрая реорганизация клеток и интенсивный ангиогенез для поддержки перехода к секреции прогестерона. К тому же в ответ на выброс ЛГ фолликул яичника подвергается лютеинизации, которая включает клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток гранулезы и теки, превращая их в лютеиновые стероидогенные клетки. Причем процесс чувствителен к любому дисбалансу обмена веществ [109]. При этом, первыми реагируют клетки гранулезы и теки, которые продуцируют цитокины, простагландины, хемокины, стероидные гормоны и другие аутокринные и паракринные медиаторы. В свою очередь, эти медиаторы в качестве ответной реакции активируют резидентные иммунные клетки и привлекают дополнительные иммунные клетки. Совокупность этих клеток регулируют реорганизации стромы фолликулы, разрушения базальной пластинки клеток гранулез, тем самым облегчают инвазию эндотелия сосудов. Остальная часть фолликула подвергается ангиогенезу, функциональной дифференциации гранулезных и тека-клеток, ремоделированию тканей. В итоге, как в разрыве, так и в лютеинизации остальной части фолликула функциональные, и структурные перестройки одновременно достигают кульминации (рисунок 4) [110].

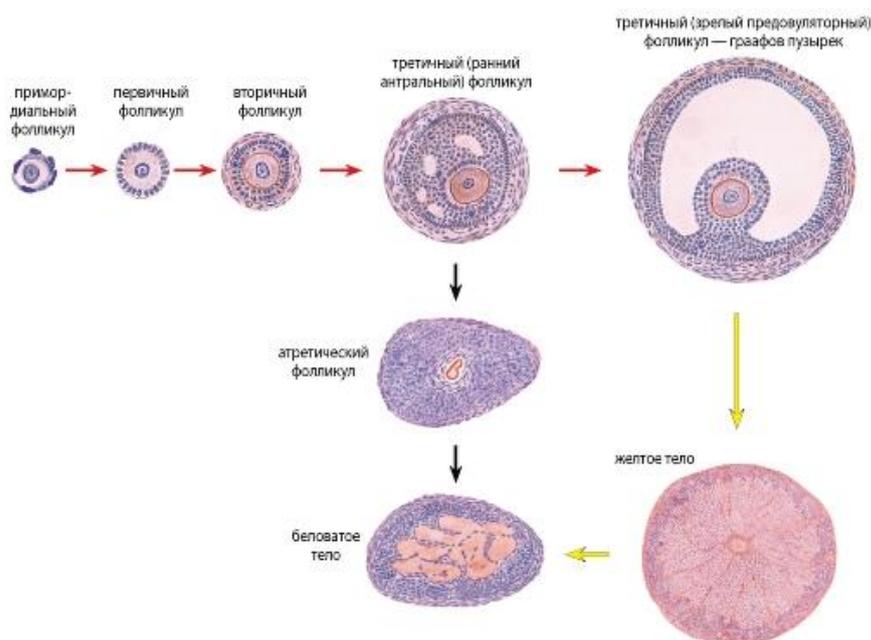


Рисунок 4 – Яичниковый цикл

Кровеносная система яичников важна для активации и роста фолликулов, для продукции высококомпетентных ооцитов. Яичники получают кровоснабжение из двух источников: 1) непосредственно из яичниковой артерии, прямой ветви брюшной аорты и проходя в составе воронкотазовой связки направляется к яичнику; 2) ветвью маточной артерии, идущей к придаткам одноименной стороны. Как только сосуды проходят через оболочку яичника, они приобретают извитой ход, их ветви становятся спиралевидными. Когда формируется желтое тело, мелкие кровеносные сосуды создают в его оболочке так называемый «сосудистый венец».

В морфологии различают 3 типа кровоснабжения яичника: первый – в 51% случаев яичник равномерно кровоснабжается из маточной и яичниковой артерии, второй – в 11%, преимущественно из ветви маточной артерии, третий – в 38% преимущественно из яичниковой артерии [111]. Понимание сосудистой анатомии яичников является важным для оптимизации методики трансвагинальной цветовой доплерографии при обследовании опухолей придатков по нескольким причинам. Поскольку яичники обладают уникальной способностью перестраивать структуру тканей и сосудистые сети с каждым репродуктивным циклом. С участием кровеносных сосудов происходит активное ремоделирование заживлению ран или развитие неоплазии. При этом в тесной связи с лимфатическими сосудами играет решающую роль в гомеостазе жидкости и переносе гормонов, иммунных клеток. В свою очередь реабсорбция и тканевая перфузия внесосудистой жидкости и белков, их транспорт обратно в кровотока осуществляет лимфатическая сосудистая система [112].

Во-первых, у многих женщин в репродуктивном периоде при исследовании в лютеиновую фазу цикла обнаруживаются зоны васкуляризации яичника с низким сосудистым сопротивлением. Несомненна роль ангиогенеза и ангиогенных факторов роста в циклическом процессе репродуктивной системы женщины. У женщин изменение гормонального фона в периоде ранней менопаузы способствует усилению экспрессии VEGF, что связано с нарастанием его содержания в сыворотке крови. По-видимому, нарушения микроциркуляции и развития тканевой гипоксии и компенсаторной активации процессов ангиогенеза становятся одной из основных причин атрезии фолликулов и склероза яичников [113].

2.1 Диагностическая ценность онкомаркеров в интерпретации опухолей

Во всем мире продолжается поиск и разработка эффективных скрининговых тестов для раннего выявления рака яичников. Для реализации стратегии скрининга рака яичников в масштабах всей популяции должны быть доказательства того, что тест достаточно чувствителен для раннего выявления рака и достаточно специфичен, чтобы не причинить вред здоровым людям. Большое значение отводится поиску опухолевых маркеров – специфических биологических веществ, продуцируемых опухолью. Опухоль-ассоциированный антиген СА-125 (Cancer Antigen 125) – высокомолекулярный мембранный

гликопротеин, принадлежит семейству муцинов, кодируемый MUC16 (Bast R.C., 1981; Chi Felder 2014). СА-125 – это обычно используемый онкомаркер при скрининге пациентов с опухолями яичников из группы высокого риска. Раковый антиген (СА-125) был назван так потому, что это 125-е антитело, обнаруженное при тестировании различных антител против опухолей яичников. Нормальный уровень. Тогда, как повышение уровня СА-125 над пределами пороговой точки (в норме СА-125 в сыворотке составляет 0-35 МЕ/мл) является критерием прогрессирования опухолевого процесса [114]. Известно, что СА-125 в небольших количествах продуцируется нормальными эпителиальными клетками яичников, клетками слизистой оболочки брюшины, клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы, молочной железы и легких. Таким образом, повышенный уровень СА-125 неспецифичен для рака яичников. Высокий уровень СА-125 часто связан с эпителиальными опухолями яичников. Как предполагают, на уровень СА125 влияет сверхэкспрессия воспалительных цитокинов, особенно IL6, при хронических воспалительных заболеваниях [115].

Известно, что СА-125 повышен при других злокачественных новообразованиях, включая рак груди, легких, ЖКТ, поджелудочной железы, эндометрия и маточных труб. Помимо, доброкачественными состояниями, связанными с повышенным уровнем СА-125, являются эндометриоз, миома матки, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), нормальная беременность, внематочная беременность и другие негинекологические состояния, такие как перитонит, дивертикулит, воспалительное заболевание кишечника, туберкулез и заболевание печени [116]. Также низкая специфичность СА-125 демонстрирует, что СА-125 неспецифичен для опухолей яичников, особенно в репродуктивном возрасте, поскольку существуют различные доброкачественные состояния, связанные с повышенными уровнями СА-125 [117]. Хотя, СА-125 является наиболее часто используемым биомаркером рака яичников, однако из-за низкой чувствительности и специфичности СА-125 не может использоваться отдельно в качестве метода скрининга. Кроме этого, СА-125 полезен для определения результатов лечения рака яичников. Серийный тест СА-125 позволяет прогнозировать рецидив опухолей яичников [118]. Помимо, СА-125 играет определенную роль в прогнозировании эффективности химиотерапии при лечении рака яичников. Из-за низкой специфичности СА-125 бесполезны для скрининга населения в целом. Однако женщины из группы высокого риска должны пройти скрининг СА-125.

За последнее десятилетие были различные исследования как панелей биомаркеров ранней диагностики в том числе комбинация СА 125 с другими биомаркерами с целью повышения его специфичности в отношении обнаружения РЯ [119, 120]. В других исследованиях в качестве прогностического индикатора преимущество СА125 оспаривается белком эпидидимиса человека 4 (HE4) [121, 122]. В настоящее время исследуются и опухолевые маркеры, включая HE4. HE4 – это гликопротеин, выделяемый в

одной трети опухолей яичников. Биомаркеры неэпителиального рака яичников включают ингибин (опухоли полового тяжа и стромы), альфа-фетопротеин и ХГЧ (опухоли половых клеток) [123]. Кроме того, HE4 имеет значение (серозной карцинома яичника) для мониторинга рецидива связанной с выживаемостью и может быть дополнительным биомаркером при выборе лечения [124]. Для дифференциации доброкачественной опухоли придатков от злокачественной и прогнозирования РЯ комбинация HE4 и СА125 чувствительна, но неспецифична.

Дополнительные маркеры к HE4 и СА125 существенно не улучшают чувствительность обнаружения РЯ. Согласно результатам исследования, многопараметрический индекс риска злокачественных новообразований служит очень полезным инструментом при отсутствии определенного биомаркера для выявления злокачественных заболеваний яичников и их быстрой сортировке [125]. Тем не менее, для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на предоперационном этапе у женщин постменопаузального периода практическую ценность представляет показатель опухолевого маркера СА-125 [126].

Таким образом, из-за ограниченной специфичности СА125 риск рака яичников у женщин оценивается в рамках мультимодального подхода. В частности, в клинической практике применяется индекс риска злокачественности (RMI), который объединяет уровни СА125, заключение ультразвукового исследования и менопаузальный статус пациентки. Использование комбинированного скрининга с СА125 может, улучшить чувствительность и специфичность, при различении доброкачественных и злокачественных заболеваний яичников

2.2 Понятие о индексе риска малигнизации и его практическая значимость

Индекс риска злокачественности (RMI) наиболее информативный и доступный метод в дифференциации опухолей доброкачественного и злокачественного происхождения. RMI это совокупность показателей как произведение абсолютного значения СА-125 (МЕ/мл), статуса менопаузы (M) и результатов УЗИ (U), по следующей формуле ($RMI = CA-125 \times M \times U$), который применяется в качестве критерия оценки риска злокачественности для определения тактики и объема лечения или для направления в специализированные учреждения. Известно, что рак яичников в подавляющем большинстве случаев являются вторичным, в основном возникают предшествующих доброкачественных опухолей. Кроме того, помимо скрытого возникновения и медленного прогрессирования рака яичников не существует универсального скринингового метода диагностики рака яичников [127].

Женщин со злокачественными опухолями следует направлять к онкологу-гинекологу, поскольку качество хирургической стадии/лимфодиссекции является важным прогностическим фактором рака яичников [128]. Не существует эффективной программы скрининга для выявления рака яичников

на ранних стадиях. Стратегии скрининга у женщин со средним риском были сосредоточены на СА-125 (опухолевый маркер) и трансвагинальной сонографии (ТВС). Комбинации СА-125 и визуальной диагностики называются мультимодальным скринингом (MMS) [129]. MMS включает алгоритм риска развития рака яичников, который назначает уровень риска на основе имеющихся у женщины симптомов, уровня СА-125, TVS и личного риска (предыдущий анамнез рака молочной железы и/или яичников) или семейного риска (известная семейная генетическая мутация, семейный анамнез рака молочной железы и/или яичников) факторов [130]. Для скрининга и раннего выявления опухолей яичников были предложены тазовая оценка, опухолевые маркеры и радиологические исследования, но каждый параметр не является ни чувствительным, ни специфическим, если рассматривать его по отдельности.

UKSTOCS, крупнейшее скрининговое испытание на рак яичников, рекомендовало скрининг на злокачественные новообразования яичников; сывороточный раковый антиген-125 (СА-125) с ТВ УЗИ для расчета индекса риска злокачественности (RMI) [131]. Jacobs и др. в 1990 году разработали систему оценки под названием RMI (индекс риска злокачественных новообразований) и был представлен как RMI-1 как произведение абсолютного значения СА-125 (МЕ/мл), статуса менопаузы (M) и результатов ультразвукового исследования (U) [132]. При этом RMI основан был на следующих 3 параметрах:

1. Абсолютное значение СА-125 в сыворотке (МЕ/мл).
2. Статус менопаузы (M) равен 1 у женщин в пременопаузе и 3 у женщин в постменопаузе.
3. Ультразвуковая оценка (U), основанная на параметрах ультразвука, и включает двустороннее поражение, множественное поражение, твердое поражение, асцит и метастазы вне яичников. Оценка U составляет 0, если ультразвуковые параметры не обнаружены, 1, если обнаружен один ультразвуковой параметр, и 3, если обнаружено ≥ 2 ультразвуковых параметров.

RMI рассчитывается по шкале: СА-125 (МЕ/мл) \times Менопаузальная оценка (M) \times Ультразвуковая оценка (U). Выражается как $RMI = CA-125 \times M \times U$. При этом пороговое значение $RMI=200$, имел 85% чувствительность и 97% специфичность в диагностике рака яичников. После данной разработки исследование подтвердили, что RMI более подходит для дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей с чувствительностью 87% и специфичностью 89% [133].

Исходный RMI (RMI-1) был модифицирован в 1996 г. Tingulstad S и др. в RMI-2 [134] был рассчитан на основе тех же параметров, что и Jacobs I и др., 1990 [135], но значение оценки было изменено. При этом RMI-2 имел 71% чувствительность, 96% специфичность, 89% положительную прогностическую ценность (PPV) и 88% отрицательную прогностическую ценность (NPV) и пришли к выводу, что RMI-2 лучше, чем RMI-1, в различении доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. И снова Тингульстад и др. дополнительно модифицировали RMI-2 в RMI-3 RMI-3

также основано было на тех же параметрах. Уровень СА-125 (МЕ/мл) × Оценка менопаузы (М) × Оценка по УЗИ (U). Значение СА-125 является абсолютным значением (МЕ/мл). Оценка в менопаузе аналогична RMI-2: 1 у женщин в пременопаузе и 4 у женщин в постменопаузе. Ультразвуковая оценка U также основана на тех же пяти критериях, как двустороннее поражение, множественная локализация, солидное поражение, асцит и метастазы вне яичников. Оценка УЗИ (U) составляет 1, если ультразвуковые параметры не обнаружены или не обнаружен один ультразвуковой параметр, и оценка U составляет 3, если обнаружено ≥ 2 ультразвуковых параметров. Tingulstad et al. обнаружили, что RMI-3 имеет 71,1% чувствительность, 92% специфичность, 69% PPV и 92% NPV при диагностике опухолей яичников [136], которые имеют разные баллы для оценки результатов ультразвукового исследования (U) и статуса менопаузы (M).

Со временем RMI-3 был дополнительно модифицирован в RMI-4 и ввели новые критерии оценки RMI, которая представляет собой оценку размера опухоли (S). Согласно данным Yamamoto et al., RMI-4 является параметрами уровня СА-125, статуса менопаузы (M), оценки ультразвукового исследования (U) и оценки размера опухоли (S) [137]. Формула по Yamamoto Y. et al. 2009, $RMI-4 = U \times M \times CA-125 \times S$, где уровень СА-125 – абсолютное значение (МЕ/мл). Оценка в менопаузе такая же, как RMI-2 и RMI-3, и она составляет либо 1 для женщин в пременопаузе, либо 4 для женщин в постменопаузе. U – это ультразвуковая оценка, основанная на 5 параметрах, таких как двустороннее поражение, множественное расположение, твердое поражение, асцит и метастазы вне яичников. Оценка УЗИ (U) составляет 1, если ультразвуковые параметры не обнаружены или не обнаружен один ультразвуковой параметр, и оценка U составляет 4, если обнаружено ≥ 2 ультразвуковых параметров. S соответствует баллу размера опухоли. Где S = 1, если размер опухоли < 7 см в одном наибольшем диаметре, и S = 2, если размер опухоли > 7 см в одном наибольшем диаметре. Yamamoto et al. Отмечает, что включение оценки размера опухоли повысило эффективность RMI для диагностики злокачественных новообразований яичников. Тем более, RMI-4 имел 86,8% чувствительность, 91% специфичность, 97,5% PPV и 90% NPV при выявлении злокачественных новообразований яичников (таблица 6).

Van Den Akker и др. обнаружили, что RMI имеет чувствительность 81%, специфичность 85%, PPV 48% и NPV 96%. Они пришли к выводу, что RMI – это простая система баллов для диагностики рака яичников во время предоперационной оценки [138]. Вместе с тем Terzić et al. обнаружили, что RMI при пороговом значении RMI 200 имел чувствительность 83,3%, специфичность 94,1%, PPV 89,3% и NPV 90,6% при диагностике рака яичников [139].

Таблица 6 – Четыре системы оценки индекса риска злокачественности (RMI)

Параметры	RMI-1	RMI-2	RMI-3	RMI-4
СА-125	МЕ/мл	МЕ/мл	МЕ/мл	МЕ/мл
Менопаузальный статус				
Пременопаузальный	1	1	1	1
Постменопаузальный	3	4	4	4
Оценка УЗИ				
- если параметра нет	U=0	U=1	U=1	U=1
- если 1 параметр	U=1	U=1	U=1	U=1
- если 2 и более параметр	U=3	U=4	U=3	U=4
Оценка размера опухоли				
- размер <7 см	-	-	-	S=1
- размер > 7 см	-	-	-	S=2

По результатам проспективного обсервационного исследования, которого проводил Nakkansson et al. в третичном онкологическом центре с участием 1159 пациентов с массами малого таза для оценки диагностической способности RMI при пороговом значении 200 RMI чувствительность составила 92%, а специфичность – 82%, PPV был 62%, а NPV – 97%. При этом отмечают, что RMI имеет высокую диагностическую точность при различении доброкачественных и злокачественных опухолей яичников [140]. Со временем с целью улучшения потенциала диагностики Wang J. и др. [141] модифицировали RMI, разработанный Jacobs I., 1990., введя исследование цветного доплера и новые опухолевые маркеры. Около 200 000 женщин в постменопаузе рандомизированы, половина из которых не проходили скрининг, четверть получала ежегодную УЗИ органов малого таза, а четверть получала мультимодальный скрининг (MMS) в исследовании UKSTOCS. Исследование UKSTOCS показало, что рак яичников диагностировался на ранних стадиях с помощью MMS по сравнению с группой, не прошедшей скрининг (40 и 26% соответственно). Также изучена эффективность четырех показателей RMI [142], где RMI I представил наилучшие результаты. Тем самым, RMI – подтвердил высокую чувствительность и специфичность, чем индивидуальные критерии [143].

Недавнее исследование (Dora SK и соавт., 2017) оценили диагностическую ценность RMI у женщин с опухолями придатков и пришли к выводу, что RMI является простым и применимым методом первичной оценки женщин с опухолями таза в неспециализированных гинекологических центрах и в развивающихся странах. В последние годы исследования по различению доброкачественных и злокачественных придаточных образований выявило эффективность применения RMI [144]. Как показывает данное исследование, при пороговом значении 238 для злокачественности, RMI показал чувствительность 89,5%, специфичность 96,2%, PPV 77,3%, NPV 98,4% и точность 95,4%. Тем самым RMI как простой, легко применимый доступный метод первичной оценки пациентов с придаточными массами высоким риском злокачественности, позволяет своевременно обращаться в специализированные

онкологические центры для проведения соответствующего лечения [145]. Аналогичное исследование утверждает, что чувствительность и специфичность RMI и ROMA показали 83,3 и 95,3% и 75 и 100% соответственно. Однако использование маркера СА-125 и RMI в диагностике у пациенток с эндометриозом теряет свою ценность [146]. Как показывает результаты метаанализа, что диагностику злокачественного процесса может в некоторой степени улучшить алгоритм оценки риска злокачественных новообразований яичников [147]. В другой работе демонстрирует эффективность индекса RMI при различении доброкачественных и злокачественных образований придатков до операции в постменопаузе. Однако у пациентов в пременопаузе достоверность RMI была умеренной [148].

Таким образом, учитывая растущую распространенность данной патологии среди женщин репродуктивного возраста, становится необходимым совершенствование методов и подходов ранней наиболее эффективной диагностики заболеваний. Ультразвуковое исследование как наиболее точный не инвазивный метод диагностики дает большую возможность раннего обнаружения изменений органа и возможность точечной биопсии яичника. Так использование специальной формулы (RMI) в совокупности с показателями УЗИ, возраста пациентки и уровня СА125 дает предикторы малигнизации кист яичников.

3 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-технической программы кафедры нормальной и топографической анатомии ЗКМУ им. Марата Оспанова «Изучение морфофункционального потенциала яичников при воздействии химических соединений (клинико-экспериментальное исследование)» №гос. Регистрации 0119РКУ0235, сроки выполнения: 2019-2020) от 29.05.2019 №1313-21-1722. МРНТИ 76.29. 76.31.29; УДК 612.017.34:611.651:615.2-071.

Согласно целям и задачам диссертационной работы был разработан дизайн исследования, определяющий выбор материала и метода исследования, получено одобрение Биоэтической комиссии ЗКМУ имени Марата Оспанова (Протокол №3 от 09.04.2019 г.), утвержден протокол исследования и этические документы: форма информированного согласия пациента и чек лист для пациентов (Приложение Б), обращающихся в гинекологическое отделение с полной фиксацией результатов ультразвукового исследования яичников и результатов уровня Ca125.

Дизайн исследования представлен следующими этапами исследования (рисунки 1, 2).



Рисунок 1 – I – этап Ретроспективное исследование

На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ историй болезней 318 пациенток репродуктивного возраста, получавших лечение в отделениях гинекологии г. Актобе в течение трех лет (2016-2018). По правилам

биоэтического комитета получено согласие руководителя клиники для ретроспективного анализа.

По данным истории болезни были составлены чек листы по каждой пациентке включающие следующие данные:

1. Возраст.
2. Паритет (репродуктивный анамнез: количество беременностей, количество родов, количество детей)
3. Менархе и менструальный статус.
4. Наследственность (особо тщательно выяснялся вопрос онкозаболеваемости родителей, родных братьев и сестер)
5. Перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания.

Отдельно изучались данные гистологических заключений. Морфологические типы ДНЯ устанавливались согласно Международной классификации ВОЗ (Франк Г., 2015.)

Все пациентки были разделены на четыре возрастные группы согласно классификации репродуктивного возраста женщины по ВОЗ и учетом воздействия возможных факторов, влияющих на здоровье матери и ребенка возрастной диапазон в группах составлен 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 – ≥ 50 лет (n=21).

Изучались следующие данные:

- частота морфологического вида доброкачественного новообразования;
- анализ обращаемости пациентов по поводу ДНЯ;
- клиничко-анамнестические особенности пациентов;
- состояния соматического и гинекологического статуса;
- состояния менструальной и репродуктивной функций;

Полученные результаты были статистически обработаны.

II этап – Проспективное сравнительное исследование

Проспективное исследование: набор материала клинических исследований проводили в отделениях гинекологии ГКП на ПХВ «Областного перинатального центра», ГКП «Больница скорой медицинской помощи». Гистологический материал обрабатывался в патологоанатомическом отделении МЦ ЗКМУ (Актобе) в период 2019-2020 гг. Изготовление снимков микропрепаратов проводилось в морфологической лаборатории ЗКМУ им. Марата Оспанова.

Нами было проведено исследование 264 пациенток, поступивших в отделения гинекологии с доброкачественными новообразованиями яичников (ДНЯ) на плановую операцию. Исследуемые женщины были разделены на группы по возрасту:

- I-я группа – репродуктивного возраста ($\geq 18-40$ лет);
- II-я группа пременопаузы ($> 40-50$ лет);
- III-я группа постменопаузы (> 50 лет).

Для определения морфологических параметров опухолей яичников (особенно женщины репродуктивного возраста) и для определения точности

RMI по сравнению с гистологическими результатами («золотой стандарт») в диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников в трех исследуемых группах. RMI был рассчитан на дооперационном этапе с использованием результатов УЗИ (U), состояние менопаузы (M) и уровня СА-125 сыворотки крови по следующей формуле: $RMI = U \times M \times CA-125$ (Jacobs I. и соавт., 1990).



Рисунок 2 – II этап Проспективное исследование

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

Критерий включения:

1. Возраст ≥ 18 лет.
2. Отсутствие в анамнезе злокачественных заболеваний и тяжелой соматической патологии других органов и систем.
3. Ультразвуковые результаты, подтвержденные наличием новообразования.
4. Пациенты, с ДНЯ подлежащие к хирургическому лечению и имеющих дальнейшие послеоперационное гистологическое заключение.
5. Наличие результата Са 125 в сыворотке крови.

Критерии исключения включают:

1. Женщины, не живущие половой жизнью (случай невозможности проведения ТВ УЗИ).
2. Придаточные образования при беременности.
3. Подозрение на эндометриоз, аденомиоз.

4. Подозреваемый ВЗОМТ.

5. Подтвержденные случаи лечения злокачественных новообразований яичников.

6. Тазовые образования, возникающие из мочевыводящих путей и/или желудочно-кишечного тракта.

Перспективное исследование начато с детального сбора сведений анамнеза из медицинской документации (выписки из амбулаторных карт, историй болезни, эпикризы), также дополнительный материал собирался непосредственно от пациентки и далее информация вносилась в чек-листы.

Фиксировались следующие данные:

- возраст;
- менархе;
- характер менструальной функции (регулярность и продолжительность менструального цикла, наличие или отсутствие менструального цикла);
- данные о менопаузе;
- начало половой жизни;
- перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания;
- особенности репродуктивной функции (количество беременностей и родов, наличие в анамнезе прерываний беременности, выкидышей, бесплодия);
- количество и объем хирургических вмешательств в анамнезе. Чек лист в приложении Б.

В данном исследовании для расчета индекса риска малигнизации помимо данных чек листа мы использовали данные УЗИ яичников и уровень онкомаркера Ca125 в крови.

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 [149].

Ультразвуковое исследование доброкачественных новообразований яичника. Ультразвуковое исследование (УЗИ) наиболее доступный простой и неинвазивный метод визуализации с минимальным риском для пациента [150]. Диагностическая процедура УЗИ проводилась на аппарате «Voluson E8» с использованием трансвагинального датчиков с частотой 7,5 МГц. Точность визуализации обеспечивалась за счет максимального приближения датчика к области изучения. В результате проведения УЗИ (У) нами взяты следующие параметры:

- объем яичников;
- размеры кистозного образования;
- толщина стенки кисты в мм;
- внутренняя структура;
- эхогенность.

Пять ультразвуковых признака злокачественности брались за основу расчета критерия – U в формуле индекса риска малигнизации: 1) мультилокулярность (бинокулярность); 2) наличие твердых областей, 3) двухсторонность; 4) наличие асцита; 5) внеовариальных опухолей или наличие метастазов с начислением балла для расчета формулы.

U – 0, если не было обнаружено ни одного или одного из этих результатов.

U – 1, и оценка 3, если ≥ 2 из этих признаков присутствовали.

В исследовании использованы УЗИ снимки и видео-записи сонографической процедуры. Так как ультразвуковая информация была предварительно записана в электронную систему сбора данных. Эталонным стандартом был гистологический диагноз хирургического образца новообразования, полученного в местном учреждении. УЗИ проводилось вагинальным датчиком, который помещался непосредственно во влагалище. Получение более качественного и четкого изображения является главным преимуществом метода перед традиционным трансабдоминальным исследованием. Высокую диагностическую ценность в клинической практике TV УЗИ имеет при одновременном использовании ЦДК, который позволяет более четко оценить внутреннюю структуру опухолевого образования (внутренний эхо-сигнал и кровоток) [151].

В УЗИ обследовании, систематически использовано эндокавитальной сонографии с использованием зонда микроконвексного массива, вставленного трансвагинально, и комбинацию трансабдоминальной сонографии с использованием конвексного зонда для тщательной оценки возможного распространения опухоли в брюшной полости.

Определение CA125 методом иммуноферментного анализа. Маркер CA125 был определен иммуноферментным анализом (CA125 ELISA) для количественного диагностического измерения CA 125 in vitro в сыворотке и плазме. Набор для ELISA CA 125 представляет собой твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), основанный на сэндвич-тестах. Лунки для микротитрования покрыты моноклональным (мышинным) антителом, направленным на уникальный антигенный сайт молекулы CA 125. Образцы крови пациента, содержащую эндогенный CA 125, инкубируют в лунке с покрытием с ферментным конъюгатом, который представляет собой моноклональное антитело против CA 125, конъюгированное с пероксидазой хрена. После инкубации несвязанный конъюгат смывается. Количество связанной пероксидазы пропорционально концентрации CA 125 в образце крови. После добавления раствора субстрата интенсивность окраски пропорциональна концентрации CA 125 в образце пациента. При определении концентрации CA125 в сыворотке пациентов были соблюдены все рекомендации производителя. Материалом для исследования CA 125 явилась венозная кровь. Забор венозной крови в объеме 3-5 мл проводился утром натощак. Для достоверности результата пациентов информировали о подготовке: за 8 часов до анализа прекращение употребления еды и напитков

(кроме воды). Анализ СА 125 не проводился во время менструального цикла. СА 125, высокомолекулярный муцин, впервые был определен в 1981 году моноклональным антителом [152]. СА125 – высокомолекулярный гликопротеид (молекулярная масса от 200 до 1000 кДа) группы муцинов, который секретируется опухолевыми клетками эпителия яичников, а также другими патологическими и нормальными клетками, имеющими происхождение из Мюллера протока. Са125 относится к группе фетальных онкомаркеров. СА 125 продемонстрировал свою значительную ценность в качестве маркера при мониторинге пациентов с раком яичников, после обнаружения в крови некоторых пациентов со специфическими типами рака или другими доброкачественными состояниями. Углеводный антиген 125 (СА125) являющихся непосредственными продуктами жизнедеятельности опухолевых клеток, либо выделяющихся нормальными клетками при опухолевой инвазии и наиболее подтвержденных, широко применяемых биомаркеров при ранней диагностике новообразований и раке яичника. В этом отношении отличные результаты дает специфические биохимические исследования, позволяющие выявлять наличие онкомаркера СА125. Максимальное содержание данного онкомаркера в крови не должно превышать 35 МЕ/мл. Для женщин в постменопаузе нормальный уровень показателя – не более 20 МЕ/мл. Такое исследование является наиболее эффективным методом ранней диагностики новообразований [153, 154].

Морфологическое заключение как известно является «золотым стандартом» в диагностике опухолевых заболеваний. Гистологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении МЦ ЗКМУ им. Марата Оспанова и включало окраски стеклов гематоксиллин-эозином и проведение иммуногистохимических окрасок. После вырезки материала проводили фиксацию и в качестве фиксатора использовали 10% раствор забуференного формальдегида. Далее после этапа парафинизации делали срезы толщиной 4-5 мкм из парафиновых блоков. Далее стекла окрашивали гематоксиллин-эозином по общепринятой методике [155].

Иммуногистохимические методы занимают важное место в современной диагностической онкоморфологии. Иммуногистохимия (ИГХ) – представляет собой фундаментальный молекулярный метод, который предоставляет информацию о степени экспрессии различных генов пролиферации и апоптоза в морфологии ткани, особенности гистогенеза опухолей, определить прогноз течения заболевания. ИГХ является вспомогательным методом, требующий высокий уровень критической интерпретаций в контексте с другими данными, в том числе клиническими [156, 157]. В своей работе мы провели исследование пролиферативной активности Ki-67, изучение степени апоптоза клеток р53 ткани яичника.

Ki-67 ядерный антиген наиболее информативный молекулярный маркер биологических свойств опухоли. Ki-67 характеризуется высокой экспрессией в циклических клетках и является клинически важным маркером пролиферации с хорошо установленной прогностической ценностью. Это исключительно

эффективный маркер определения доли роста популяции опухолевых клеток, диагностической дифференциации типов опухоли, определении необходимости химиотерапии и прогнозировании анализа выживаемости [158].

p53 – опухолевый супрессор является регулятором процессов остановки клеточного цикла, репарацию ДНК, старение и апоптоз. Данный белок оказывает свое влияние на различные дифференциации посредством прямого регулирования специфических ключевых факторов, контролирующих эти процессы. Комплексная регуляция дифференцировки путем регулирования экспрессии определенных генов имеет решающее значение для подавляющей опухоль активности p53, которая поддерживает надлежащее клеточное состояние, предотвращая неправильное созревание или перепрограммирование. Поскольку аберрантная дифференцировка или дедифференцировка могут приводить к образованию трансформированных клеток, нарушение функции p53 из-за ее дефицита или мутации может привести к остановке созревания стволовых или прогениторных клеток и/или накоплению онкогенных включений, которые могут вызывать опухоль [159]. Клеточный антиген p53 как «хранитель генома» служит для поддержания надлежащего клеточного состояния, предотвращения неправильного созревания или перепрограммирования.

Иммуногистохимическое исследование проведено по следующему протоколу:

– депарафинация и регидратация:

- 1) ксилол I – 10 минут;
- 2) ксилол II – 10 минут;
- 3) спирт 100% – 10 минут;
- 5) спирт 96% – 10 минут;
- 6) спирт 70% – 10 минут;

– демаскирование: термическим путем инкубировали в цитратном буфере (0,01 М, рН = 6,0) нагревание в водяной бане 5-7 минут. Промыть в PBS 3 раза по 5 минут;

– блокирование: на мокрые срезы наносили 0,3% пергидрола (H_2O_2) для нейтрализации активности эндогенной пероксидазы. Проводили блокировку в течение 30 минут. После промывка в PBS 5 минут;

– инкубация с первичными антителами. Материал инкубировали при температуре 37° в течение 60 минут с первичными антителами: MAC047Hu22 Моноклональное антитело к белку Ki-67(Ki67P), 100 мкг; МАА928Hu22 Моноклональное антитело к белку p53 (P53), 100 мкл; разведенным в соответствии (1: 150 для Ki-67, 1: 100 для P53) с рекомендациями производителя (Cloud-Clone Corp., Wuhan, Китай). Далее промывка срезов в PBS 3 раза по 5 минут;

– меченное биотином козье антитело против кроличьего IgG (100 мкл), инкубация в течение 30 минут при 37° ;

– инкубация рабочим раствором стрептавидин – HRP 100 мкл (вспомогательный набор реагентов – IS086-2), 30 минут при температуре 37°. Промывка в PBS 5 минут;

– инкубация с помощью свежего раствора DAB в течение 5 минут при комнатной температуре. Далее промывка в PBS 3 раза по 5 минут.

Окрашивание ядер. На готовое стекло наносили гематоксилин, инкубируя в течение 2 минуты, после промывки в PBS, закрывали покровным стеклом с помощью монтирующей среды. Материал оценивали с помощью светового микроскопа при увеличении $\times 100$; 400.

Микроскопирование гистологических препаратов проводили в морфологической лаборатории ЗКМУ имени Марата Оспанова с использованием лабораторного медицинского видеомикроскопа Axio Lab A1, регистрационное удостоверение РК-МТ-7№009046. Наименование держателя регистрационного удостоверения Carl Zeiss Microscopy GmbH, производитель Carl Zeiss Meditec, страна производитель Германия, дата государственной регистрации: 17.08.2018, №N016546.

Морфостереометрическое исследование

Количественный микроскопический анализ проводили на разных уровнях увеличения светового микроскопа $\times 10$, $\times 40$ с целью определения степень патологических изменений по сравнению нормальной ткани и риск малигнизации в виде пролиферации эпителия кисты. В качестве технического оснащения были использованы образец винтового окуляр-микрометра и объект-микрометра, с помощью которого калибруют различные окулярные вставки для стереометрии, измерительные окулярные линейки. Калибровку вставок проводили на предметном столике микроскопа устанавливая объект микрометр. Деления объект-микрометра составляет 10 мкм. Под микроскопом определяли число делений объект-микрометра, соответствующих числу делений винтового окуляр микрометра. После этого находили цену деления применяемых вставок по формуле (1):

$$p = a \times c/b \quad (1)$$

где c – число деления объект-микрометра. Измерительные приборы использовали для определения объема элементов гистоструктур яичника при новообразованиях:

- объем эпителия;
- диаметр эпителиальных клеток;
- ядерно-цитоплазматическое отношение;
- диаметр сосудов.

Для стереометрического анализа проводили большое число замеров или подсчетов изучаемых структурных компонентов тканей [160]. Качественный анализ гистоструктур выполняли на различных увеличениях видеомикроскопа Axio Lab A1. Количественная системная характеристика проводилась стереометрическим методом [161]. Анализ результатов изображений ИГХ был

проведен с помощью компьютерной автоматизированной оценки для количественного определения биомаркеров реакции с использованием программы «GenASIs».

Статистический анализ проведён с помощью прикладной программы SPSS (statistical package for social sciences), версия 20 (Chicago, IL, USA). Числовые переменные представлены как среднеарифметические значения, $M \pm SD$, где M -средняя арифметическая, SD -стандартное отклонение. Категориальные переменные представлены в виде числа и процента (%). Для анализа количественных и качественных данных использовались критерии Стьюдента и хи-квадрат (χ^2) соответственно. На основании построения прогностических моделей бинарного классификатора с помощью ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic) и площади под кривой (AUC) изучили точность RMI для определения чувствительности, специфичности, PPV и NPV при различении доброкачественных и злокачественных образований яичников в трех исследуемых группах.

Анализ коэффициента корреляции также использовался для обнаружения взаимосвязи между RMI и переменными участников, включая возраст участников, вес, ИМТ, паритет, СА-125 и оценку УЗИ в группе злокачественных новообразований яичников. $P < 0,05$ считалось значимым:

Чувствительность – это пропорциональное выявление лиц с интересующим заболеванием в популяции.

Специфичность заключается в пропорциональном обнаружении в популяции лиц без заболевания, представляющего интерес.

PPV – это доля всех людей с положительными тестами, у которых есть заболевание.

NPV – это доля всех здоровых людей с отрицательными тестами.

4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Результаты ретроспективного анализа

За анализируемый период (с января 2016 г. по январь 2018), с доброкачественными новообразованиями яичников поступило 318 пациенток в возрасте от 18 до 62 лет. Средний возраст составил $33,79 \pm 9,33$ года. Доля пациенток в возрастной группе I (20-40 лет) – 245 (77,04%), во II группе (41-44 лет) -28 (8,81%), в III группе (45-49 лет) -24 (7,55%) и IV группе (≥ 50 лет) 21 (6,6%) пациенток (рисунок 3).



Рисунок 3 – Распространенность ДНЯ

Оперативному лечению подвергались 176(55,35%) пациентов. Из них лапароскопическим доступом у 115(36,17%) и лапаротомическим доступом у 61(19,18%). Консервативно были пролечены 142(44,65%) по поводу патологии матки, с жалобами на аномальное кровотечение и с заключением УЗИ 11(3,45%) ДНЯ или была как случайная находка 7(2,2%) во время обследования. Анализ клинико-anamnestических данных показал, что синдром острого живота был сопряжен с апоплексией в 27,10% наблюдений, перекрутом ножки кисты в 9,68%, в связи, с чем предпринимались оперативные вмешательства. По происхождению новообразования выявлены на правом яичнике в 175(55%) и на левом яичнике в 131(41,2%) случаях, двусторонняя киста в 12(3,8%) наблюдениях (таблица 7). В анамнезе хирургические вмешательства на органах малого таза имели 24 (7,55%) и повторные оперативные вмешательства у 10 (3,14%) пациентов.

При анализе менструальной функции установлено, что средний возраст менархе соответствовал 13-14 годам у более 70% пациенток 1-й и 4-й групп и у более 60% 2-й и 3-й групп. В возрасте до 12 лет наблюдалось у 23 (7,23%), из них большинство 17(6,94%) случаев составляет 1-й группа и в 16-17 лет встречался у 53 женщин (16,67%), из них 37(15%) пациенток 1-й группы. Таким образом, поздний возраст менархе в 1-й группе встречался в 6,1 раз и 4,6 раза чаще, чем у женщин 2-й и 3-4-й групп соответственно. При сравнительном изучении возраста наступления менархе между обследуемых группах значительных различий не отмечались ($p=0,54$). У 31(9,75%) пациенток встречались нарушения овариально-менструального цикла, причем в 1-й группе отмечается чаще в 6,6 раз и 4,0-6,6 раза чаще, чем в 1-й и 3-4-й группах. Сравнительное изучение исследуемых групп составляет с одинаковой частотой

($p=0,20$). Вместе с тем по данным анамнеза менопауза отмечалась у 13(4,09%) пациенток, из них единичные случаи в 3-й группе и 11(3,46%) случаев в 4 группе.

Таблица 7 – Клинико-патологические особенности исследуемых образований придатков ($n = 318$)

<i>Переменные</i>	<i>Исследованные женщины n (%)</i>
<i>Распространенность исследуемых образований придатков по возрасту</i>	
I группа (18-40 лет)	245 (77,04)
II группа (41-44 лет)	28 (8,81)
III группа (45-49 лет)	24 (7,55)
IV группа (> 50 лет)	21 (6,6)
<i>Происхождение изученных образований придатков</i>	
Правый яичник	175 (55,0)
Левый яичник	131 (41,2)
Двусторонний	12 (3,8)
<i>Вид лечения образований придатков</i>	
Консервативное лечение	142 (44,65)
Хирургическое лечение	176 (55,35)
Лапароскопия	115 (36,17)
Лапаротомия	61 (19,18)
<i>Гистологические результаты хирургически управляемых образований придатков</i>	
Функциональные кисты яичников	115 (36,2)
Доброкачественные опухоли яичников	59 (18,55)
Пограничные опухоли яичников	2 (0,63)
<i>Связь исследуемых образований придатков с беременностью и исходом беременности</i>	
Самопроизвольный выкидыш	56 (17,61)
Внематочная беременность	33 (10,38)
Доношенная беременность	32 (10,06)
Нежизнеспособная преждевременная беременность (<24 недель)	20 (6,29)
<i>Связь исследуемых АМ с другими патологическими состояниями женских половых путей</i>	
Сальпингоофорит	157 (49,3)
Патология шейки матки и ВЗОМТ	47 (14,8)
Лейомиома матки	36 (11,3)
Гиперплазия эндометрия	14 (4,4)

По репродуктивной функции в анамнезе беременность зафиксирована у 206 (64,78%) и не было у 112 (35,22%) пациенток. При этом в 1-й группе в 6,3-7,4 раза и 10,0 раза чаще, чем во 2-3-й группах соответственно. Не было статистически значимым ($p=0,06$). У 186 (58,49%) пациенток беременности закончились родами ($p=0,22$).

Внематочная беременность встречались у 33 (10,38%) пациенток первых 2-х групп, единичные случаи 3-й группы и неразвивающиеся беременность у 20 (6,29%) пациенток 1-й группы и единичные случаи 2-й группы.

Частота бесплодия составило в 11 (3,46%) наблюдениях 1-й группы, в остальных группах не установлено. Помимо этого, в исследуемых группах в 88 (27,67%) в анамнезе искусственно прерывали беременность. При этом у 59(18,55%) встречается в 1-й группе в 4,9-5,9 раза и 8,4 раза чаще, чем во 2-3-й и 4-й группах, соответственно ($p=0,03$). Следует отметить, что в активном репродуктивном возрасте (1 группа) чаще встречается у 59(18,55%) и в 4,9-5,9 и 8,4 раза, чем в остальных трех группах соответственно. Статистическая значимость составляет ($p=0,03$).

Согласно результатам, представленной в схеме (рисунок 4), наиболее частой гинекологической патологией у исследуемых групп являлись хронические воспалительные заболевания придатков и матки у 157(49,3%), заболевания матки в сочетании с ВЗОМТ у 47(14,8%) и у 36(11,32%) миома матки, гиперплазия эндометрия – в 14(4,40%) наблюдениях. Кроме того, 44,34% изученных новообразований были связаны с беременностью, которые завершились у 17,61% выкидышем, у 10,38% была внематочная беременность, у 6,29% нежизнеспособные преждевременные роды <24 недель беременности, только доношенными родами завершилось у 10,06%.



Рисунок 4 – Исход беременности и сопутствующие патологические состояния женских половых путей с исследуемыми придаточными образованиями

При оценке гистологического заключения согласно Международной классификации опухолей яичников (2014) установлено, что в исследуемом материале преобладала функциональные кисты яичников 115 (36,2%) и доброкачественные опухоли яичников в 59 (18,55%) наблюдениях. При этом процесс малигнизации опухолей наблюдался в единичных случаях во 2-й и 4-й групп (0,63%). По результатам гистологического исследования было выявлено,

что в 1-й группе у 21 (8,61%) фолликулярная и у 16 (6,56%) встречались серозная киста. Распространенность дермоидной и эндометриодной кист была одинаковой частотой, в 5(1,58%) и 5(1,58%) наблюдениях. Также отмечались сочетания ДНЯ, среди которых определялись сочетания серозной и кисты желтого тела в 31(12,70%) случаев и серозной кисты, муцинозной цистоаденомы в 15(6,15%).

Во 2-й группе самой многочисленной были фолликулярные кисты (14,81%) и из сочетанных отмечается преобладание серозной кисты и муцинозной цистоаденомы (18,52%). Сочетания серозной кисты и кисты желтого тела (7,41%), серозной и фолликулярной кист (7,41%) встречались одинаковой частотой.

В 3-й группе преобладание сочетания серозной и лютеиновой кист, серозной кисты и муцинозной цистоаденомы 16,67 и 16,67% соответственно. Затем следует сочетание серозной и фолликулярной кист 8,33%. Фолликулярная киста встречалась в 8,33% наблюдений.

В 4-й группе наиболее часто встречались серозная киста в 14,29% наблюдении, с такой же частотой сочетание серозной кисты и муцинозной цистоаденомы в 14,29%. Также в 9,52% случаев фолликулярной кисты и в 9,52% сочетание фолликулярной кисты и муцинозная цистоаденома.

При анализе в структуре доброкачественных новообразований репродуктивного возраста преобладают опухолеподобные образования яичников (ООЯ) (80,4%), чем истинные опухоли (19,59%) в 1-й группе, 64,28 и 32,14% соответственно во 2-й группе, 70,84 и 29,17% в 3 группе, в 66,6 и 28,57% наблюдениях в 4-й группе соответственно. Причем в 1-й группе выявлены опухолеподобные образования, кисты различного генеза (фолликулярная, серозная, дермоидная и эндометриодная). В других трех группах наряду с ООЯ чаще встречаются истинные опухоли, при этом наиболее часто встречались их сочетания (серозная и муцинозная цистоаденома, фолликулярная киста и муцинозная цистоаденома). Злокачественная трансформация этой опухоли, хотя и редкая, наблюдалась (0,68%).

Таким образом, придаточные массы чаще встречались в репродуктивном возрасте группы (77,04%), а в 44,34% исследованных АМ были связаны с беременностью. Наиболее частой нозологической формой были опухолевидные образование яичников в 36,2% (115/318), истинные опухоли в 18,55% (59/318) и пограничные злокачественные опухоли яичников в 0,63%(2/318). Основным поводом для хирургического вмешательства у исследуемых женщин были апоплексия кисты яичника – 27,1%, перекрут придатка – 9,7%. Однако, выявить настораживающие факторы риска развития онкологического процесса в яичниках, как по данным паритета, так по гинекологической патологии анамнеза не удалось. Ретроспективное исследования основанное на изучении влияния гинекологических заболеваний, анамнеза и паритета не раскрывают целостного представления рисков малигнизации у женщин в различных возрастных группах. Анализ полученных результатов показывает тесную корреляцию между возрастом и морфологическим типом новообразования.

Возникновению новообразований подвержены женщины с хроническими воспалительными процессами органов малого таза, а также отмечается высокое воздействие наличия доброкачественных новообразований на качество вынашивания беременности.

4.2 Ультразвуковые характеристики доброкачественных новообразований яичников женщин исследуемых групп проспективного исследования

Анализ поводов назначения ультразвукового исследования органов малого таза показал, что чаще всего женщин к обследованию приводят возникающие боли внизу живота. При этом данный показатель очень высокий в группе женщин репродуктивного возраста 18-40 лет. Нами было установлено, что при анализе обстоятельств выявления опухолей и опухолевидных образований яичников (ООЯ) у большинства пациенток новообразования яичников выявлены на основании их жалоб. 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. (таблица 8).

Таблица 8 – Обращаемость пациентов трех исследуемых групп

Исследуемые группы/поводы исследования	I	II	III
Боли внизу живота	71,5% (63/88)*	45,45% (40/88)	67,04% (59/88)
Нарушение менструального цикла	11,36% (10/88)	15,9% (14/88)	-
Бесплодие	4,5% (4/88)	12,5% (11/88)	-
Обследование без симптоматики	7,9% (7/88)	12,5% (11/88)	17,04%(15/88)*
Боли и нарушения менструальной функции	5,68% (5/88)	7,95% (7/88)	-
Другие	-	5,68% (5/88)	15,9%(14/88) *
* – P= 0,30 – достоверность различии сравнении			

Результаты веса, возраста, узи, Ca125, RMI представлены в таблицах 9, 10, 11, 12 в трех исследуемых групп. 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 ($P=0,0$). Также не было существенной различий между группами пременопаузы и постменопаузы относительно среднего возраста ($45,3 \pm 2,6$ и $57,6 \pm 4,3$ года, соответственно) ($P=0,0$). 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) ($P=0,004$). 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, ($P=0,9$).

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). По репродуктивной функции (паритет) установлено, что роды в анамнезе от 1 до 6 были у 84/88 репродуктивной группы, роды отсутствовали (бесплодие) в 4 случаях, из них 3 наблюдения в группе злокачественных и 1 в группе доброкачественных новообразований.

В группах пременопаузы и постменопаузы у 77/88 и 76/88 от 1 до 4 родов, при этом роды отсутствовали по разным причинам в 11/88 и 12/88 случаях соответственно группам. Причем 10/11 и 12/12 случаев были характерны для злокачественного процесса и 1/11 случай в пременопаузе для доброкачественного процесса и показатель паритета составляет $0,78 \pm 0,8$ и $3,2 \pm 0,9$ ($P=0,8$) соответственно, в трех исследуемых группах.

Средний вес был значительно ниже в репродуктивной группе по сравнению с пременопаузальной группой $65,8 \pm 11,4$ и $73,2 \pm 9,5$ кг соответственно ($P_1=0,04$), между репродуктивной и постменопаузальной группами ($65,8 \pm 11,4$ кг) и $73,3 \pm 11,5$ кг соответственно), ($P_2=0,5$). В то время как не было различий в отношении среднего веса между пременопаузального и постменопаузального групп ($73,2 \pm 9,5$ и $73,3 \pm 11,5$ кг, соответственно) ($P_3=0,9$). При этом в группах злокачественных и доброкачественных новообразований средний вес составил $83,2 \pm 8,4$ и $66,3 \pm 8,7$ ($P=0,6$) соответственно. Репродуктивные, пременопаузальные и постменопаузальные группы были схожими, без существенных различий в отношении ИМТ ($24,8 \pm 3,9$, $28,02 \pm 3,6$ и $28,2 \pm 4,2$ кг/м² соответственно), ($P_1=0,2$, $P_2=0,7$ и $P_3=0,9$ соответственно). Хотя была значительная разница между злокачественными и доброкачественными опухолями яичников в группе постменопаузы в отношении ИМТ ($32,8 \pm 2,9$ и $25,7 \pm 2,2$ кг/м² соответственно) ($P=0,03$).

Не было существенной разницы между репродуктивной и пременопаузальной группами в отношении задокументированных интраоперационных данных 40,9% (36/88) и 47,7% (42/88) соответственно ($P_1=0,5$), в то время как четко задокументированные.

Интраоперационные данные – были значительно выше в группе постменопаузы (89,8% (79/88)) по сравнению с репродуктивной или

пременопаузальной группами (40,9% (36/88) или 47,7% (42/88) соответственно; (P2=0,001 и P3=0,009 соответственно), (рисунок 5).

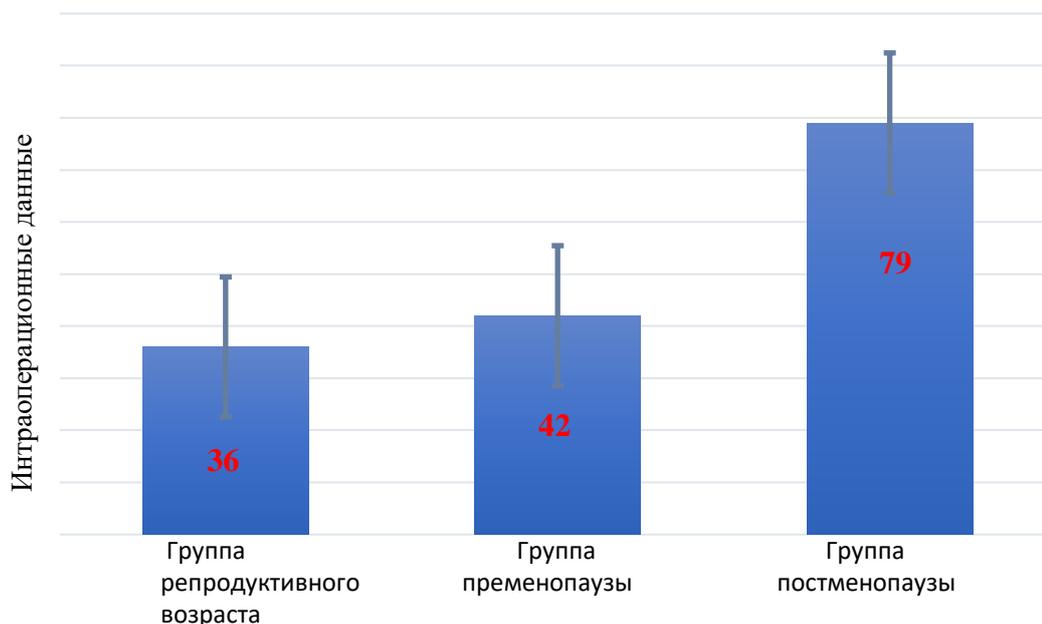


Рисунок 5 – Интраоперационные показатели трех исследуемых групп

Всем пациенткам выполнялось ультразвуковое исследование, и информативность ультразвукового сканирования составила 96,4%. Следует отметить, что по локализации ДНЯ (как истинная опухоль, так и опухолевидные образования) гораздо чаще выявлялись в правом яичнике (51,2%) по сравнению с левым (35,38%), остальную часть составляет двустороннее поражение (13,42%). Все пациенты прошли стандартизированное трансвагинальное ультразвуковое исследование опытным специалистом по ультразвуковому обследованию в соответствии с протоколом исследования. Результаты ультразвукового исследования были описаны с учетом следующих параметров: объем яичников, размеры кистозного образования, толщина стенки кисты в мм, внутренняя структура, экзогенность. Самыми распространенными доброкачественными новообразованиями яичника были серозная киста, дермоидная, фолликулярная и цистоаденома.

Серозная киста эхографически проявилось как подвижное однокамерное образование, округлой формы размером 8,0x10,5 см. Большей части, внутренняя поверхность четкая, ровная, содержимое анэхогенное, наружный контур ровный (рисунок 6).

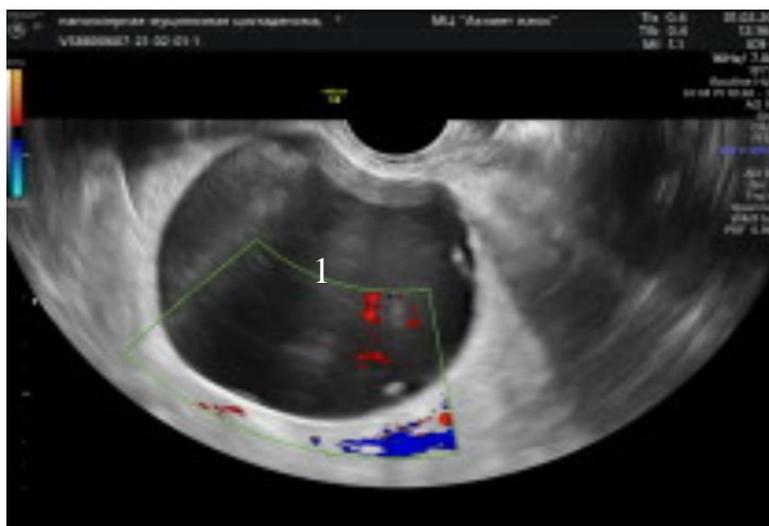
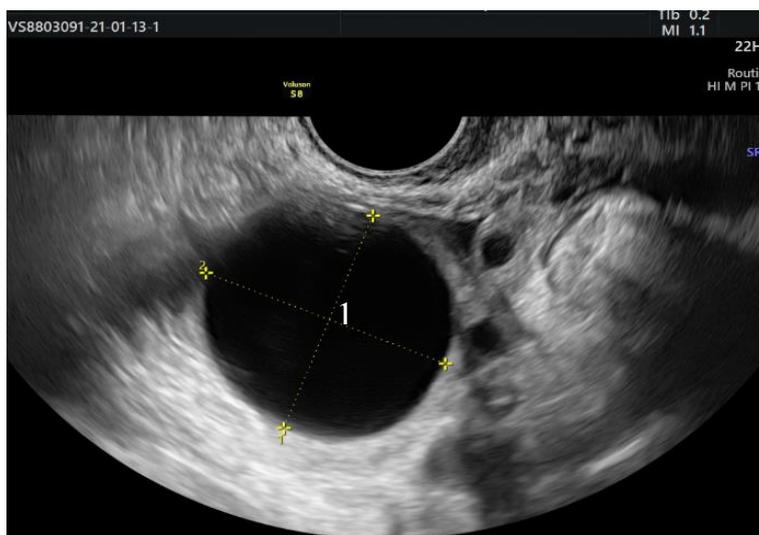


Рисунок 6 – Серозная киста

Фолликулярная киста характеризовалась следующими эхографическими изменениями как однокамерные образования округлой формы, расположенные кзади и сбоку от матки. Образование тонкостенное с ровными четкими контурами, при этом содержимое полости однородное в виде затемнения – анэхогенное. Диаметр кисты были от 6,1 до 7,3 см. (рисунок 7).



1 – анэхогенное образование

Рисунок 7 – Фолликулярная киста

Дермоидная киста. Справа жидкостное образование округлой формы, ровным контуром, диаметром 6,3×4,9×6,6см, стенка тонкая 2 мм, аваскулярная, содержимое неоднородное с участками повышенной эхоплотности с линейными структурами, ткань яичника не визуализируется. Свободной жидкости за маткой нет (рисунок 8).



1 – неоднородное гиперэхогенное содержимое с линейными структурами

Рисунок 8 – Дермоидная киста

Серозные цистаденомы. Новообразование яичников (> 6 см), при этом эхографические признаки характеризуется множественными перегородками, внутреннее содержимое анэхогенное многокамерное образование с гиперэхогенной перегородкой, или разрастания, полностью занимающие полость образования (рисунок 9).



1 – мультилокулярность; 2 – перегородки

Рисунок 9 – Серозная цистаденома

Ультразвуковая оценка (U) была получена из данных морфологических результатов, если были обнаружены на УЗИ. Для оценки ультразвукового изображения предполагаемой массы использовались следующие параметры: двустороннее поражение, мультилокулярность, твердые участки, асцит и

метастазы вне яичников или узелки в животе. Эталонным стандартом был гистологический диагноз хирургического образца новообразования.

Характеристика оценки УЗИ трех исследуемых групп и при доброкачественной и злокачественной новообразований представлены в таблицах 8, 9, 10, 11. В репродуктивной группе был значительно ниже в 1,5 и 1,75 раза по сравнению с группой пременопаузы ($1,6 \pm 1,2$ и $2,4 \pm 0,96$, соответственно, $P1=0,01$) и постменопаузы ($1,6 \pm 1,2$ и $2,8 \pm 0,6$ соответственно, $P2=0,0$). При этом в 52/88 наблюдениях выявлены не более одного морфологического признака и часто это была мультилокулярность. В 36 наблюдениях обнаружены 2 и более ультразвуковых параметров, при котором характерными параметрами были мультилокулярность, твердые участки и/или асцит, которые часто встречались при цистоаденоме (10), серозной кисте (5), дермоидной кисте (4), в том числе фолликулярной кисте (в 3 наблюдениях).

Оценка показателя УЗИ в группе пременопаузы был выше в 1,5 раза по сравнению с репродуктивной группы ($2,4 \pm 0,96$ и $1,6 \pm 1,2$ соответственно, $P1=0,01$) и 1,1 раза ниже по сравнению с группой постменопаузы ($2,4 \pm 0,96$ и $2,8 \pm 0,6$, соответственно, $P3=1,0$). Показатели УЗИ при злокачественных опухолях яичников в 1,4 раза выше, чем при доброкачественных опухолях яичников составили $3,0 \pm 0,0$ и $2,14 \pm 1,07$ соответственно, ($P=1,0$). По ультразвуковой оценке обнаружено не более одного морфологического параметра в 23 наблюдениях из 88, в остальных наблюдениях выявлено 2 и более морфологических изменений.

Показатели оценки УЗИ в группе постменопаузы значительно выше в 1,75 раза по сравнению с репродуктивной группы ($2,8 \pm 0,6$ и $1,6 \pm 1,2$ соответственно, $P2=0,0$) и 1,1 раза выше по сравнению с группой пременопаузы ($2,8 \pm 0,6$ и $2,4 \pm 0,96$ соответственно, $P3=1,0$), (рисунок 10).

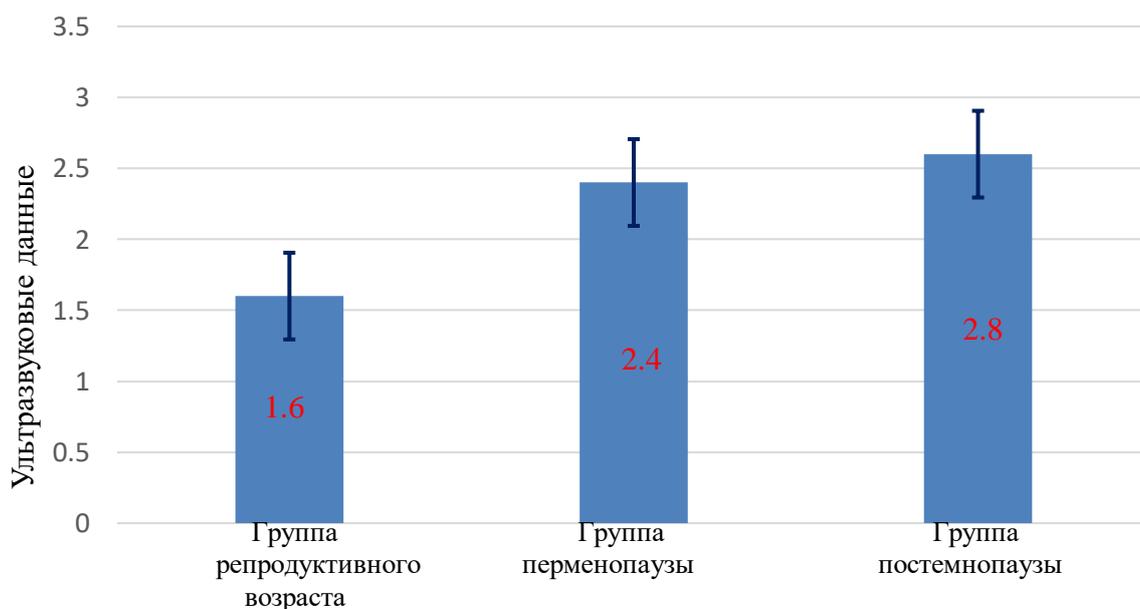


Рисунок 10 – Параметры УЗИ трех исследуемых групп

У обследованных в отношении оценки УЗИ при злокачественных опухолях яичников в 1,5 раза выше, по сравнению с доброкачественными опухолями яичников и оценка составила $3,0 \pm 0,0$ и $1,9 \pm 1,1$ соответственно, ($P=1,0$). При этом с доброкачественными опухолями яичников выявлено не более одного морфологического признака. Следует отметить, что характерными параметрами были мультилокулярность, твердые участки и/или асцит, которые наиболее часто отмечается в основном среди злокачественных опухолей. При анализе оценки УЗИ, только один участник в изучаемой группе злокачественных новообразований яичников имел ультразвуковой балл 1 (мультилокулярная), в то время как у 69 – ультразвуковой балл 3 (43 множественных с твердыми участками и асцитом, 22 мультилокулярных с твердыми участками и 4 мультилокулярные очаги с асцитом), (рисунок 11).

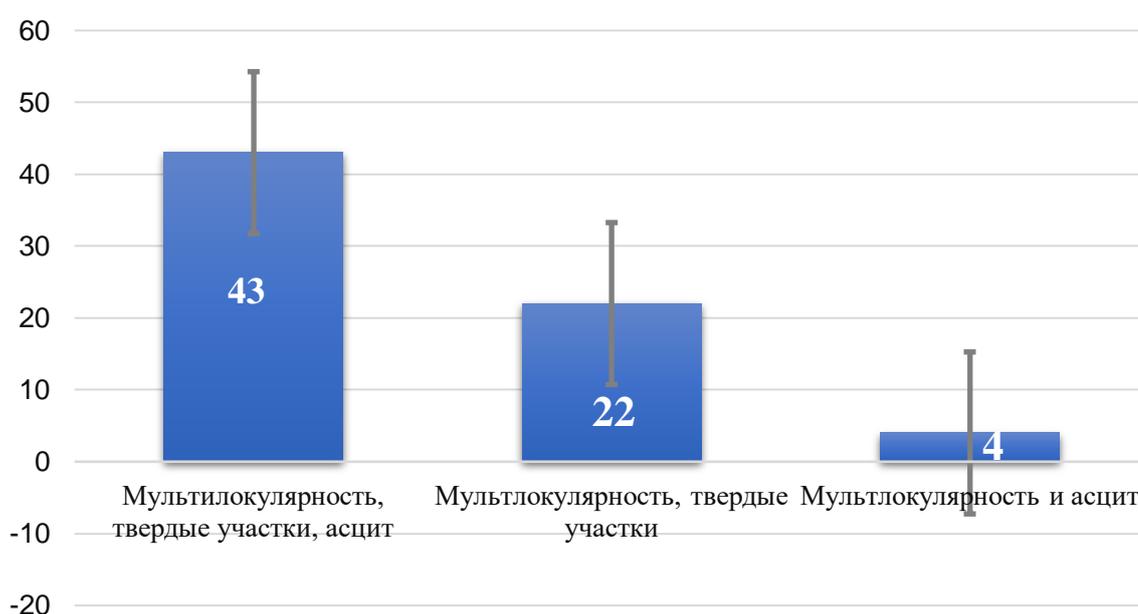


Рисунок 11 – Параметры УЗИ в группе злокачественных новообразований яичников в трех исследуемых групп

Таким образом, большинство из злокачественных поражений яичников отмечались в более старших возрастных группах пременопаузы и постменопаузы были на 26,1% выше, чем в группе репродуктивного возраста (9,1% (8/88)), $p < 0,001$. На изображении УЗИ функциональные кисты представлены в виде однородного образования, эхо слабой интенсивности. Новообразование яичников > 6 см, двусторонность, наличие перегородки и асцита повышает риск злокачественного новообразования яичников.

Средние показатели оценки УЗИ морфологических изменений, включающие характер распространенности и локализации поражения, наличие осложнений в виде асцита, с возрастом имели тенденцию к увеличению и по гистологии новообразования наиболее часто соответствовали злокачественному типу. 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 ($r=0,16$, $P=0,1$). Значимые различия оценки ультразвуковых параметров выявлялись между группами злокачественными (в 1,5 раза выше, $P=1,0$) и доброкачественными новообразованиями яичников. При анализе оценки, частыми характерными морфологическими признаками были мультилокулярность, твердые участки и/или асцит, которые наиболее часто выявлены среди злокачественных опухолей (у 69 – 3 балла по УЗИ).

4.3 Результаты уровня Ca125 в крови исследуемых групп женщин

Показатели Ca125 трех исследуемых групп и при доброкачественной и злокачественной новообразований представлены в таблицах 9, 10, 11, 12. В результате уровни CA125 у большинства обследованных не превышали верхнюю границу нормы (35 МЕ/мл). Уровни концентрации CA125 имели широкий диапазон значений от 5,1 до 231,6 МЕ/мл со средним значением $25,5 \pm 27,9$ МЕ/мл, ($P=1,0$). Тогда как в группах пременопаузы и постменопаузы имели тенденцию к повышению в 2,1 и 1,5 раза соответственно $54,1 \pm 60,7$ и $40,1 \pm 106,3$ МЕ/мл, чем репродуктивной группе ($P=1,0$), (рисунок 11).

Детальное изучение содержания CA125 в крови у пациенток каждой группы установило, значительно превышающие нормативные значения. При этом у 6 пациентов с высоким уровнем CA125 (в среднем составил $118,4 \pm 63,9$ МЕ/мл) и у двух пациентов с уровнями CA125 ниже средних нормативных величин ($16,2 \pm 4,9$ МЕ/мл), гистологически были подтверждены злокачественные новообразования яичников. Хотя у одного пациента уровни CA125 ($77,2 \pm 4,9$ МЕ/мл) соответственно были выше нормы, гистологически подтверждена доброкачественное новообразование (дермоидная киста). Также в трех случаях уровни CA125 был выше в 1,2 раза референсного диапазона в среднем $43,4 \pm 8,7$ МЕ/мл, гистологически были подтверждены такие доброкачественные новообразования как, цистоаденома, тека лютеиновая киста и дермоидная киста.

Уровни Ca125 репродуктивной группы в случаях злокачественной опухоли существенно выше в 4,9 раза, чем доброкачественной опухоли и составили, $92,8 \pm 49,2$ и $18,8 \pm 10,8$ МЕ/мл соответственно, ($P=0,0$).

В группе пременопаузы уровни Ca125 были от 8,1 до 70,9 МЕ/мл со средним значением $54,1 \pm 60,7$ МЕ/мл, $P=1,0$, за исключением некоторых случаев. У 25 пациентов с высоким уровнем CA125 в среднем составил $131,1 \pm 29,7$ МЕ/мл соответственно, гистологически диагноз был подтвержден как злокачественная опухоль яичников. У шести пациентов с уровнями CA125 ниже контрольного значения в среднем $21,33 \pm 4,7$ МЕ/мл гистологически были подтверждены злокачественные новообразования яичников. Однако, в 5 случаях с высокими уровнями CA125 в среднем $76,1 \pm 3,98$ МЕ/мл гистологически не подтверждена злокачественность новообразований (были дермоидная киста -2, цистоаденома, тек лютеиновая киста, фиброма). Кроме того, в трех наблюдениях уровни CA125 были выше в 1,5 раза референсного диапазона в среднем $52,2 \pm 7,8$ МЕ/мл. Среди пациенток в пременопаузе в группе

злокачественных новообразований уровни СА125 были 4,6 раза значительно выше, по сравнению с доброкачественной опухолей и составили, $110,4 \pm 68,3$ и $23,5 \pm 22,1$ МЕ/мл соответственно, ($P=0,0$).

В группе постменопаузы от 6,4 до 25,3 со средним значением $40,1 \pm 106,3$ МЕ/мл, ($P3=1,0$). У 27 пациентов с высоким уровнем СА125 в среднем $66,07 \pm 21,1$ МЕ/мл гистологически диагноз был подтвержден как злокачественная опухоль яичников. У четырех пациентов с уровнем СА125 ниже среднего контрольного значения $9,47 \pm 8,2$ МЕ/мл гистологически были подтверждены злокачественные новообразования яичников. Уровни Са125 были выше в 6 раза в группе злокачественных опухолей $87,8 \pm 168,8$, чем в группе доброкачественных опухолей $14,2 \pm 7,1$ МЕ / мл соответственно), ($P=0,0$). Следует отметить положительную корреляционную связь между СА-125 обследованных и RMI ($r=0,55$, $P<0,0001$) в группе злокачественных новообразований яичников.

Таким образом, уровень онкомаркера СА125 как основного показателя расчета риска индекса малигнизации является показателем только в комплексном исследовании. Онкомаркер не дает точных данных о предикторах малигнизации. Среди гистологически подтвержденных доброкачественных новообразований яичника в репродуктивной, пременопаузальной и постменопаузальной группах СА125 имел тенденцию к повышению, но при этом оставался в пределах нормы. В случаях гистологического подтверждения злокачественности процесса нами выявлено, что имеется тенденция к равномерному повышению уровня СА125 независимо от возраста женщины. Но показатель СА125 может давать противоречивые данные так как часто повышен при эпителиальных опухолях и различных патологических состояниях. Поэтому, изолированное рассмотрение показателя СА125 в диагностике новообразований яичников не является скрининговым.

4.4 Индекс риска малигнизации в трех исследуемых групп

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 ($278,6 \pm 147,7$), чем в доброкачественных случаях ($33,9 \pm 34,8$), (таблицы 9, 10, 11, 12).

Таблица 9 – Характеристика трех исследуемых групп

Переменные	Группа репродуктивного возраста (n=88)	Группа пременопаузы (n=88)	Группа Постменопаузы (n=88)	Значение –P (Доверительный интервал 95%)
1	2	3	4	5
Возраст (лет)	30.04 ± 5.7	45.3 ± 2.6	57.6 ± 4.3	$P1=0.0$ (-16.5, -15.2, -13.9) $P2=0.004^*$ (-29, -27.5, -25.9) $P3=0.0$ (-23.4, -12.3, -1.12)

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
Вес (кг)	65,8±1,4	73,2±9.5	73,3±11.5	P1=0.04*(-10.5, -7.4, -4.3) P2=0.5 (-10.9, -7.5, -4.1) P3=0.9 (-3.2, -0.15, 3.0)
ИМТ (кг/м ²)	24,8±3.9	28.02±3.6	28.2±4.2	P1=0.2 (-4.3, -3.2, -2.1) P2=0.7 (-4.6, -3.4, -2.2) P3=0.9 (-1.3, -0.18, 0.9)
Паритет	3.05±1.02	2.4±1.65	2.24±1.4	P1=0.9 (0.2, 0.7, 1.1) P2=0.06 (-0.6, -0.16, 0.3) P=0.9 (0.4, 0.8, 1.2)
СА-125 (МЕ/мл)	25.5±27.9	54.1±60.7	40.1±106.3	P1=1.0(-42.8,-28.6, -14.1) P2=1.0 (-37.8, -14.6, 8.6) P3=1.0 (-11.8, 14, 39.8)
Оценка УЗИ	1.6±1.2	2.4±0.96	2.8±0.6	P1=0.01*(-1.1, -0.8, -0.5) P2=0.0 (-1.4, -1.2, -0.9) P3=1.0 (-0.6, -0.4, -0.16)
Индекс риска малигнизации (RMI)	56.2±89.6	152.1±186.8	236.4±244.1	P1=1.0 (-139.8, -95.9, -52) P2=1.0(-235.3,-180.2,-125.1) P3=0.9(-149.2,-84.3,-19.4)
Интраоперативные данные	40.9% (36/88)	47.7% (42/88)	89.8% (79/88)	P1=0.5,P2=0.001*P3=0.009*
<p>* – Значительная разница. СА-125: раковый антиген-125. Критерий хи-квадрат (X²), используемый для статистического анализа, когда данные представлены в виде числа и процента (%). Данные представлены в виде среднего значения ± SD (стандартное отклонение), числа и процента (%)</p> <p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. N: Число 2. P1: значение P для переменных репродуктивной возрастной группы по сравнению с пременопаузальной группой. 3. P2: значение P для переменных репродуктивной возрастной группы по сравнению с постменопаузальной группой. 4. P3: значение P для переменных группы пременопаузы по сравнению с группой постменопаузы. 5. Т-критерий Стьюдента, используемый для статистического анализа, когда данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение 				

Таблица 10 – Сравнение злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в репродуктивной группе

Переменные	Злокачественные опухоли (N=8)	Доброкачественные опухоли (N=80)	Значение – P (доверительный интервал 95%)
Возраст (лет)	36.5 ± 4.4	29.4 ± 5.4	0.7 (3.3, 7.1, 10.9)
Вес (Кг)	82.5 ± 8.7	64.2 ± 10.3	0.6 (10.9, 18.3, 25.6)
ИМТ (Кг/м ²)	30.2 ± 2.8	24.2 ± 3.6	0.7 (3.7, 6, 8.3)
Паритет	1.25 ± 1.4	3.2 ± 0.8	0.006* (-3.2,-1.9, -0.75)
СА-125 (МЕ/мл)	92.8 ± 49.2	18.8 ± 10.8	0.0 (32.8, 74, 115.2)
Оценка УЗИ	3.0 ± 0.0	1.4 ± 1.1	1.0 (-1.5, -1,1 -0.67)
Индекс риска малигнизации	278.6 ± 147.7	33.9 ± 34.8	0.0(120.8, 244.7, 368.6)

Таблица 11 – Сравнение злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в пременопаузальной группе

Переменные	Злокачественные опухоли (N=31)	Доброкачественные (N=57)	Значение –P (Доверительный интервал 95%)
Возраст (лет)	47.4 ± 1.3	44.2 ± 2.5	0.9 (2.4, 3.2, 4.0)
Вес (Кг)	80.7 ± 7.9	69.04 ± 7.6	0.3 (8.2, 11.7, 15.1)
ИМТ (Кг/м ²)	31.1 ± 2.9	26.3 ± 2.7	0.3 (3.5, 4.8, 6.1)
Паритет	0.68 ± 0.47	3.37 ± 1.24	1.0 (-3.1, -2.7, -2.3)
СА-125 (МЕ/мл)	110.4 ± 68.3	23.5 ± 22.1	0(60.9,86.9, 112.8)
Оценка УЗИ	3.0 ± 0.0	2.1 ± 1.07	1.0 (-2.3, -2.0, -1.74)
Индекс риска малигнизации	331.1 ± 204.8	54.7 ± 64.7	0.0 (198.8, 276.4, 353.9)

Таблица 12 – Сравнение злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в группе постменопаузы

Переменные	Злокачественные опухоли (N=31)	Доброкачественные опухоли (N=57)	Значение –P (доверительный интервал 95%)
Возраст (лет)	61.4 ± 2.9	55.5 ± 3.5	0.8 (4.5, 5.9, 7.2)
Вес (Кг)	85.8 ± 7.9	66.5 ± 6.2	0.05 (15.9, 19.3, 22.6)
ИМТ (Кг/м ²)	32.8 ± 2.9	25.7 ± 2.2	0.03* (5.9, 7.1, 8.3)
Паритет	0.77 ± 0.75	3.03 ± 0.86	0.7 (-2.6, -2.3, -1.9)
СА-125 (МЕ/мл)	87.8 ± 168.8	14.2 ± 7.1	0.0 (11.7, 73.6, 135)
Оценка УЗИ	3.0 ± 0.0	2.6 ± 0.8	1.0 (-2.7, -2.5, -2.27)
Индекс риска малигнизации	497.1 ± 240.7	94.7 ± 58.5	0.0 (312.5, 402.4, 492.3)

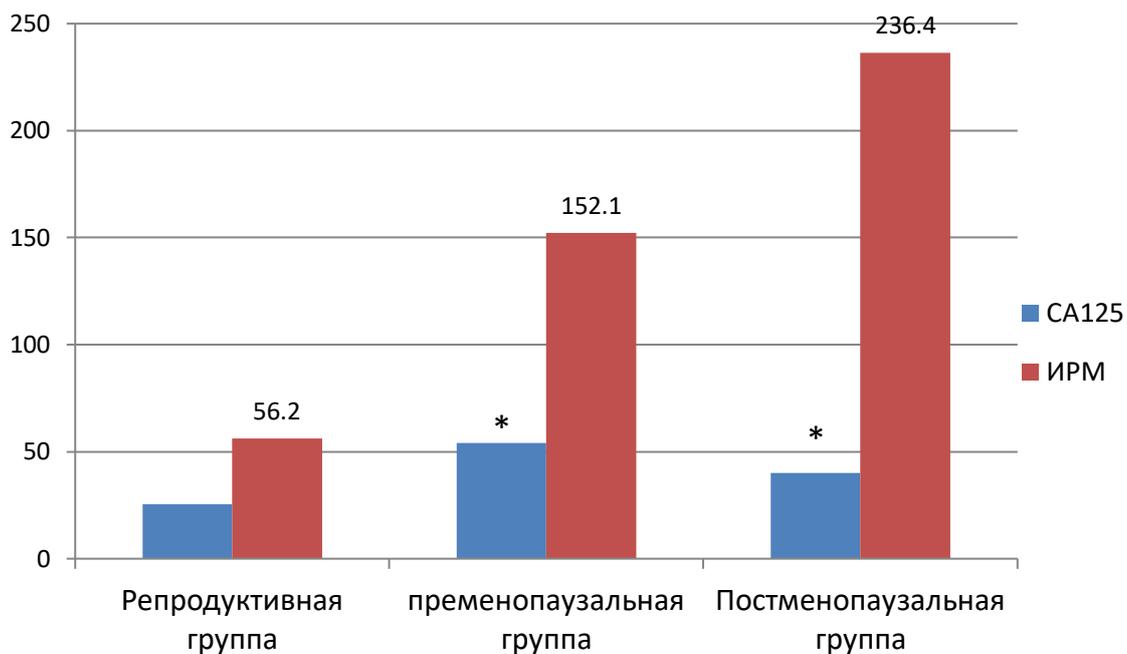
* – Значимое различие.

Примечания:

1. RMI: индекс массы тела.
2. СА-125: раковый антиген-125.
3. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (стандартное отклонение)
4. N: Число.
5. Т-критерий Стьюдента, используемый для статистического анализа

В группе пременопаузы RMI был значительно выше в 2,7 раза, чем в группе репродуктивной (P₁=1.0), но не выходил за пределы <200, (152.1±186.8), 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 (331,1±204,8, P=0,0) и постменопаузы (497,1±240,7 и 94,7±58,5, соответственно) (P=0,0).

В группе постменопаузы значение RMI более >200 (236,4±244,1) 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±58,5 и 497,1±240,7, соответственно (P=0,0), (рисунки 11, 12).



* – P=1,0

Рисунок 11 – Показатели Ca125 и RMI исследуемых групп

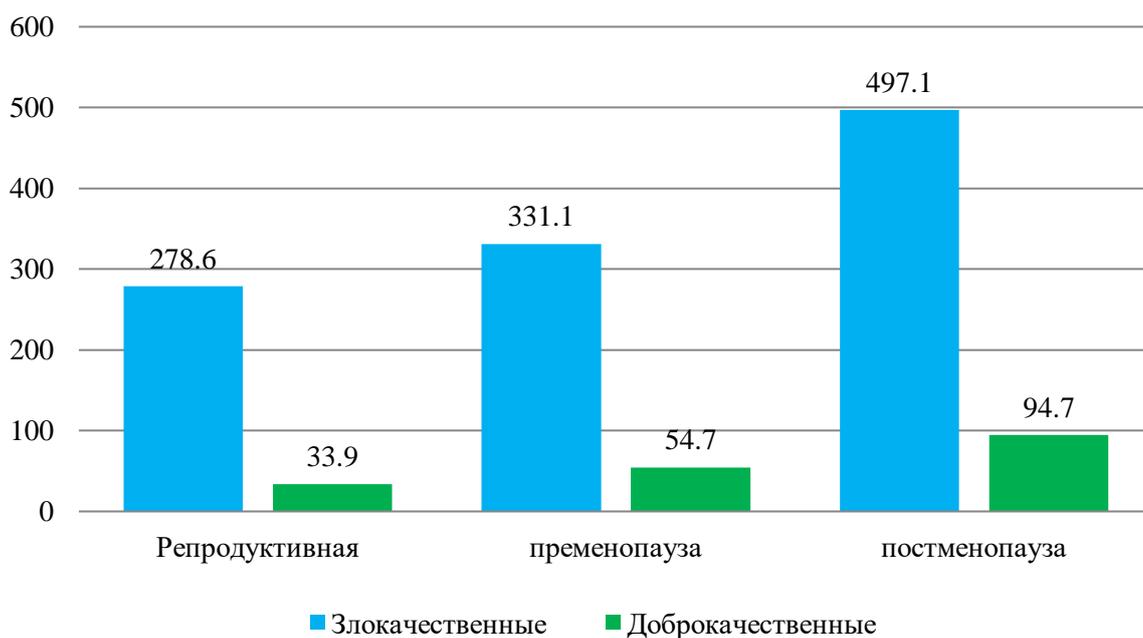


Рисунок 12 – Показатели RMI исследуемых групп при доброкачественной и злокачественной опухолей

По гистологическому заключению в 81 случае при RMI <200 был отрицательный; 2 были подтверждены как злокачественные опухоли яичников (ложноотрицательные (FN)=2) и 79 были подтверждены как доброкачественные опухоли (истинно отрицательные (TN)=79). RMI при пороговом значении >200 были в 8 случаях репродуктивной возрастной группы были положительными; 6 были подтверждены как злокачественные опухоли яичников (истинно положительный результат (TP)=6), а 1 был подтвержден как доброкачественная опухоль (ложноположительный результат (FP)=1), (рисунок 13).



Рисунок 13 – Точность RMI > 200 при различении доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в репродуктивной группе

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), (таблица 13 рисунок, 14).

Таблица 13 – Точность RMI > 200 и > 231,6 при различении доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в репродуктивной группе

Переменные	RMI>200 ME/мл, %	RMI>231,6 ME/мл, %
Чувствительность	75	75
Специфичность	98,75	100
Положительная прогностическая ценность (PPV)	85,7	100
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	97,5	97.3

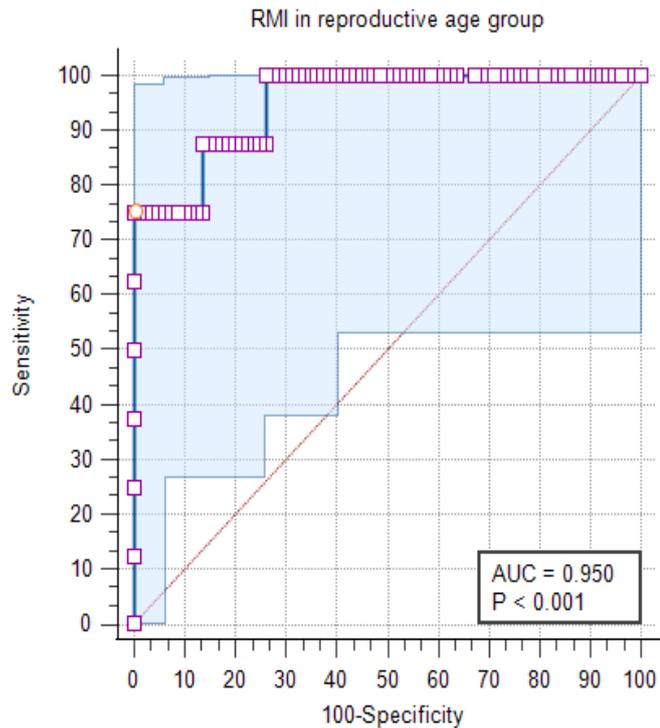


Рисунок 14 – ROC (AUC) площадь под кривой RMI в репродуктивной группе

В пременопаузальной группе RMI при пороговом значении > 200 был положительным в 30 случаях, при этом по гистологическому заключению 25 были подтверждены как злокачественные опухоли яичников (истинно положительные (TP)=25), а 5 были подтверждены как доброкачественные опухоли (ложноположительные (FP)=5). Кроме этого в 58 случаях он был < 200 (отрицательный); 6 случаев были подтверждены как злокачественные опухоли яичников (ложноотрицательные (FN)=6), а 52 были подтверждены как доброкачественные опухоли (истинно отрицательные (TN) = 52), (рисунок 15). 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 = $< 0,001$), (таблица 14, рисунок 16).



Рисунок 15 – Точность RMI > 200 при различии доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в пременопаузальной группе

Таблица 14 – Точность RMI > 200 и > 247,5 при различии доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в пременопаузальной группе

Переменные	RMI > 200 МЕ/мл, %	RMI > 247,8 МЕ/мл, %
Чувствительность	80,6	80,65
Специфичность	91,2	100
Положительная прогностическая ценность (PPV)	83	100
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	89,7	97,9

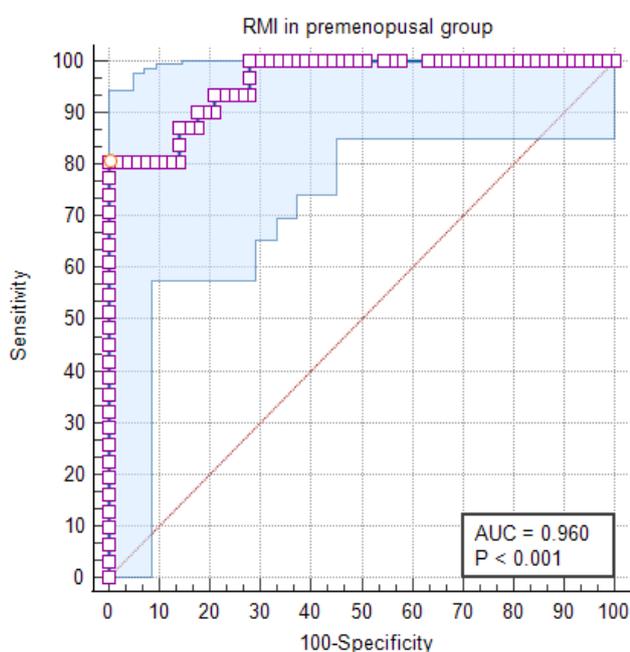


Рисунок 16 – Кривая ROC для RMI при значении > 247,5 в пременопаузальной группе

В группе постменопаузы RMI при пороговом значении >200 был положительным в 33 случаях; 27 были подтверждены как злокачественные опухоли яичников (истинно положительные (TP) = 27), а в 6 наблюдениях были подтверждены как доброкачественные опухоли (ложноположительные (FP) = 6) на основании гистологического исследования. При этом в 55 случаях он был <200 (отрицательный); В 4 наблюдениях были подтверждены как злокачественные опухоли яичников (ложноотрицательные (FN)=4), а 51 были подтверждены как доброкачественные опухоли (истинно отрицательные (TN)=51), (рисунок 17).

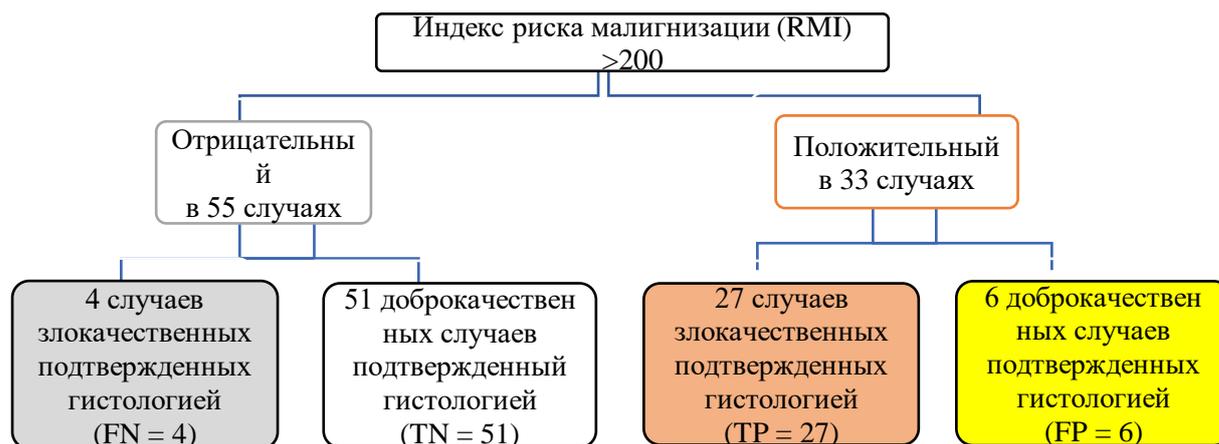


Рисунок 17 – Точность RMI > 200 при различении доброкачественных и злокачественных опухолей яичников в группе постменопаузы

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), (таблица 15, рисунок 18).

Таблица 15 – Точность RMI > 200 и > 245,7 при различении злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в группе постменопаузы

Переменные	RMI>200 IU/ml, %	RMI>245.7 IU/ml, %
Чувствительность	87,1	87,1
Специфичность	89,5	100
Положительная прогностическая ценность (PPV)	81,8	100
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	92,7	98,6

Средние показатели переменных при злокачественных и доброкачественных опухолях трех исследуемых групп представлены в таблице 16.

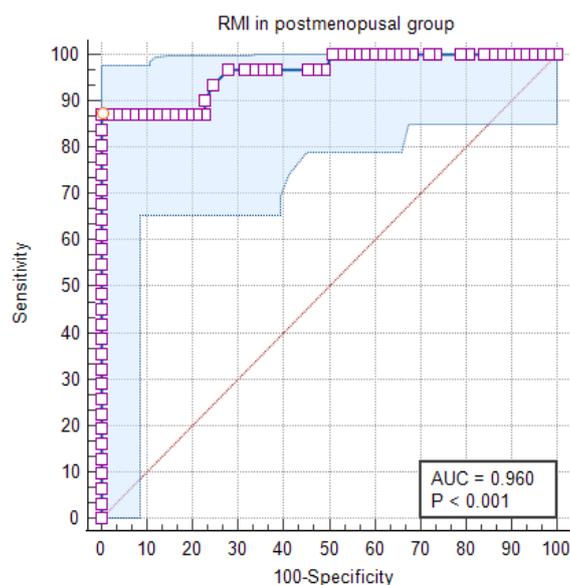


Рисунок 18 – Кривая ROC для RMI при значении > 245,7 в группе постменопаузы

Таблица 16 – Сравнение злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в трех исследуемых группах

Переменные	Злокачественные опухоли яичников (N=70 женщин)	Доброкачественные опухоли яичников (N=194 женщины)	Значение –P (Student t test) (доверительный интервал 95%)
Возраст (лет)	52,3±9,1	41,5±11,7	0.9 (8.1, 10.8, 13.5)
Вес (Кг)	83,2±8,4	66,3±8,7	0.6 (14.6, 16.9, 19.3)
ИМТ (Кг/м2)	31,8±3,1	25,3±3,1	0.4 (5.6, 6.5, 7.3)
Паритет	0,78±0,8	3,2±0,9	0.8 (-2.6, -2.4, -2.2)
СА-125 (МЕ/мл)	85,5±57,1	18,8±14,8	0.0 (53, 66.7, 80.4)
Оценка УЗИ	3,0±0,0	1,9±1,1	1.0 (-2.0, -1.85, -1.7)
Индекс риска малигнизации RMI)	392,7±235,9	57,9±58,04	0.0 (277.8, 334.8, 391.7)
Постоперативное гистологическое заключение	Злокачественные опухоли яичников Плоскоклеточная карцинома 37.1% (26/70) Цистоадено-карцинома 28.6% (20/70) Эндометриоидная карцинома 18.6% (13/70) Гранулезно-клеточные опухоли 14.3% (10/70) Злокачественная опухоль Бреннера 1.4% (1/70)	Доброкачественные опухоли яичников Серозная киста: 27.3% (53/194) Цистоаденома: 23.7% (46/194) Дермоидная киста: 18.6% (36/194) Фолликулярная киста: 16.5% 32/194 Thecal lutein cyst: 6.7 (13/194) Фиброма яичника: 3.1% (6/194) Фибротерома: 3.1% (6/194) Текома: 1.0% (2/194)	

В трех исследуемых группах точность RMI при пороговом значении >200 был ложноположительными в 12 случаях, 182 были подтверждены как истинно положительные. При RMI <200 ложноотрицательными были в 12 наблюдениях, в 58 были подтверждены как истинноотрицательными на основании гистологического исследования (рисунок 19). 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 группах имел чувствительность 82,9%, специфичность 100%, PPV 100% и NPV 98,1% (AUC 0,955, 95% ДИ: 0,92-0,97, P=<0,001), (рисунок 20, таблица 17).

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%.



Рисунок 19 – Точность RMI > 200 при различении злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в трех исследуемых группах

Таблица 17 – Точность RMI при 200 и > 247,5 при различении злокачественных и доброкачественных опухолей яичников в трех исследуемых группах

Переменные	RMI > 200 МЕ/мл, %	RMI > 247.5 МЕ/мл, %
Чувствительность	82,9	82,9
Специфичность	93,8	100
Положительная прогностическая ценность (PPV)	82,9	100
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	93,8	98,1

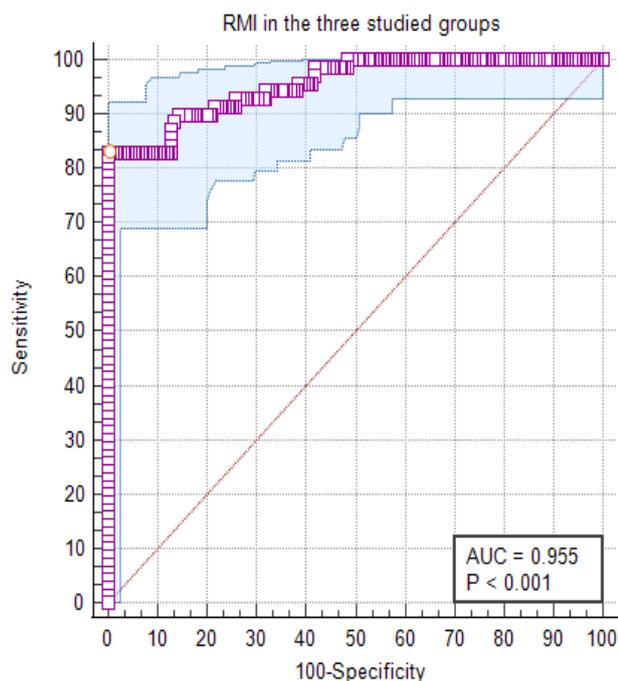


Рисунок 20 – Кривая ROC для RMI при значении > 247,5 в трех исследуемых группах

Таким образом, RMI является методом ранней диагностики новообразований зависящий напрямую от исходного состояния женского организма, морфологического типа опухоли, ее размеров и темпов роста. Поэтому достижение высокой чувствительности и соответственно высокой специфичности при расчете RMI практически не возникает. Так в нашем исследовании получена низкая чувствительность и более высокая специфичность у пациенток в репродуктивной группе по сравнению с женщинами пременопаузального и постменопаузального возраста. Показатель RMI в группах, где диагностированы доброкачественные новообразования был ниже 100, демонстрировал низкий риск малигнизации. Напротив, при злокачественном характере у женщин всех трех возрастных групп был выше 200, и наиболее высокие риски были в пременопаузе и постменопаузе. Параметры составляющие расчет риска индекса малигнизации имеют свою значимость только при подтверждении морфологическим исследованием.

4.5 Корреляция между RMI и переменными в группе злокачественных новообразований яичников

Анализ коэффициента корреляции показал значительную положительную корреляцию между возрастом участников и RMI ($r = 0,38$, $P = 0,001$, 95% CI: 0,164-0,568) (рисунок 21), а также между СА-125 и RMI ($r = 0,55$, $P < 0,0001$, 95% ДИ: 0,374-0,702), (рисунок 22) в группе злокачественных новообразований яичников.

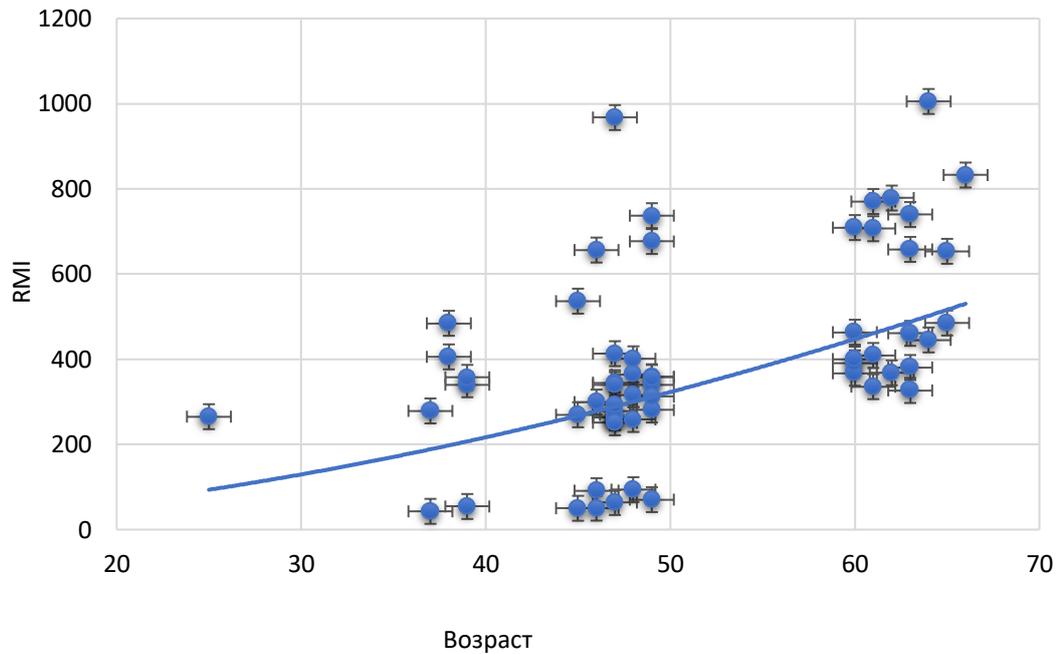


Рисунок 21 – Корреляция между возрастом участников и RMI в группе злокачественных новообразований яичников

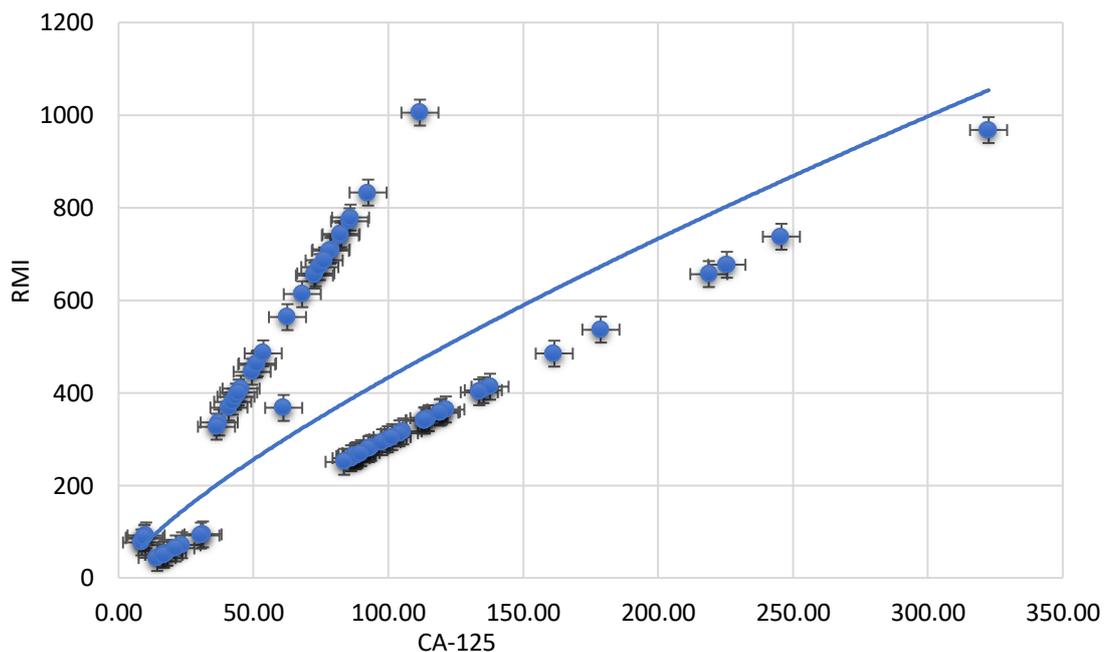


Рисунок 22 – Корреляция между СА-125 и RMI участников в группе злокачественных новообразований яичников

Не было значимой корреляции между весом участников и RMI ($r = -0,058$, $P=0,6$, 95% CI: $-0,289-0,179$), (рисунок 23) или между ИМТ участников и RMI ($r=0,012$, $P=0,9$, 95% ДИ: $-0,224-0,246$), (рисунок 24) или между паритетом участников и RMI ($r=0,117$, $P=0,3$, 95% ДИ: $-0,121-0,34$), (рисунок 25) в группе злокачественных новообразований яичников.

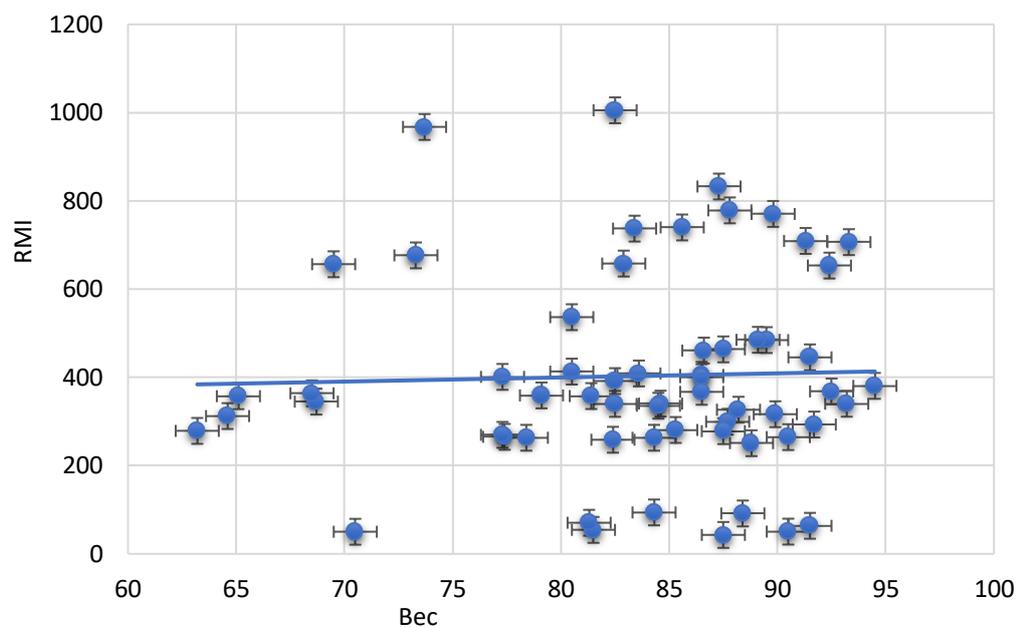


Рисунок 23 – Корреляция между весом участников и RMI в группе злокачественных новообразований яичников

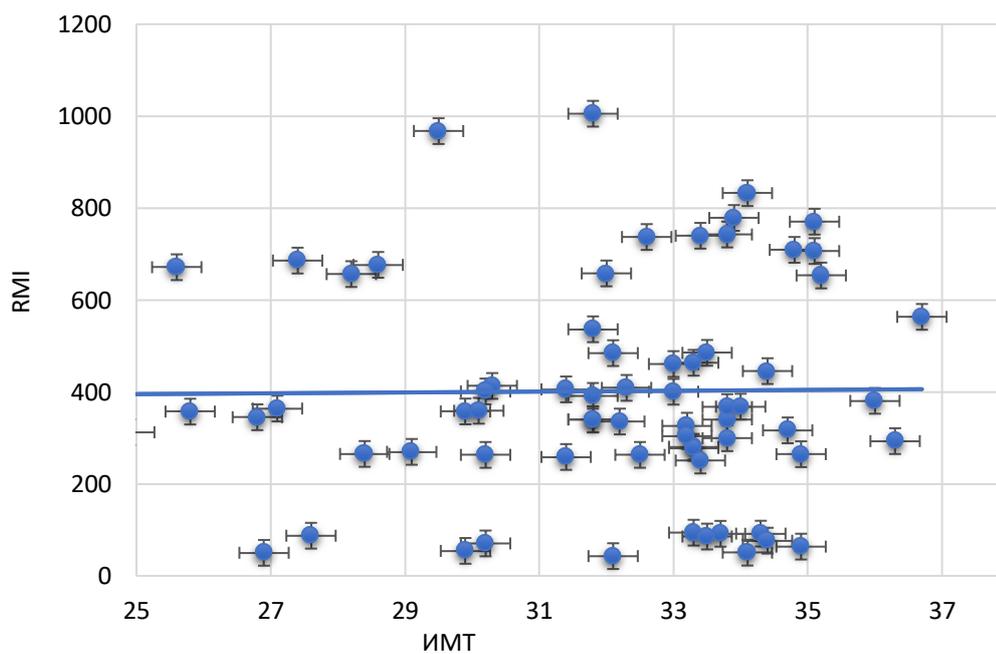


Рисунок 24 – Корреляция между ИМТ и RMI участников в группе злокачественных новообразований яичников

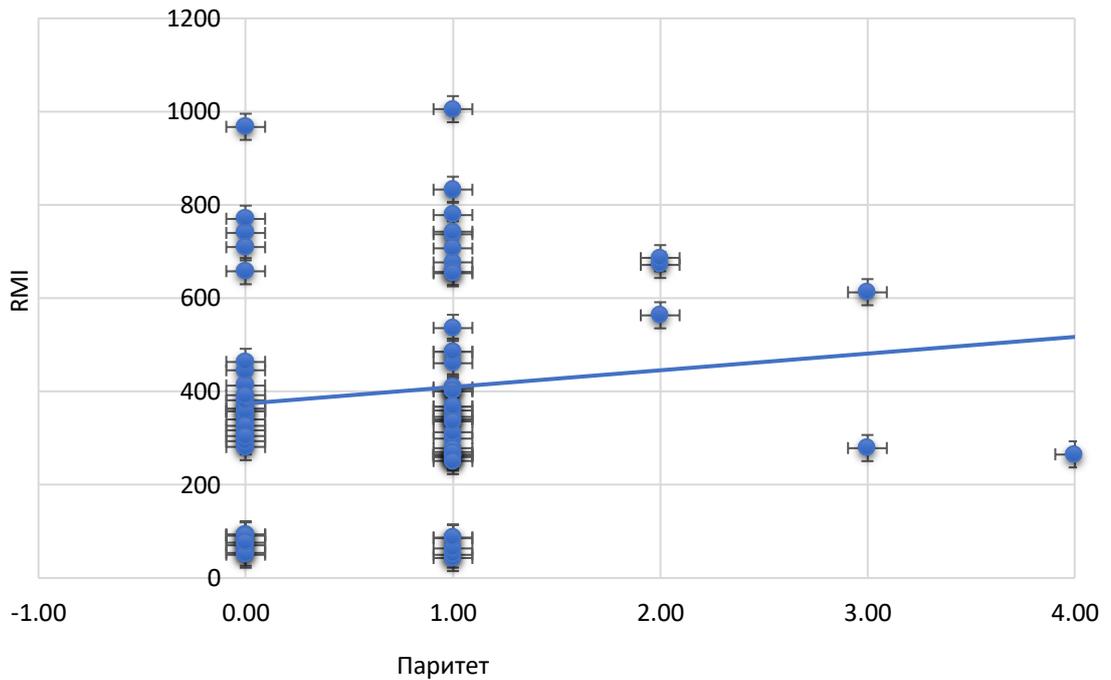


Рисунок 25 – Корреляция между паритетом участников и RMI в группе злокачественных новообразований яичников

Относительно показатели УЗИ, только у одного участника из группы злокачественных новообразований яичников была оценка УЗИ 1 (мультилокулярная), а у 69 – 3 балла по УЗИ. Анализ коэффициента корреляции не показал значимой корреляции между оценкой по УЗИ и RMI в группе злокачественных новообразований яичников ($r=0,16$, $P=0,1$, 95% ДИ: $-0,075-0,383$), (рисунок 26).

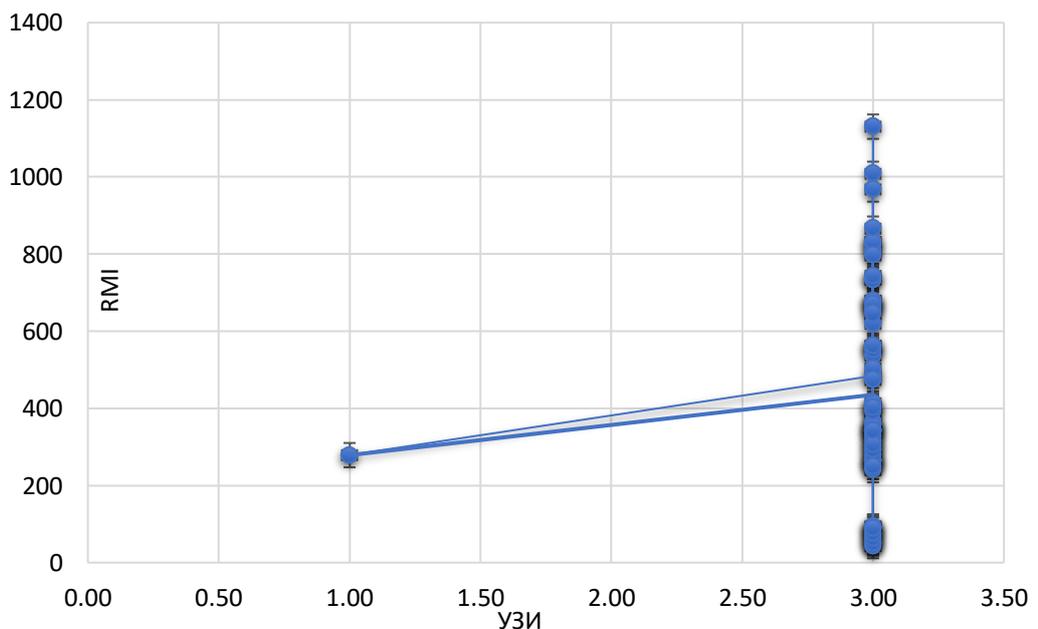


Рисунок 26 – Корреляция между оценкой участников УЗИ и RMI в группе злокачественных новообразований яичников

Таким образом, изучение коэффициента корреляционной связи показал значительную положительную корреляцию между возрастом женщин и RMI, а также между CA125 и RMI в группе с высоким риском малигнизации новообразований яичников. Наши результаты подтверждаются данными других исследователей. Показатели веса, индекса массы тела не имеют тесной связи с риском малигнизации и не служат основными индикаторами.

4.6 Морфологические особенности доброкачественных новообразований яичников соответственно возрастным группам

В репродуктивной возрастной группе частота доброкачественных опухолей яичников составила – 90,9% (80/88). На основании гистологического заключения у женщин репродуктивной группы среди ДНЯ высокий показатель занимал серозная (простая) киста яичника у 38,75% (31/88). За ним следует фолликулярная киста у 23,75% (19/88), дермоидная киста у 16,25% (13/80), цистаденома у 13,75% (11/80) и тека лютеиновая киста в 7,5% (6/80) наблюдении. В репродуктивной возрастной группе частота злокачественных опухолей яичников составила 9,1% (8/88), Злокачественные опухоли яичников представляли собой плоскоклеточный рак у 87,5% (7/8) и эндометриоидный рак у 12,5% (1/8), (таблица 18). Самой распространенной доброкачественной опухолью яичника, обнаруженной в репродуктивной группе, была простая серозная киста яичника (38,75% (31/80)), а частота которой была значительно выше в репродуктивной группе в 1,5 раза и 2,7 раза по сравнению с группами пременопаузы и постменопаузы, соответственно ($p_2=0,001$). Также в этой же группе фолликулярная киста часто встречалась в 2,2 и 1,9 раза, чем в группах пременопаузы и постменопаузы ($P_1=0,09$, $P_2=0,1$) соответственно. Частота показатели дермоидной кисты в 1,1 и 1,2 ($P_1=0,6$, $P_2=0,5$) раза меньше, чем в группах пременопаузы и постменопаузы соответственно. Цистоаденома в репродуктивной группе в 2,2 и 2,1 ($P_1=0,04$, $P_2=0,06$) раза реже наблюдалась, чем в группах пременопаузы и постменопаузы соответственно (рисунок 27).

Таблица 18 – Гистологические варианты новообразований яичников трех исследуемых групп

Переменные	Группа репродуктивного возраста (n=88)	Группа пременопаузы (n=88)	Группа Постменопаузы (n=88)	Значение –P (Доверительный интервал 95%)
1	2	3	4	5
Доброкачественные опухоли	90.9% (80/88)	64.8% (57/88)	64.8% (57/88)	$P_1=0.1$, $P_2=0.1$, $P_3=1.0$
Серозная киста	38.75% (31/80)	24.6% (14/57)	14.0% (8/57)	$P_1=0.2$, $P_2=0.001$ * $P_3=0.2$
Фолликулярная киста	23.75% (19/80)	10.5% (6/57)	12.3% (7/57)	$P_1=0.09$, $P_2=0.1$, $P_3=0.8$
Дермоидная киста	16.25% (13/80)	19.3% (11/57)	21.0% (12/57)	$P_1=0.6$, $P_2=0.5$, $P_3=0.8$
Цистоаденома	13.75% (11/80)	31.6% (18/57)	29.8% (17/57)	$P_1=0.04$ *, $P_2=0.06$, $P_3=0.8$

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
Тека лютеиновая киста	7.5% (6/80)	7.0% (4/57)	5.3% (3/57)	P1=1.0, P2=0.6, P3=0.7
Фиброма	0% (0/80)	5.3% (3/57)	5.3% (3/57)	P1=0.01*, P2=0.01*, P3=1.0
Фибро-текома	0% (0/80)	1.7% (1/57)	8.8% (5/57)	P1=0.1, P2=0.002* P3=0.1
Текома	0% (0/80)	0% (0/57)	3.5% (2/57)	P1=1.0, P2=0.04*, P3=0.08
Злокачественные опухоли	9.1% (8/88)	35.2% (31/88)	35.2% (31/88)	P1=0.0008*, P2=0.0008*, P3=1.0
Плоскоклеточная карцинома	87.5% (7/8)	25.8% (8/31)	35.5% (11/31)	P1=0,05 P2=0.1, P3=0.5
Эндометриодная	12.5% (1/8)	22.6% (7/31)	16.1% (5/31)	P1=0.5, P2=0.8, P3=0.5
Цистоаденокарцинома	0% (0/8)	32.2% (10/31)	32.3% (10/31)	P1=0.04*, P2=0.04*, P3=1.0
Гранулезно клеточные опухоли	0% (0/8)	19.4 (6/31)	12.9% (4/31)	P1=0.1, P2=0.1, P3=0.5
Злокачественная опухоль Бреннера	0% (0/8)	0% (0/31)	3.2% (1/31)	P1=1.0, P2=0.5, P3=0.2

* – Значительная разница

Примечания:

1. СА-125: раковый антиген-125. Критерий хи-квадрат (X²), используемый для статистического анализа, когда данные представлены в виде числа и процента (%). Данные представлены в виде среднего значения ± SD (стандартное отклонение), числа и процента (%).

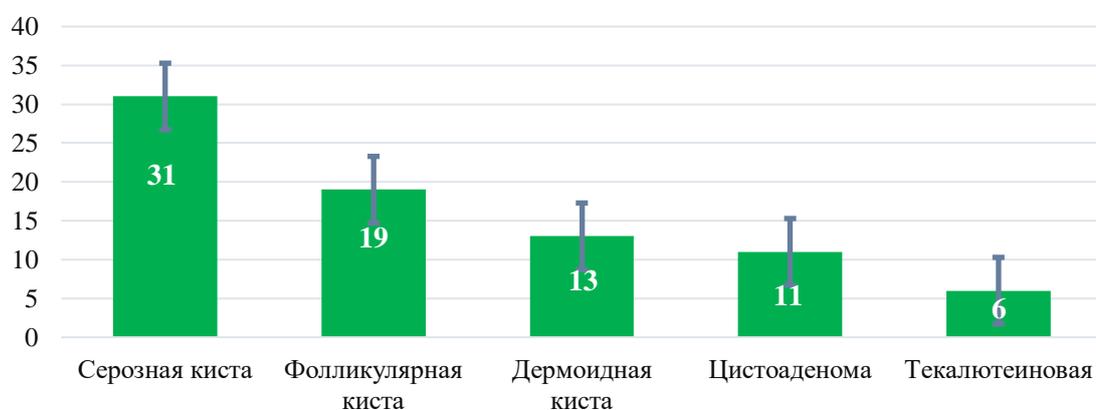
2. N: Число.

3. P1: значение P для переменных репродуктивной возрастной группы по сравнению с пременопаузальной группой.

4. P2: значение P для переменных репродуктивной возрастной группы по сравнению с постменопаузальной группой.

5. P3: значение P для переменных группы пременопаузы по сравнению с группой постменопаузы.

6. T-критерий Стьюдента, используемый для статистического анализа, когда данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение



* – P=0,001 – сравнительная достоверность

Рисунок 27 – Доброкачественные новообразования яичников репродуктивной группы

Частота текалютеиновой кисты по сравнению с группой пременопаузы не существенны, тогда как по сравнению с группой постменопаузы в 1,4 раза ($P_2=0,6$) чаще встречается в репродуктивной группе. Фиброма и текофиброма в репродуктивной группе не наблюдались.

В группе пременопаузы частота доброкачественных опухолей яичников – 64,8% (57/88). Среди доброкачественных опухолей яичников преобладала цистаденома – 31,6% (18/57), за ней серозная киста яичника – 24,6% (14/57), дермоидная киста – 19,3% (11/57), фолликулярная киста – 10,5% (6/57), тека лютеиновая киста – 7,0% (4/57), фиброма яичников – 5,3% (3/57) и фибротеккома – 1,7% (1/57).

В группе пременопаузы самой распространенной обнаруженной доброкачественной опухолью яичников была цистаденома (31,6% (18/57)), а частота цистаденомы яичника была значительно выше в группе пременопаузы в 2,2 раза ($P_1 = 0,04$) чаще, чем по сравнению с репродуктивной группой, и в 1,0 раза чаще, чем в группе постменопаузы ($P_3=0,8$). Серозная киста яичника в 1,5 раза ($P_1=0,2$) реже, чем в репродуктивной группе и в 1,7 раза ($P_3=0,2$) чаще выявлено, чем в группе постменопаузы. Дермоидная киста в 1,1 раза ($P_1=0,6$) чаще встречалась, чем в репродуктивной группе, в 1,0 раза ($P_3=0,8$) реже, чем в группе постменопаузы. Фолликулярная киста в 2,2 и 1,2 раза ($P_1=0,09$ и $P_3=0,8$) реже, чем в репродуктивной группе и в группе постменопаузы соответственно. Частота наблюдения текалютеиновой кисты не существенны по сравнению с репродуктивной группой, но при этом в 1,3 раза ($P_3=0,7$) чаще встречался чем, в группе постменопаузы. Частота фибромы яичников была значительно выше в группах пременопаузы и постменопаузы (5,3% (3/57) и 5,3% (3/57) соответственно) по сравнению с репродуктивной группой (0% (0/80)), ($P_1 = 0,01$ и $P_2 = 0,01$ соответственно).

Среди доброкачественных новообразований выявлено более одного гистологического варианта новообразования в 8,75% наблюдениях. Причем сочетание было идентифицировано различных гистологических вариантов в основном с фолликулярной кистой и реже кистой желтого тела яичника (рисунок 28).

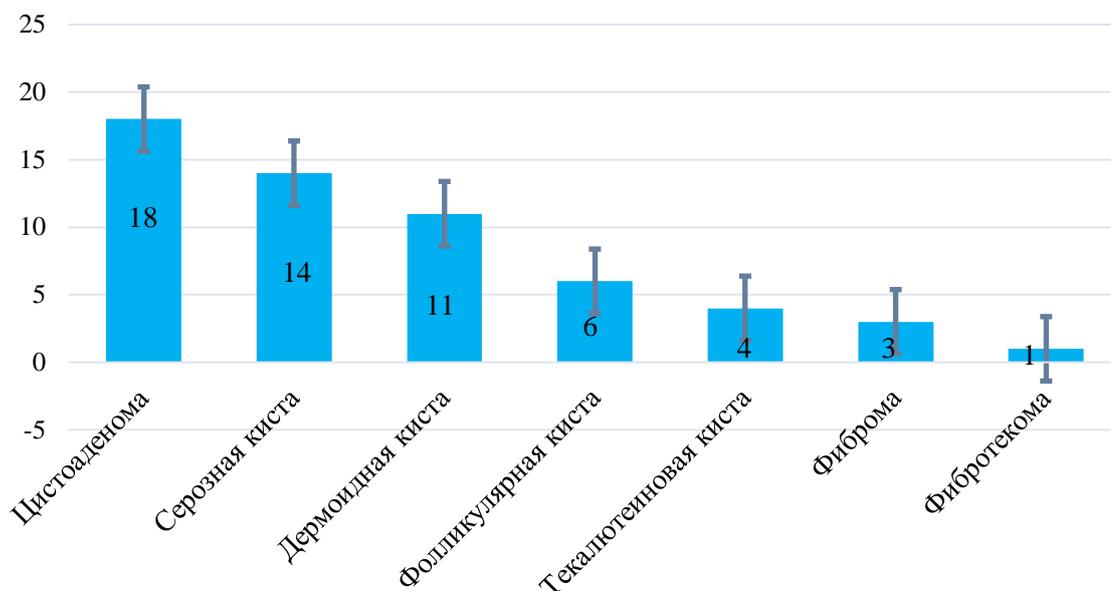


Рисунок 28 – Доброкачественные новообразования яичников группы пременопаузы

Частота злокачественных опухолей яичников составляла 35,2% (31/88). Злокачественными опухолями яичников были цистаденокарцинома у 32,2% (10/31), плоскоклеточная карцинома у 25,8% (8/31), эндометриодная карцинома у 22,6% (7/31) и гранулезоклеточные опухоли у 19,4 (6/31), (рисунок 29).

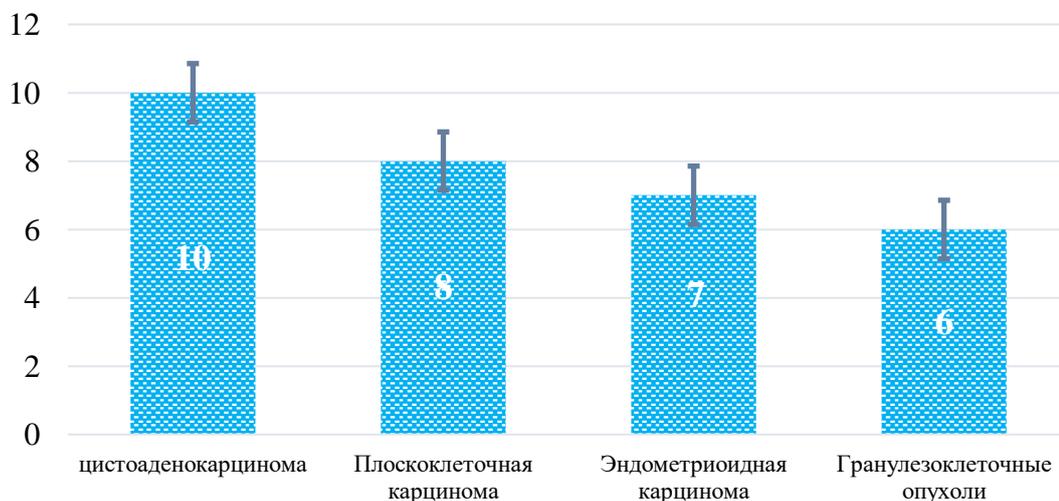


Рисунок 29 – Злокачественные новообразования яичников группы пременопаузы

В группе постменопаузы частота доброкачественных опухолей яичников – 64,8% (57/88). Среди ДНЯ преобладает цистаденома – 29,8% (17/57), затем дермоидная киста – 21,0% (12/57), простая серозная киста яичника – 14,0% (8/57), далее фолликулярная киста – 12,3% (7/57), фиброцелекома у 8,8% (5/57),

тека лютеиновая киста у 5,3% (3/57), фиброма яичников у 5,3% (3/57) и текома у 3,5% (2/57) (рисунок 30, таблица 18).

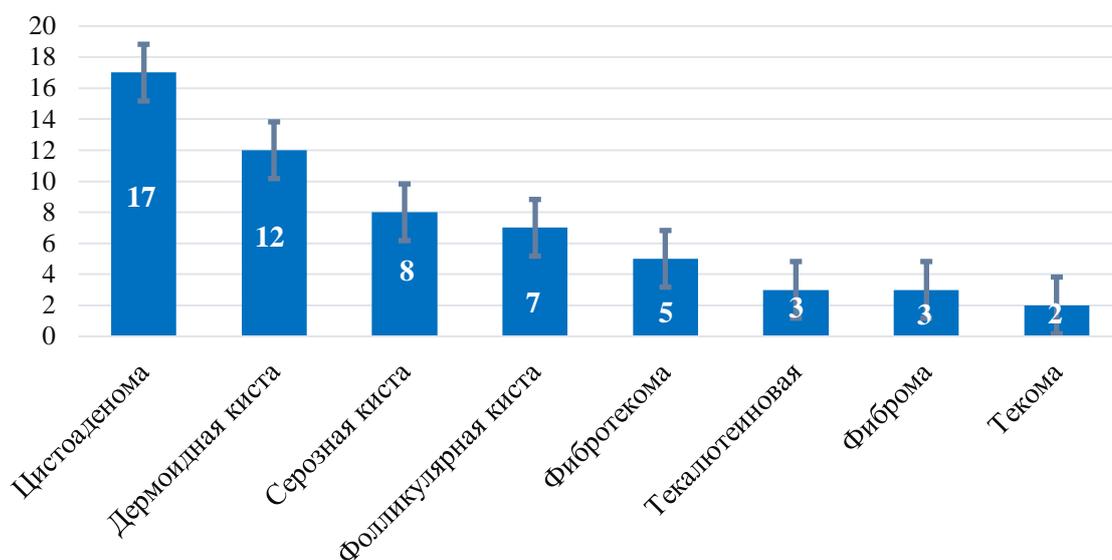


Рисунок 30 – Гистологические варианты доброкачественных новообразований яичников группы постменопаузы

Примечание – $P_2=0.001^*$, P_2 : значение P для переменных репродуктивной возрастной группы по сравнению с постменопаузальной группой

В группе постменопаузы самым распространенным гистологическим вариантом доброкачественной опухоли яичников была цистаденома, частота которой значительно выше в группе постменопаузы в 2,1 раза ($P_2=0,06$), чем по сравнению с репродуктивной группой, и в 1,0 раза реже ($P_3=0,8$), чем в группе пременопаузы. Дермоидная киста в 1,2 и 1,0 раза ($P_2=0,5$ и $P_3=0,8$) чаще встречалась, чем в репродуктивной группе и в группе пременопаузы соответственно. Серозная киста яичника в 2,7 и 1,7 раза ($P_2=0,001$, $P_3=0,2$) реже, чем в репродуктивной группе и в группе пременопаузы соответственно. Фолликулярная киста в 1,9 раза реже, чем в репродуктивной группе и в 1,1 раза чаще, чем в группе пременопаузы. Частота наблюдения текалютеиновой кисты в 1,4 и 1,3 раза ($P_2=0,1$ $P_3=0,8$) реже по сравнению с группой репродуктивного возраста и в группе пременопаузы. Частота фибромы яичников в группе постменопаузы наблюдалась с одинаковой частотой (5,3% (3/57) и 5,3% (3/57) соответственно) с группой пременопаузы, чем с репродуктивной группой (0% (0/80)), ($P_2=0,01$ и $P_3=1,0$ соответственно).

В постменопаузе фибротекома значительно чаще встречается (в 5,1 раза $P_3=0,1$) по сравнению группой пременопаузы и группой репродуктивного возраста $P_2=0,002$. Текома составила 3,5% ($P_2=0,04$, $P_3=0,08$). Также выявлено более одного гистологического варианта новообразования в 12,5% наблюдениях. Причем сочетание было идентифицировано в основном серозной цистаденомы с фолликулярными кистами яичника.

Частота злокачественных опухолей яичников составила 35,2% (31/88). Злокачественными опухолями яичников были плоскоклеточная карцинома у 35,5% (11/31), цистаденокарцинома у 32,2% (10/31), эндометриодная карцинома у 16,1% (5/31), гранулезно-клеточные опухоли у 12,9 (4/31) и злокачественная опухоль Бреннера в 3,2% (1/31) (рисунок 31, таблица 18).

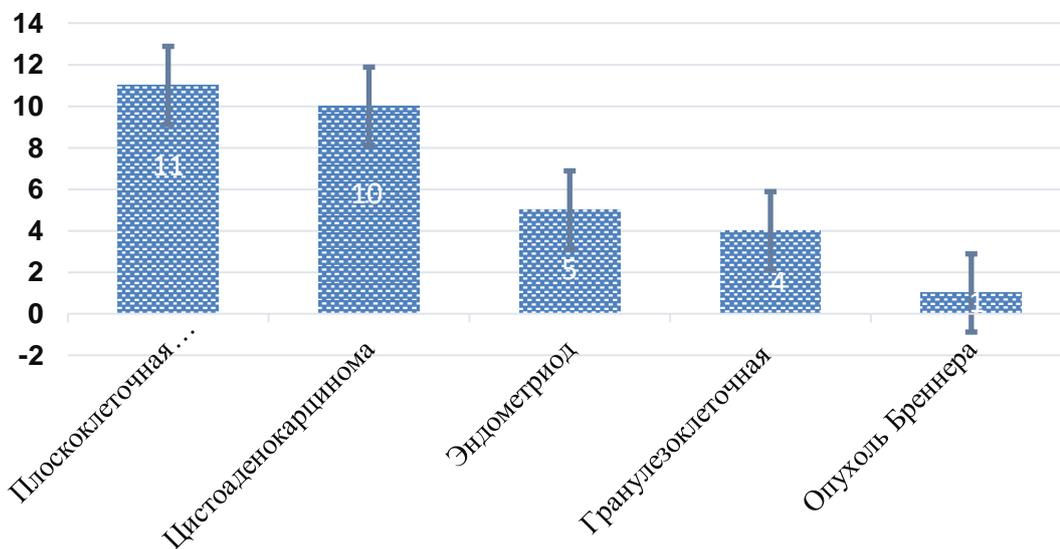


Рисунок 31 – Злокачественные новообразования яичников группы постменопаузы

Сравнительный анализ результатов показывает, что частота распространенность доброкачественных опухолей в 1,4 раза 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 3,8 раза ($P_1=0,0008$ и $P_2=0,0008$, соответственно) ниже, чем в группах пременопаузы и постменопаузы. Но при этом частота встречаемости доброкачественных ($P_3=1.0$) и злокачественных ($P_3=0.8$) опухолей яичников достоверно не различалась у пациенток группы пременопаузы и постменопаузы.

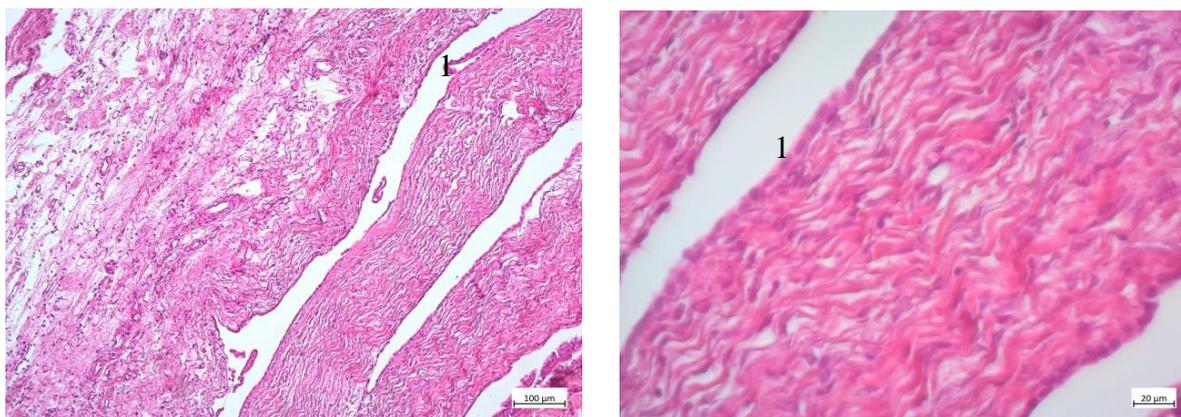
Среди доброкачественных опухолей (в группах пременопаузы и постменопаузы) отмечается преобладание подтипа цистаденомы среди ДНЯ 31,6 и 29,8% соответственно, за ним серозная киста – 24,76 и 14,15% и ниже соответственно, чем в репродуктивной группе. Следует отметить, рост частоты встречаемости дермоидных кист в 1,1 и 1,2 раза чаще в группах пременопаузы и постменопаузы. Частота встречаемость фолликулярного типа кисты были низкие в 2,2 и 1,9 раза соответственно, по сравнению с репродуктивной группой. В репродуктивной группе наиболее частые доброкачественные состояния включали на первом месте серозная и фолликулярная кисты с высокой частотой встречаемости, за ними дермоидная киста и цистаденомы ДНЯ, которые реже встречались. Тогда как в группах пременопаузы и постменопаузы лидировали цистаденомы, 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.

Таким образом, морфологические результаты показали, что частота диагностики различных видов доброкачественных новообразований яичников имеют приверженность к возрасту женщины и тенденцию к озлокачествлению в более позднем периоде. Вызывает большую настороженность высокая частота встречаемости цистоаденомы у женщин в пре и постменопаузе, что является тревожным индикатором. Согласно рекомендациям АСОГ эта возрастная категория с имеющейся клинической симптоматикой относится к высокой группе риска и должна наблюдаться каждые 3 месяца.

4.6.1 Морфологическая характеристика яичников женщин в 1-й группе

Эпителий серозной (простой) кисты представлен однослойным уплощенным эпителием (кубическим эпителием), толщиной $18,3 \pm 0,12$ мкм ($P=0,01$). Местами отмечается дистрофические изменения и некроз эпителиоцитов (или слущивание). Диаметр уплощенных эпителиоцитов в среднем $16,5 \pm 0,73$ мкм ($P=0,01$). Ядро цитоплазматическое отношение составляет $0,46 \pm 0,14$. Соединительнотканная основа непосредственно под эпителием представлена параллельно расположенными пучками коллагеновых волокон, в которых в глубоких слоях отмечается разрыхление. Клеточные элементы стромы многочисленны. Диаметр сосудов в среднем $220 \pm 2,72$ мкм ($P=0,3$). На границе с интактной тканью яичника на фоне разрыхления волокнистой соединительной ткани отмечается ангиоматозный слой тонкостенными, запустевшими венозными сосудами и капиллярами. Вокруг сосудов клеточная инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами и отек ткани (рисунок 32а, 32б).

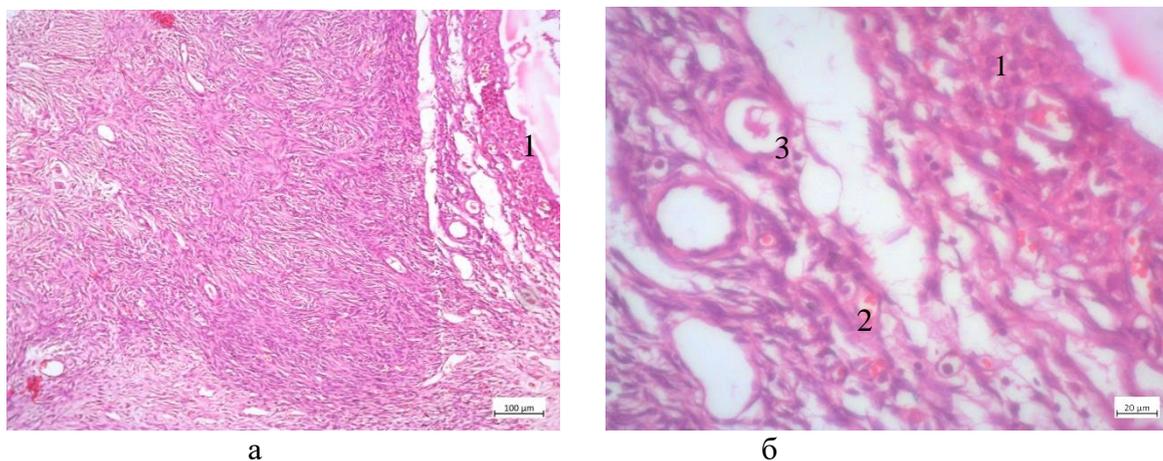


а, б – ув.×10, ×40: Г.Э. 1а, 1б – однослойный уплощенный эпителий

Рисунок 32 – Простая серозная киста

Фолликулярная киста. Внутренняя стенка кисты выстлана многослойным фолликулярным эпителием, состоящим из гранулезных клеток. Основу

эпителия составляет рыхлая соединительная ткань, на границе которых выражен ангиоматоз сосудов микроциркуляторного русла. Имеет место полнокровие и стаз сосудов микроциркуляторного русла с диапедезом эритроцитов в окружающие ткани, между гранулезными клетками. Здесь же на границе с тканью яичника выражен полнокровие гемокапилляров и отек ткани вокруг запустевших артерий и вен. Клетки соединительной ткани представлены кроме фиброцитов, лимфоцитами и нейтрофилами (рисунок 33а, 33б).



а, б – ув×10, ×40: Г.Э. 1а, б – эпителий из гранулезных клеток; 2б – кровеносные сосуды; 3в – атрезированные фолликулы

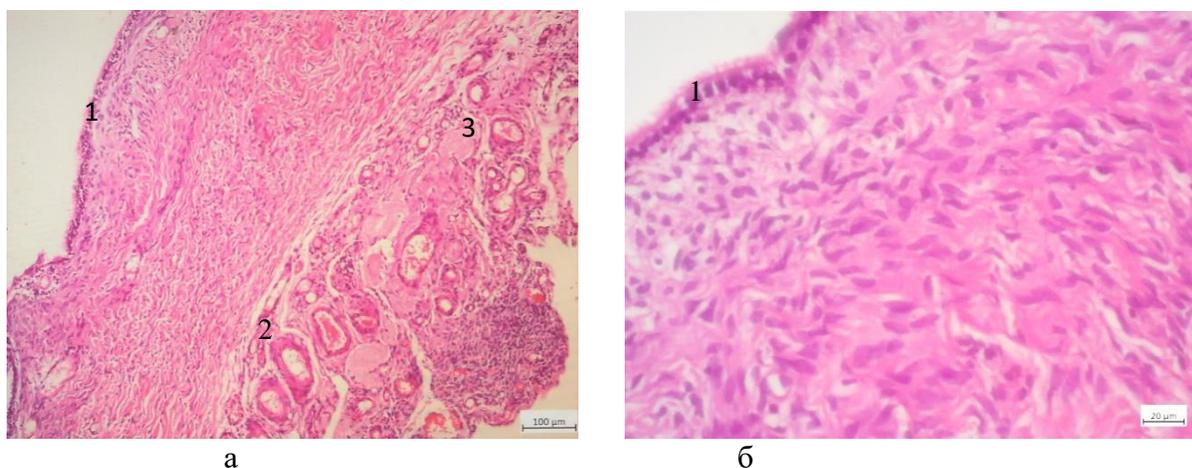
Рисунок 33 – Фолликулярная киста яичника

Таким образом, в группе репродуктивного возрасте среди ДНЯ, в основном эпителиального происхождения преобладают серозные и фолликулярные кисты. При серозном типе кисты в зависимости от функционального состояния клеток кисты на ее стенке уплощение эпителиальной ткани (местами выраженные дистрофические изменения и гибель единичных эпителиоцитов). В строме под эпителием коллагенизация. В глубоких слоях ближе к интактной ткани вокруг сосудов отек ткани и воспалительная реакция (нейтрофилы, лимфоциты). При фолликулярной кисте выражена стромальная и клеточная реакция, такие как ангиоматоз, полнокровие и стаз сосудов микроциркуляторного русла с диапедезом эритроцитов, отек ткани вокруг запустевших артерий и вен. Также клеточная реакция представлена лимфоцитами и макрофагами. В данной группе преобладает воспалительная реакция стромы, которая проявляется ангиоматозом, полнокровием сосудов, очаговым кровоизлиянием, клеточной инфильтрацией и отеком. На фоне выявленных нарушений гемодинамики развивается тканевая гипоксия, которая может привести как к дистрофии и некрозу, так и к атрезии развивающихся первичных фолликул. Возрастная динамика патоморфологических перестроек яичников при ДНЯ, характеризуется воспалительной стромальной реакцией прогрессирующим усилением коллагенизации и склероза стромы, нарушениями в системах микроциркуляции и гемодинамики.

4.6.2 Морфологическая характеристика яичников женщин во 2-й группе

Как указано выше, в данной группе преобладает цистоаденома среди доброкачественных новообразований яичников.

Внутренняя стенка серозной цистаденомы выстлана призматическим эпителием, толщиной $18,4 \pm 0,22$ мкм ($P=0,01$). Местами эпителий представлен кубическими клетками, цитоплазма эозинофильная с гиперхромными ядрами округлой формы или эпителиоцитами призматической формы с наличием ресничек с центрально расположенным овальным ядром. Диаметр эпителиальных клеток $16,2 \pm 0,38$ мкм, ($P=0,02$). Ядерно цитоплазматическое отношение равно $0,62 \pm 0,25$. Непосредственно под эпителием прослойка плотных волокнистых структур соединительной ткани с гиперплазией фибробластов и фиброцитов, отложением пучков коллагена. Кнаружи слой ангиоматозной ткани, которая представлена неоднородной структурой, сосудами разного калибра вплоть до капилляров. Пролиферация множество мелких кровеносных сосудов и, скопление фибробластов отложением коллагена, фибрина (грануляционная ткань). Местами резкое венозное полнокровие сосудов и выраженный отек. Значительный периваскулярный склероз крупных сосудов. Сосуды диаметром $280 \pm 2,45$ мкм. Вокруг таких очагов просматривается лейкоцитарный инфильтрат с преимущественным содержанием нейтрофильных лейкоцитов. Здесь же наблюдаются атрезированные фолликулы с дегенеративными изменениями (рисунок 34а, 34б).



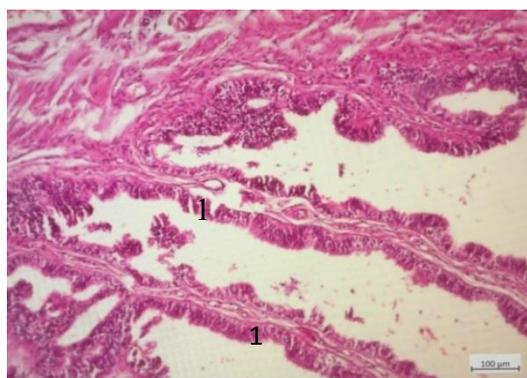
а, б – ув. $\times 10 \times 40$: ГЭ. 1а, б – призматический эпителий; 2а – ангиоматозный слой; 3а – атрофированные фолликулы

Рисунок 34 – Серозная цистоаденома

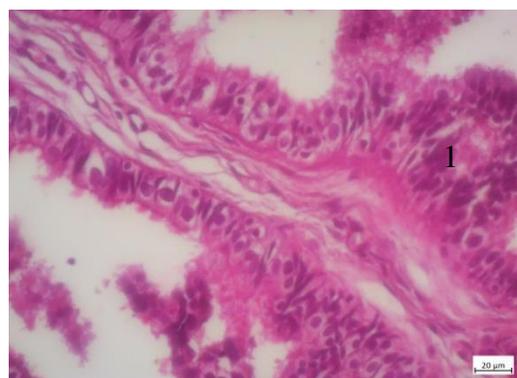
Выстилка внутренней поверхности кисты представлена кубическим и реснитчатым призматическим эпителием с наличием отдельных секреторных клеток, в 5 случаях выявлены папиллярные разрастания эпителия (истинные сосочки) без атипических изменений.

Цистоаденомы яичников представлен также следующими подтипами: серозной папиллярной и муцинозной типами.

При папиллярной цистаденоме яичника на внутренней поверхности множественные ветвящиеся высокие сосочковые выросты сложного строения, в образовании которых участвует строма. Выстилающий эпителий с признаками дисплазии, со стратификацией эпителия, местами однорядный призматический. Толщина эпителия в местах стратификации диаметром в пределах от $25,4 \pm 0,13$ мкм до $29,3 \pm 0,11$ мкм ($P=0,02$) места, где однорядный призматический $21,9 \pm 0,36$ мкм. Выражены очаговые пролиферации эпителиальной ткани в виде папиллярных выростов и в виде почкования с различной клеточной популяцией. Пузырчатые крупные клетки с базальным расположением овального ядра чередуются с лишенными ресничек вставочными клетками с гиперхромным ядром, плохо различимой цитоплазмой. Отмечаются участки, где мелкие клетки эозинофильной цитоплазмой с овальным ядром с наличием ресничек, образуют 2-3 слоя с клетками со светлой цитоплазмой центрально расположенным круглым ядром. При этом чередуются с ресничатыми высокими цилиндрическими клетками со светлой цитоплазмой центрально расположенным ядром. Диаметр клеток варьирует от $18,1 \pm 0,79$ мкм до $25,9 \pm 0,31$ мкм ($P=0,01$), при этом ядерно цитоплазматическое отношение в пределах $0,4-0,9$. Встречались клетки с ядерно цитоплазматическим отношением 1:1 (единичные случаи) в 2-3 полях зрения. Под эпителием выраженная соединительнотканная строма сосочков представлена параллельно расположенными друг другу коллагеновыми волокнами. В половине случаев выявлена слабовыраженная очаговая лейкоцитарная инфильтрация (лимфоциты). В части, из которых отсутствует строма, покрытые многорядным призматическим эпителием с признаками пролиферации. Между разрыхленными коллагеновыми структурами отмечается множество мелких кровеносных сосудов, диаметром в среднем $5,7 \pm 1,63$ мкм, местами запустевших. Более крупные сосуды диаметром в среднем $22,7 \pm 2,15$ мкм ($P=0,2$). У основания сосочковых выростов строма представлена плотной соединительной тканью с толстыми пучками коллагеновых волокон. Клеточные элементы состоит из фибробластов и фиброцитов с вытянутыми ядрами, ориентированные по ходу коллагеновых волокон и клетками лимфогистиоцитарного ряда (рисунок 35а, 35б).



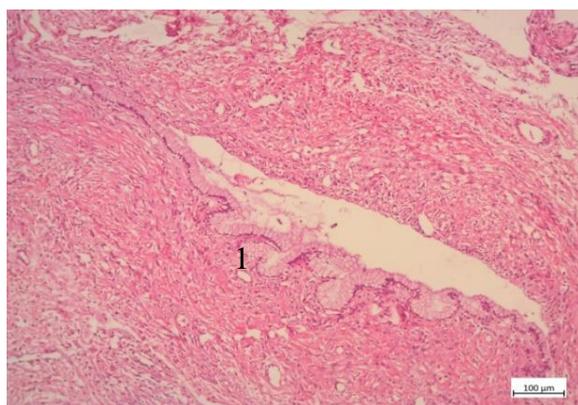
а



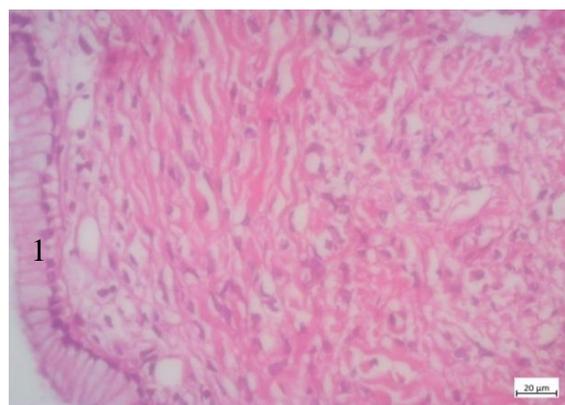
б

а, б – ув×10 ×40: Г.Э. 1а – папиллярные выросты; 1б – пролиферация эпителия
 Рисунок 35 – Папиллярная серозная цистоаденома яичника с дисплазией эпителия

Муцинозная цистоаденома. Внутренняя стенка выстлана однорядным высоким цилиндрическим эпителием, толщиной $23,7 \pm 0,38$ мкм ($P=0,01$). Цитоплазма эозинофильная с базальным расположением ядер. В центральной и апикальной части цитоплазмы эпителиоцитов имеются белесоватые вакуоли (слизь). Диаметр клеток $22,9 \pm 0,16$ мкм. Ядерно цитоплазматическое отношение составило $0,48 \pm 0,28$. Под эпителием строма отечна, представлена параллельно расположенными толстыми пучками коллагеновых волокон и запустевшими сосудами, за ним следует слой неоформленной плотной соединительной ткани. Клеточные элементы состоят из фибробластов и фиброцитов с вытянутыми ядрами, направленные по ходу коллагеновых пучков. Сосуды расположены непосредственно под эпителием, запустевшие и в глубоких слоях. Диаметр сосудов в среднем $138 \pm 2,68$ мкм (рисунок 36а, 36б).



а



б

а, б – ув.×10, ×40: Г.Э. 1а, 1б – высокий цилиндрический эпителий

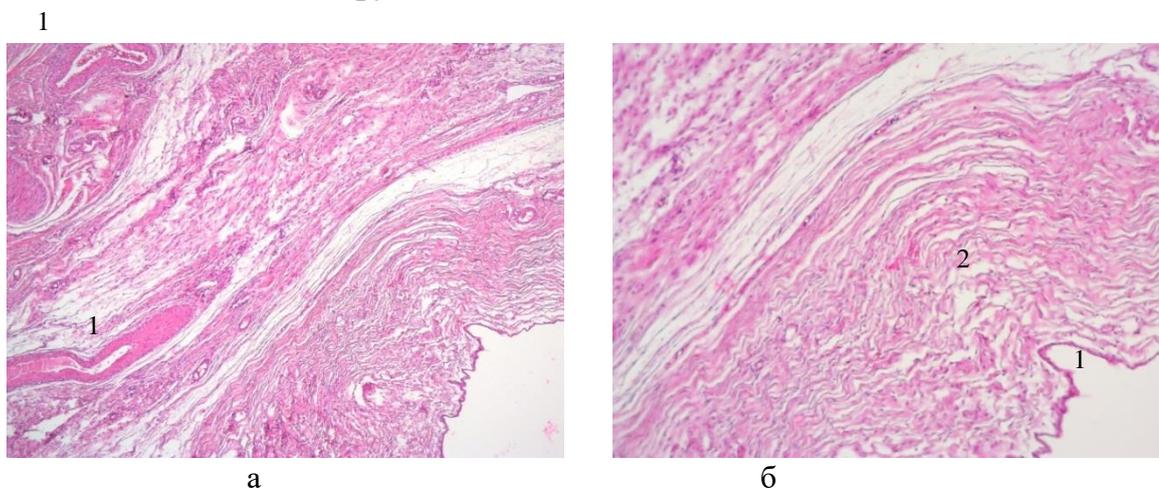
Рисунок 36 – Муцинозная цистоаденома

Таким образом, для серозной папиллярной цистоаденомы характерны множественные ветвящиеся высокие сосочковые выросты сложного строения. Выстилающий эпителий с признаками дисплазии, стратификацией, местами

однослойный призматический. Выявлены признаки грануляций, которые связаны с пролиферацией фибробластов. В строме выражена гиперплазия фибробластов и фиброцитов. Неоднородная структура стромы проявлялась реакцией ангиоматозной ткани и воспалительной реакцией (лимфоциты, нейтрофилы) с последующим склерозированием указанных очагов. Значительный периваскулярный склероз крупных сосудов.

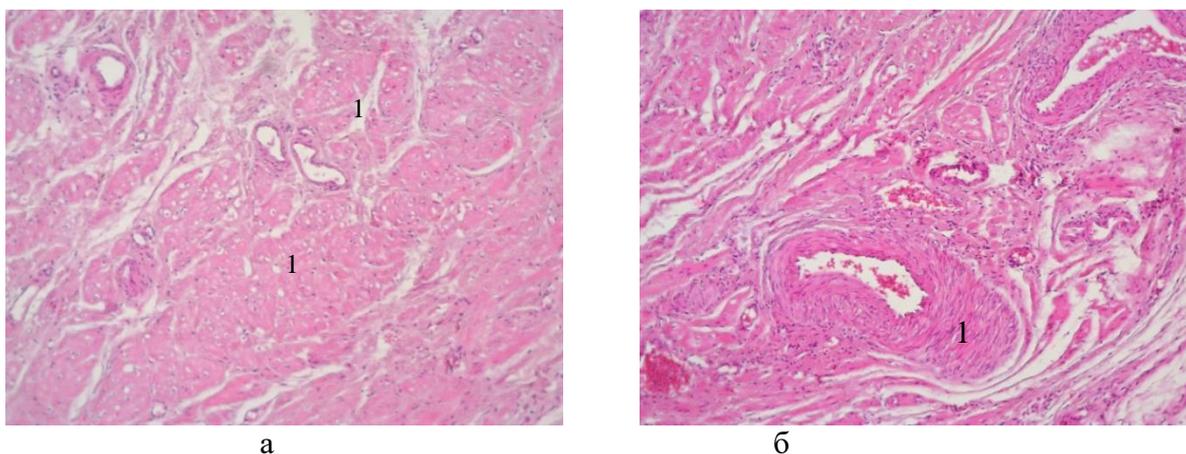
4.6.3 Морфологическая характеристика яичников женщин в 3-й группе

В третьей группе также как и во второй на первом месте стоит морфологические типы цистоаденомы ДНЯ. Серозная цистаденома выстлана однослойным уплощенным эпителием, толщиной $15,5 \pm 0,70$ мкм ($P=0,01$). Эпителиоциты диаметром в среднем $14,8 \pm 0,27$ мкм ($P=0,02$). Ядерно цитоплазматическое отношение составило $0,39 \pm 0,13$. В строме разрастание и уплотнение волокнистых структур соединительной ткани, в виде мощных фиброзных тяжей. Имеет место значительная склеротическая деформация сосудов, периваскулярный склероз крупных сосудов. Артерии и вены диаметром в среднем $275 \pm 2,48$ мкм ($P=0,3$), разделены массивными прослойками волокнистой соединительной ткани. Система гемокapилляров выглядела запустевшей. Выражено разрастание соединительной тканью желтых тел (рисунок 37, 38а, 38б). Как и упоминалось выше в сочетанном виде идут как серозные цистаденомы с функциональными кистами.



а, б – ув. $\times 10, \times 40$: Г.Э. 1а – склероз и деформация сосудов; 1б – уплощенный эпителий; 2б – фиброзный слой

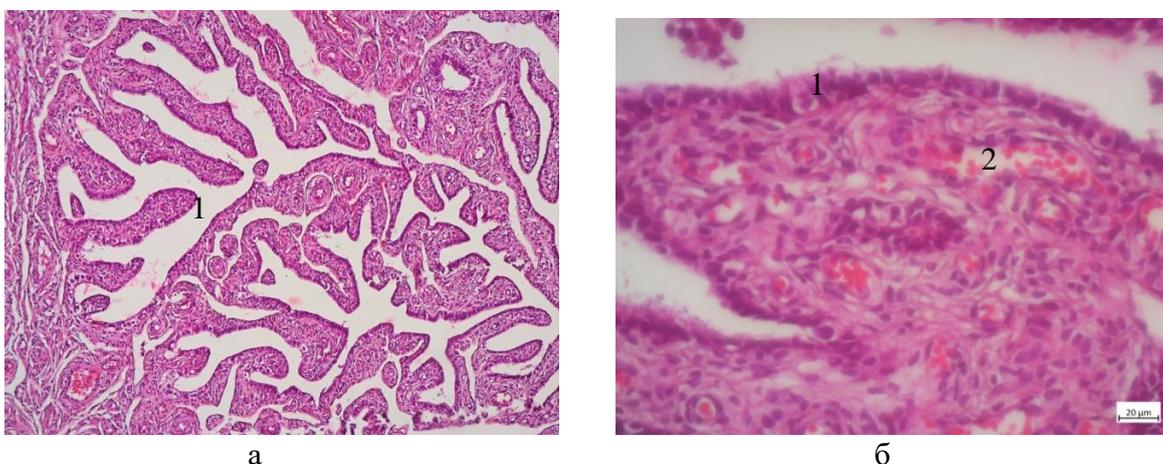
Рисунок 37 – Серозная цистоаденома с фиброзом стенки кисты



а, б – ув.×10, ×40; Г.Э: 1а – Склероз желтого тела; 1б– периваскулярный склероз крупных сосудов

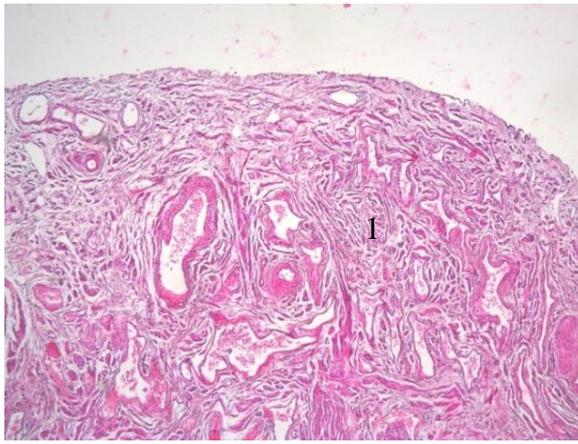
Рисунок 38 – Серозная цистоаденома со склерозом желтого тела и сосудов

В этой же группе на втором месте преобладали папиллярные серозные цистоаденомы, которые представлены в просвете кисты выростами, покрытые кубическим эпителием. На поверхности множественные высокие сосочковые разрастания заполняют полость кисты. Стромальный остов сосочков представлен переплетающимися сетями коллагеновых волокон с выраженным ангиоматозом, полнокровными и тонкостенными кровеносными сосудами. Под эпителием выраженная соединительнотканная строма сосочков с периваскулярным склерозом сосудов. В строме у оснований папиллярных разрастаний происходила перестройка соединительной ткани, с преобладанием разнонаправленных толстых пучков волокнистых структур. Крупные кровеносные сосуды склерозированы (замурованные склерозом сосуды), сосуды извитые, удлинненные с сужением просвета. Снаружи перифокальное пучковые разрастания фиброзной ткани идущих в различных направлениях, вплоть до значительной склеротической деформации сосудистой структуры (рисунок 39а, 39б, 40а, 40б).

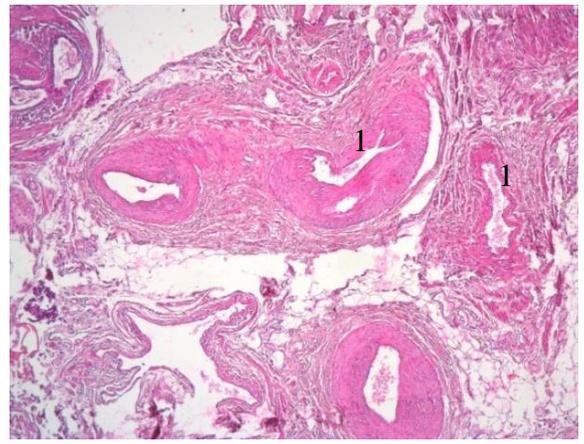


а, б – ув. ×10, ×40; Г.Э. 1а – просвет, заполненный папиллярными выростами; 1б – эпителий; 2б – полнокровные сосудов папиллярных выростов

Рисунок 39 – Серозная папиллярная цистоаденома



а

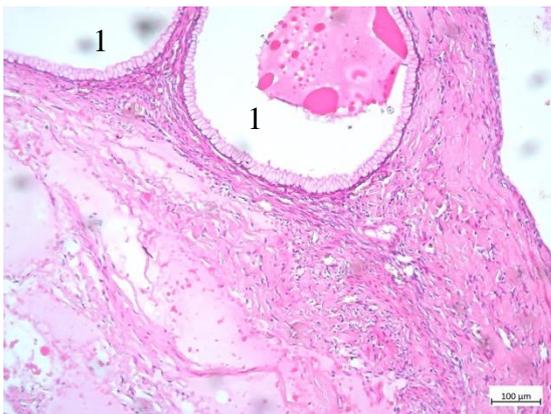


б

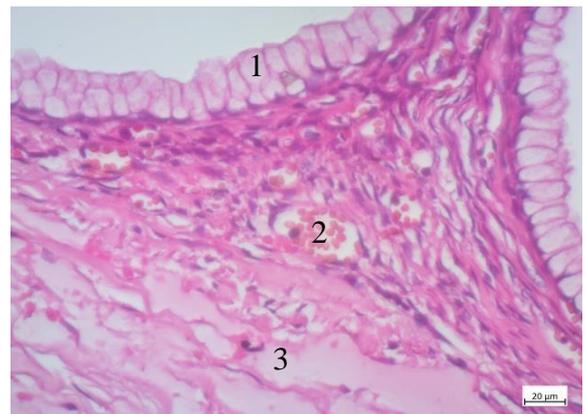
а, б – ув.×10, ×40; Г.Э: 1а – фиброз стромы; 1б– периваскулярный склероз и деформация сосудов

Рисунок 40 –выраженный склероз стромы и сосудов яичников.

При многокамерной муцинозной цистоаденоме выстилка однослойная, в некоторых 2-3 слойная, толщиной в среднем $18,2 \pm 0,33$ мкм ($P=0,02$). Внутренняя выстилка представлена высокими цилиндрическими, которые, состоят из боколовидных клеток с базальным расположением ядер. Диаметр клеток $18,0 \pm 0,49$ мкм, ядерноцитоплазматическое отношение равно $0,42 \pm 0,15$. Непосредственно под эпителием прилегают узкий слой пучков коллагеновых волокон плотной соединительной ткани. Клетки фиброцитов и фибробластов с вытянутыми ядрами, направленные по ходу коллагеновых волокон. За ним определяется полоса рыхлой ангиоматозной ткани с венозным полнокровием и диффузным отеком ткани с обширными участками плазматрагий. Диаметр сосудов составляет $235 \pm 2,33$ мкм ($P=0,4$), (рисунок 41а, 41б).



а



б

а, б – ув.×10, ×40; Г.Э: 1а – полость кистозного образования; 1б – эпителий; 2б – венозное полнокровие; 3б – отек и плазморрагия

Рисунок 41– Многокамерная муцинозная цистоаденома.

Таким образом, в 3 группе преобладали цистоаденомы разного подтипа доброкачественных новообразований. Основным морфологическим субстратом

были активные процессы склерозирования и фиброзировани в виде разрастания соединительной ткани вплоть до фиброза стромы, периваскулярный склероз и склеротическая деформация сосудов. Эти патоморфологические данные также коррелируют с возрастными морфологическим изменениями. Папиллярная серозная цистоаденома в отличие от 2 группы имела выраженную картину ангиоматоза. Морфологическая диагностика в данной группе женщин имеет особое диагностическое значение, так как индикаторы расчета риска индекса малигнизации CA125 и ультразвуковые изменения могут не коррелировать с патоморфологической картиной.

Морфосетереометрические показатели ДНЯ

За основу количественного подтверждения органной реорганизации в трех возрастных группах взяты показатели изменения эпителия стенки кисты и диаметр цитоплазмы и ядра, ядерно-цитоплазматический отношение ЯЦО как основной тканевой единицы запуска прогрессирование патологических процессов, диаметр сосудов, которые участвуют в кровоснабжении.

При серозном типе: в репродуктивной группе исследование толщины эпителия стенки кисты в 1,2 раза были меньше, по сравнению с группой пременопаузы ($22,5 \pm 0,37$) и 1,1 раза больше, чем в группе постменопаузы ($P=0,001$). Ядерно-цитоплазматическое отношение в 1-й группе в 1,3 раза меньше, чем во 2-ой и 3й группах ($P=0,002$). Диаметр кровеносных сосудов меньше, чем в других двух группах ($P=0,02$). В пременопаузальной группе толщина эпителия увеличено в 1,2 и 1,4 раза, по сравнению с репродуктивной и постменопаузальной группами ($P=0,001$). Ядерно-цитоплазматическое отношение во 2-й группе в 1,3 и 1,0 раза больше, чем в 1-й и 3-й группах ($P=0,002$). Диаметр кровеносных сосудов составило в 1,1 раза больше, по сравнению с репродуктивной группой. В постменопаузальной группе толщина эпителия сравнительно меньше ($P=0,01$). Ядерно-цитоплазматическое отношение в 3-й группе в 1,3 раза больше, чем в 1-й группе, между 2-й и 3-й группами не было выявлено различий в показателях ЯЦО.

Диаметр кровеносных сосудов составило $275 \pm 2,48$ мкм, больше, чем двух остальных группах (таблица 19).

При муцинозном типе: исследование толщины эпителия стенки кисты показали, что в репродуктивной группе в 1,1 раза меньше, по сравнению с другими группами ($P=0,002$). Ядерно-цитоплазматическое отношение в 1ой группе в 1,0-1,1 раза меньше, чем во 2-ой и 3й группах ($P=0,03$). Диаметр кровеносных сосудов меньше, по сравнению с другими двумя группами ($P=0,001$). В пременопаузальной группе толщина эпителия увеличено в 1,1 и 1,3 раза, по сравнению с репродуктивной и постменопаузальной группами, соответственно ($P=0,002$). Ядерно-цитоплазматическое отношение во 2ой группе в 1,0 и 1,1 раза больше, чем в 1-й и 3-й группах ($P=0,03$). Диаметр кровеносных сосудов во 2ой группе больше в 1,0 раза в 1-ой группе и меньше, чем в 3-ей группе ($P=0,01$). В постменопаузальной группе толщина эпителия сравнительно меньше ($18,2 \pm 0,33$, $P=0,002$). Ядерно-цитоплазматическое отношение в этой группе в 1,1раза ($P=0,03$) меньше. Диаметр кровеносных

сосудов в 3 ей группе больше, чем в остальных группах ($245 \pm 2,33$ мкм), (таблица 20).

Таблица 19 – Морфосетереометрические показатели доброкачественных новообразований яичников при цистоаденомах (Серозного типа)

Измеряемые параметры (в мкм)	Исследуемые группы		
	репродуктивная	пременопаузы	постменопаузы
Толщина эпителия стенки кисты	18,3±0,12	22,5±0,37 *	15,5±0,70
Диаметр эпителиоцитов	16,5±0,73	18,1±0,29	14,8±0,27**
Диаметр ядер	6,79±0,41	10,5±0,31	8,0±0,22
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,46±0,14	0,62±0,25**	0,61±0,13
Диаметр сосудов	220±2,72	257,5±2,73	275±2,48
* – P=0,001; ** – P=0,002			

Таблица 20 – Морфосетереометрические показатели доброкачественных новообразований яичников при цистоаденомах (муцинозного типа)

Измеряемые параметры (в мкм)	Исследуемые группы		
	репродуктивная	пременопаузы	постменопаузы
Толщина эпителия стенки кисты	20,5±0,17	23,7±0,38	18,2±0,33
Диаметр эпителиоцитов	18,0±0,42	22,9±0,16*	18,0±0,49**
Диаметр ядер	6,0±0,53	6,8±0,24	5,78±0,34
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,48±0,29	0,48±0,28	0,42±0,15
Диаметр сосудов	130,1±3,88	138±3,68	245±2,33
* – P=0,01; ** – P=0,02			

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди основных морфологических изменений следует отметить наличие больших разновидностей гистотипов ДНЯ группы пременопаузы и постменопаузы, чем в группе репродуктивного возраста. Более того установлено, что больше половины случаев представлены серозными типами ДНЯ с различными формами в одном или другом яичнике. Причем сочетание с другими видами кисты было идентифицировано среди в 20,75% случаев. По результатам морфологического описания гистологическая картина характеризовалась перестройкой соединительной ткани с преобладанием основного вещества над волокнистыми структурами и усиление васкуляризации органа в 1 группе и преобладанием волокнистой структуры и выраженных склеротических изменений во 2 группе.

Во всех участках в архитектонике органа, особенно 3 группы выражен фиброз стромы, в том числе возрастной, огрубение и уплотнение волокнистых структур. При этом, на фоне возрастного преобразования и развития патологического процесса, в частности ДНЯ параллельно усиливается выраженная структурная дезорганизация, которая затрагивает как

гормонопродуцирующие, так и опорные ткани яичника. При этом изменение структуры эпителия и соответственно клеток и ядер в зависимости от вида патологического процесса, которые соседствуют в одном органе может стать источником рецидива. Известно, что ДНЯ способны расти до огромных размеров, и их часто диагностируют случайно. Анализ показателей ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) (0,4-0,6) говорит о том, что клетки имеют значительный объем цитоплазмы и количество органелл. Это свидетельствует о высокой дифференцированности клеток, которые способны активно функционировать длительное время (I и III группах). При этом морфометрические изменения клеток не могут напрямую свидетельствовать об активности пролиферации, которая, в свою очередь, могла бы объяснить механизм рецидивирования опухоли яичника. Поэтому для дальнейшего понимания патогенетических механизмов рецидивирования и прогноза рецидива мы решили провести иммуногистохимическое исследование маркеров пролиферации и апоптоза.

Таким образом количественные результаты препаратов яичников, окрашенных гематоксилин-эозином во всех трех возрастных группах, имели результаты, соответствующие показателям доброкачественного изменения ткани. Эти результаты затрудняют ответить на вопрос прогностического значения их в расчете риска индекса малигнизации. Цифровые данные необходимо рассмотреть в связи с целостной картиной экспрессии генов.

Иммуногистохимические результаты

В результате проведенного исследования, при изучении пролиферативной активности иммунопозитивных к белкам Ki-67 и P53 в эпителиоцитах стенки кисты серозного типов на срезах показали разные паттерны позитивности в трех исследуемых группах и представлены в таблицах 21, 22.

Таблица 21 – Иммуногистохимическая оценка экспрессии Ki-67

Степень экспрессии клеток в % / группы	Репродуктивная	Пременопаузы	Постменопаузы
Негативная	47,8±1,09%	96,7±0,21%	83,74±1,06%
Слабовыраженная	28,07±2,16%*	0,52±0,11%	9,42±1,21%**
Умеренная	9,64±1,03%	0,23±0,02%	3,22±0,18%
Выраженная	18,83±1,14%	2,02±0,33%	3,42±1,33%
Позитивная	51,4 ±2,29%** (7,9-83,9)	2,11±0,59% (1,22-4,5)	16,1±2,34% (7,1-52,87)
Интенсивность окрасивание	2,0±0,76%*	1,7±0,69%	1,3±0,09%*
* – P<0,001 достоверность различий; ** – P=0,01 достоверность различий			

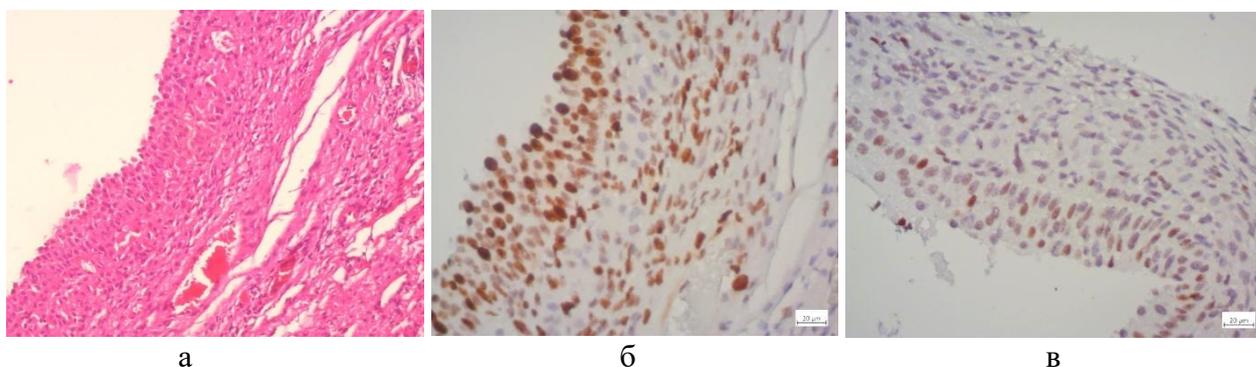
Таблица 22 – Иммуногистохимическая оценка экспрессии P53

Степень экспрессии клеток в %/группы	Репродуктивная	Пременопаузы	Постменопаузы
1	2	3	4
Отрицательная	79,4±1,09%	77,0±1,82%	39,66±1,14%

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4
Слабовыраженная	8,7±1,09%*	5,4±0,16%	20,98±1,27%
Умеренная	6,71±0,58%	8,7±0,45%	26,0±0,19%*
Выраженная	5,18±1,11%	9,3±1,38%	11,25±1,37%
Позитивная	19,2±0,33%** (5,3-27,2)	21,5±3,19% (9,1-31,6)	43,2±3,15%** (13,9-82,2)
Интенсивность окрашивание	1,0±0,57	2,14±0,12*	1,8±0,09
* – P<0,001 достоверность различий; ** – P=0,01 достоверность различий			

В репродуктивной группе иммунопозитивное окрашивание к Ki-67 отмечено в 13(31,3%) образцах ткани. Эпителий характеризовался присутствием пролиферирующих клеток к Ki-67 и имел широкие значения от 7,9 – до 83,9% (51,4 ± 2,29%, P=0,01). При этом интенсивность экспрессии составило 2,0±0,76 (P<0,001), выше чем в других группах. По интенсивности окрашивания выраженная экспрессия составило 18,83±1,14% в 5/6,25% наблюдениях, превалировала слабовыраженная реакция 28,07±2,16% (P<0,001). Уровень экспрессии онкосупрессора P53 имел значения от 5,3 – до 27,2% (19,2±0,33%, P=0,001). Интенсивность окрашивания значимо низкая чем в двух остальных группах и имеет значение 1,0±0,57 (P<0,001). По интенсивности окрашивания не было существенной различий, и выраженная экспрессия составило 5,18±3,11%. Низкие значения P53 соответствовали пациенткам с высокой экспрессией Ki-67 (рисунок 42).

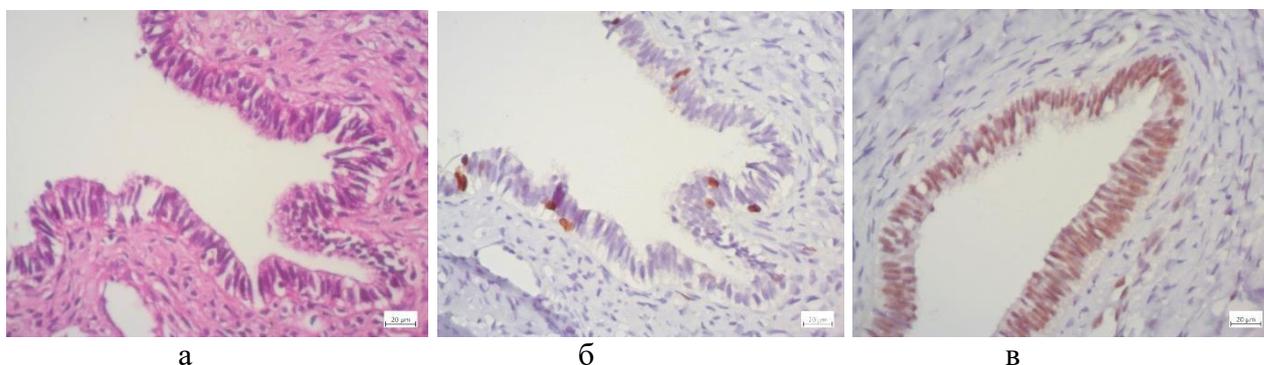


а – эпителий серозной кисты, Г.Э.х400; б – позитивная выраженная реакция к Ki-67 в эпителии. ИГХ х 400; в – умеренная экспрессия к P53 в эпителии, ИГХ х 400

Рисунок 42 – Серозная цистоаденома яичника

В пременопаузальной группе реакция была положительной к Ki-67 в 10/19,23% образцах ткани. Уровень экспрессии в пределах от 1,22 – до 4,5% (2,11±0,59%, P=0,01), выраженная иммунопозитивная реакция составила 2,02±0,33%. Интенсивность экспрессии по сравнению с группой репродуктивного возраста снижена 1,7±0,69 (P<0,001), но выше чем в группе постменопаузы. Накопление опухоль супрессирующего белка P53 в

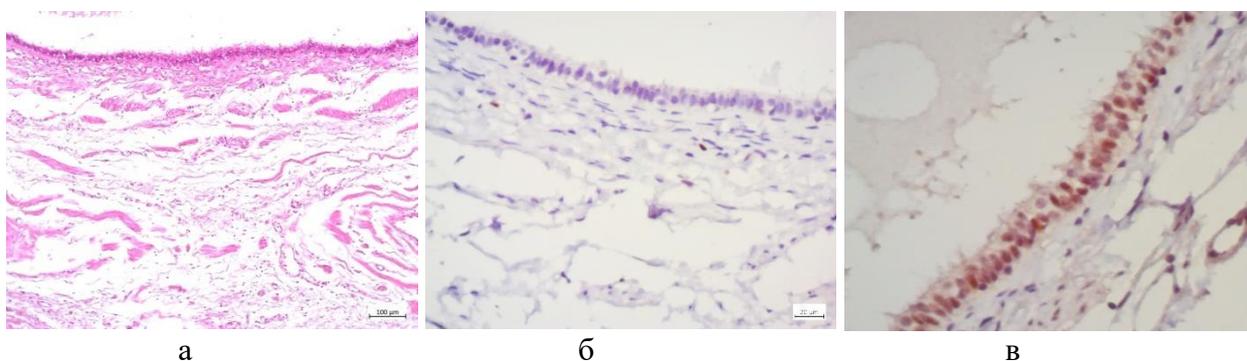
эпителиальной ткани показала диапазон от 9,1-31,6%, в среднем составляя $21,5 \pm 3,19\%$ с интенсивностью окрашивания $2,14 \pm 0,12$ ($P < 0,001$), выше, чем в остальных группах. При этом выраженная была в $9,3\% \pm 1,38\%$ в 7/8,75% наблюдениях (рисунок 43).



а – стенка кисты с призматическим эпителием, Г.Э.х400; б. – слабовыраженная экспрессия Ki-67 в эпителии ИГХх400; в. – выраженная экспрессия p53 в эпителии, ИГХх400

Рисунок 43 – Серозная цистоаденома яичника

В постменопаузальной группе при изучении пролиферативной активности, не было выявлено значимых различий экспрессии Ki-67 в образцах ткани яичника. Экспрессия белка Ki 67 в стенке кисты варьировала от 7,1% до 52,87%, более чем в среднем $16,1 \pm 2,34\%$ ($p = 0,01$). Выраженная экспрессия составило $3,42 \pm 1,33\%$, превалирует слабовыраженная реакция ($9,42 \pm 1,21\%$, $P = 0,01$). Интенсивность окрашивания значительно снижена ($p < 0,001$) и имеет значение $1,3 \pm 0,09$. Уровень экспрессии опухольсупрессирующего белка P53 в эпителиальном пласте было в 13/ 25%. Иммунопозитивная экспрессия в пределах от 13,9 – до 82,2% ($43,2 \pm 3,15\%$, $P = 0,001$), из них выраженная экспрессия имела $11,25 \pm 1,37\%$, преобладала умеренная и слабовыраженная реакция данного маркера (26,0% и 20,98% соответственно, $P < 0,001$). Интенсивность проявления составило $1,8 \pm 0,09$ (рисунок 44).



а – стенка кисты с призматическим ресничатым эпителием, Г.Э.х400; б – негативная реакция Ki-67 в эпителии ИГХх400; в – выраженная экспрессия p53 в эпителии, ИГХх400

Рисунок 44 – Серозная цистоаденома яичника

Таким образом, 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 52% 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.

5 ОБСУЖДЕНИЕ

5.1 Обсуждение ретроспективных результатов

На первом этапе нашей научной работы, нами проведён анализ распространённости ДОЯ среди женщин разных возрастных групп по Актыбинской области. Придаточные массы чаще встречались в группе репродуктивного возраста (77,04%), у 44,34% исследованных женщин были связаны с беременностью. Наиболее частой нозологической формой были опухолевидные образование яичников в 36,2%, истинные опухоли в 18,55% и пограничные злокачественные опухоли яичников в 0,63%. Основным поводом для хирургического вмешательства у исследуемых женщин были апоплексия кисты яичника – 27,1%, перекрут придатка – 9,7%. При этом преобладает ДОЯ правостороннего происхождения (55,0%). Однако, выявитьстораживающие факторы риска развития онкологического процесса в яичниках, как по данным паритета, так по гинекологической патологии анамнеза не удалось. Ретроспективное исследования основанное на изучении влияния гинекологических заболеваний, анамнеза и паритета не раскрывают целостного представления рисков малигнизации у женщин в различных возрастных группах. Анализ полученных результатов показывает тесную корреляцию между возрастом и морфологическим типом новообразования. Возникновению новообразований подвержены женщины с хроническими воспалительными процессами органов малого таза, в свою очередь высокое воздействие наличия доброкачественных новообразований на качество вынашивания беременности.

В аналогичном ретроспективном исследовании Shahin N.A. и др., (2020) средний возраст женщин составил 33,6 лет (в пределах от 12 до 74 лет) и распределили женщин по следующим возрастным группам: <20 лет, от 20 до <30 лет, от 30 до<40 лет, от 40 до<50 лет, ≥50. При этом большинство были репродуктивного периода (92,8%), остальные были в менопаузе (7,2%). В отношении клинического проявления, в основном были кисты были симптоматическими (96,2%), тогда как в 3,8% были случайной находкой. Хирургические процедуры в виде лапароскопии значительно превалировали (89,7%), чем лапаротомии (8,9%). По происхождению в основном кисты были односторонними (95,4%), в том числе правосторонние кисты 53,3% и левосторонние 42,1%, двусторонними были в 4,6% наблюдения [162].

Наиболее распространенными симптомами в 94,7% были боли в животе. Из них основные причины хирургического вмешательства по поводу придаточных образований были связаны с острой абдоминальной болью, из-за разрыва кисты яичника в 27,1% или перекрута придатка в 9,7%. Тогда как Fouedjio J.H. и соавт., 2016 обнаружили, что 27,27% случаев составляет перекрут, 36,36% разрыв кисты яичника, 15,15% внутрицистные кровоизлияния, 21,21% случай большие кисты и инфицированные кисты яичников. Хотя большинство осложнений среди ДНЯ (91%), такие как перекрут придатков (65,1%) и разрыв кисты яичника (31%) возникает в репродуктивной возрастной группе [163], однако, Ibrahim A.A. и соавт., 2020 отмечает редкий

случай перекрута придатка и у женщин в постменопаузе. Считается, что наличие новообразования яичника более 5 см в диаметре связаны с повышенным риском перекрута придатков. Чаще всего подвергаются перекруту доброкачественные новообразования и присутствуют более чем в 80% случаев. Существует преобладание правостороннего перекрута придатков. При этом наличие сигмовидной кишки в левой части уменьшая пространства, снижает риск перекрута [164]. Простые кисты яичников поражаются чаще и имеют на УЗИ типичную картину тонкостенного гипозоногенного образования, на КТ и МРТ без внутренней сосудистой системы. Наиболее частой причиной перекрута придатков является доброкачественная кистозная тератома в 3,5-16,1% случаях [165].

На основании ретроспективного исследования (Мого F. и др. 2020) ультразвуковой диагностики восьми гинекологических центров идентифицировали 315 случаев с хирургически подтвержденным перекрутом придатков. Средний возраст составил 30 лет. Основная масса с хирургически подтвержденным перекрутом придатка находилась в пременопаузе (90,4%) и самым распространенным симптомом была острая или подострая боль в области таза (96,8%) [166].

Спиридонова Н.В. и др., 2020 отмечает у пациенток с доброкачественными опухолями на первом месте эндометриоз тела матки – (33,7%), вторым, наиболее частым были заболевания органов малого таза (ОМТ), выявлен хронический сальпингит (10,9%), хронический аднексит (15,8%), гиперплазия эндометрия (5,0%), полипы эндометрия (11,9%). Среди заболеваний ОМТ миома матки по частоте составило (9,9%). Более того выявить настораживающие факторы риска развития злокачественного потенциала в яичниках как по данным паритета и так и наличием гинекологической патологии в анамнезе не представляет возможным [167].

Для репродуктивного и пременопаузального возрастов в анамнезе характерны были развитие эндометриоза яичника на фоне ВЗОМТ и бесплодия, для постменопаузального возраста и соматические заболевания [168]. Ряд авторов придаточные массы обнаружили во время беременности с частотой 0,2-2% в зависимости от срока беременности [169] или около 0,2-5% [170].

Таким образом, ретроспективное исследования основанное на изучении влияния гинекологических заболеваний, анамнеза и паритета не раскрывают целостного представления рисков малигнизации у женщин в различных возрастных группах, анализ полученных результатов показывает тесную корреляцию между возрастом и морфологическим типом новообразования. Возникновению новообразований подвержены женщины с хроническими воспалительными процессами органов малого таза, а также отмечается высокое воздействие наличия доброкачественных новообразований на качество вынашивания беременности

5.2 Обсуждение результатов проспективного исследования

Следующим этапом нашей работы было проспективное исследование, в которое были включены женщины (n=264), в 3 группах репродуктивной (18-40), пременопаузальной (41-50) и постменопаузальной (> 50 лет). Протокол исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации и был одобрен Институциональным этическим комитетом исследований на людях. Информированное согласие было получено от всех участников.

Возрастные промежутки мы в своем исследовании определяли на основании множества исследований посвященных вопросам репродуктивного здоровья женщин и их детородной функции. Женщин распределили на три группы: 18-40 лет, 40-50 лет и третья группа старше 50 лет и старше. По данным ВОЗ это возраст от 15 до 49 лет. Чугунова Н.А (2020) при сравнительной оценке овариального резерва между доброкачественными и пограничными опухолями сделала выборку женщин репродуктивного возраста от 27 до 48 лет [171]. При изучении особенностей воздействия факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье и фертильную способность женщин Черненкова М. с соавторами распределили женщин в группы по следующей категории 18-24, 25-34, 35-44 года [172]. По данным Steiner A.Z. оптимальный репродуктивный период приходится на 25-35 лет, после 35 лет автор наблюдает увеличение количества выкидышей, при этом частота беременности и родов снижается, что объясняет угасанием фертильной функции у женщин [173]. У женщин позднего репродуктивного возраста основными причинами снижения фертильности являются изменения количества и структуры ооцитов, следовательно, нарушение функции яичников [174]. Оптимальным репродуктивным возрастом считают период от 20 до 30 лет. Поскольку, женщины позднего фертильного возраста (40 лет и старше) составляют группу высокого риска развития осложнений из-за увеличения с возрастом числа соматической и гинекологической патологии, [175].

В нашем исследовании вопрос изучения *паритета* показал, что в группе женщин с диагностированными злокачественных опухолях яичников количество беременностей и родов в акушерском анамнезе были значительно меньше, чем у женщин с доброкачественными новообразованиями той же возрастной группы. Проведенное ретроспективное исследование [176] по изучению паритета показало, что у рожавших (имеющих роды в анамнезе) женщин значительно снижен риск развития всех подтипов рака яичников, особенно светлоклеточной карциномы. Более того результаты проведенного метанализа [177] по этому же вопросу, подтверждает, что роды и кормление грудью может снизить риск развития эпителиального рака яичников у женщин на 50%. В ряде работ сообщается [178], что бесплодие рассматривается как предрасполагающий фактор увеличивающий риск возникновения злокачественных опухолей яичников, но при этом у женщин, имеющих в анамнезе несколько беременностей, завершенных родами большинство опухолей яичников были доброкачественными (78,3%). Бесплодие как

распространенная патология среди женщин репродуктивного возраста не является фактором риска развития злокачественных опухолей яичника

Клинические проявления новообразований яичников. По результатам нашего исследования основным клиническим симптомом заставляющим женщин обращаться за медицинской помощью была боль внизу живота. Болевой синдром по частоте в репродуктивной группе составил 71%, в пременопаузе 45% и в постменопаузе 67%. Второй по частоте жалобой среди женщин фертильного возраста с сохраненным менструальным циклом были жалобы на нарушение цикла, которое среди женщин пременопаузального возраста составляли 16%, а в репродуктивном – 11%. Бесплодие среди женщин как первичное, так и вторичное беспокоило женщин чаще (12%) в пременопаузальном возрасте. Неспецифические симптомы – тошнота, вздутие живота, частое мочеиспускание, диарея, запоры практически не проявлялись среди женщин с доброкачественными опухолями в нашем исследовании. При этом Матейкович Е.А. с соавторами [179] показывает разнообразие клинической симптоматики, в котором неспецифический компонент в виде вздутия живота, тошноты, диареи, запоров, анорексии, усталости, учащенного мочеиспускания составил 69,46%. Albers С.Е. с соавт., [180] считает, что как широкий спектр проявлений желудочно-кишечного тракта, так и бессимптомность процесса были характерны для зрелой тератомы яичника. В нашем исследовании есть отдельная категория женщин, у которых течение кистозных образований яичников была бессимптомной и обнаруживалась случайно во время ультразвукового исследования, и не имела какой-либо клинической симптоматики. Чаще всего это наблюдалось в группах пременопаузы (12%) и постменопаузы (17%), чем в репродуктивной группе (8%). Vatoroulou А. и соавт., 2020 считает, что последствия обнаружения новообразования яичников с бессимптомным течением может иметь серьезный исход у женщины в постменопаузе, тем более когда оно становится симптоматическим.

Высокий *индекс массы тела* как известный фактор риска на здоровье широко распространен во всем мире. Мы в своем исследовании получили высокие показатели ИМТ среди женщин с выявленными злокачественными новообразованиями. В группах женщин с выявленными доброкачественными новообразованиями не найдена корреляционная связь с риском индекса малигнизации. Высокие показатели ИМТ, которые по данным некоторых авторов [181] имеют 35% взрослого населения приведут к дальнейшему росту бремени рака, так как выявлена прямая зависимость между этими показателями. Доказано, что увеличение индекса массы тела и ожирение оказывает неблагоприятное влияние менструальную и репродуктивную функцию женщины, вплоть до развития гиперпластических процессов и онкопатологии [182-184].

5.3 Обсуждение риск индекса малигнизации (RMI)

Индекс риска малигнизации в нашем исследовании как мы представили выше был рассчитан по формуле предложенной Jacobs I. И соавт. Который включает оценку параметров ультразвукового исследования, возраст женщины на момент обследования и уровень мембранного гликопротеина CA125 в крови. Наиболее часто рекомендуемым скрининговым тестом диагностики рака яичников являются: ТВУЗИ и оценка уровней опухолевого антигена 125 (CA125) [185].

Оценка данных параметров подсчитывалась в балльной системе по Jacobs и детально описана в клинической рекомендации «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака» от 2018 года (таблица 23). Утверждено МЗ РФ от 04.12.2018 15-4/10/2-7838.

Таблица 23 – Параметры индекса риска малигнизации для объемных образований в малом тазу

Признак	Балльная система		Пример
Менопауза	Пременопауза	1 балл	3
	Постменопауза	3 балла	
УЗИ данные	Многокамерное	Нет ни одного признака=0	1+1+1=3
	Солидный компонент		
	Двухсторонние	1 признак=1 балл	
	Асцит	2-5 признаков=3 балла	
Метастазы			
CA125	Абсолютное значение		90
ИРМ= (УЗИ данные)* (Менопаузальные данные) * CA-125			3*3*90=810
Примечание – Составлено по источнику [132, р. 922]			

В нашем исследовании при проведении ультразвукового исследования в более старших возрастных группах менопаузы и постменопаузы были диагностированы злокачественные поражения на 3,8 раза выше, чем в группе репродуктивного возраста где частота выявления злокачественного перерождения составляла 9,1% (8/88)), $p < 0,001$. При наложении УЗИ параметров на предлагаемую формулу в данной категории женщин конечный вычисляемый показатель риска малигнизации соответственно был высоким. Т.е. в случае существующего злокачественного процесса RMI, несомненно, высокий. При оценке эффективности индекса риска злокачественности при интерпретации доброкачественных и злокачественных опухолей яичников сообщает, что УЗИ при злокачественных опухолях яичников имеет более двух параметров и в 96% оценку-3 балла. Среди параметров УЗИ, наличие асцита и твердых участков было максимальным в случаях злокачественного процесса, мультилокулярность в обоих случаях, в том числе доброкачественных [186].

Хотя баллы полученные при оценке УЗИ в этом исследовании была значительно выше в пре- и постменопаузальной группах по сравнению с репродуктивной группой ($P=0,01$), анализ не показал значимой корреляции между оценкой УЗИ и RMI в группе женщин с диагностированными

злокачественными новообразованиями яичников ($r=0,16$, $P=0,1$). По данным Karakaya В.К. и соавт. [187] между доброкачественными и злокачественными опухолями пациентов двумя статистически значимыми ультразвуковыми параметрами были наличие твердой области в новообразовании и двусторонность, которые были общими для обеих групп. В отношении возраста женщин в постменопаузе ($55,4 \pm 6,71$) и размера опухоли статистически значимой разницы не было.

Мы выявили значимые количественные различия ультразвуковых параметров между диагностированными злокачественными (в 1,5 раза выше, $P=1,0$) и доброкачественными новообразованиями яичников. Морфологическими признаками на УЗИ часто обнаруживаемыми были мультилокулярность, наличие твердых участков и/или асцита, которые наиболее часто выявлены среди злокачественных опухолей (у 69 – 3 балла по УЗИ). В исследовании Qian L и соавторов 2021 [188] ультразвуковыми индикаторами злокачественности служили: больший диаметр образования, наличие уплотненных и широких компонентов структуры, отсутствие акустических теней, наличие папиллярных выступов и асцита по сравнению с группой женщин с доброкачественными образованиями ($P<0,001$). Спиридонова в [189] своем исследовании различала по типам: кистозные, твердые и смешанные, с кистозными и твердыми компонентами; по эхотекстуре опухолей: с наличием перегородок и твердых компонентов, билатеральности и асцита. Более типичные кистозные образования были характерны для опухолей доброкачественных (87,1%), чем пограничных (54,2%) и злокачественных (48,8%). Для пациентов со злокачественными новообразованиями характерны были солидный тип (11,6%). Однако асцит было выявлено только в 14% случаев со злокачественными новообразованиями.

Другой диагностический подход, который очень прост для тщательной первоначальной оценки сонографических (УЗИ) характеристик установили, что большинство из злокачественных поражений яичников отмечались в более старшем возрасте, чем доброкачественные ($p<0,001$). В качестве предикторов злокачественного новообразования яичников может, служит папиллярный выступ, утолщение перегородки, солидный компонент, неоваскуляризация и одна из важных клинических особенности это возраст ≥ 52 лет, как фактор риска рака яичников. Khalaf M.R. с соавторами [190] считают, что при отсутствии вышеперечисленных критериев, риск злокачественного новообразования низкий. По данным Shahin N.A. и др., (2020) несоответствие наблюдалось у женщин > 40 лет в 4,1% случаев, старше 50 лет (4,4%, $P=0,054$). Тогда как у пациентов < 20 лет (0%) расхождений не было и гистопатологический диагноз в 93,1% представлен кистозными доброкачественными образованиями. Частота расхождения диагнозов между предоперационными клинико-ультразвуковыми оценками и гистопатологией существуют, хотя происходят на низком уровне.

Между доброкачественными и злокачественными группами анализ сонографических критериев, по системе оценки показал, что в отношении

мультилокулярности ($p=0,176$) и билатеральности ($p=0,301$) различий не было. Однако сонографические признаки с наличием сплошных участков, асцита, метастазов и периферического кровотока наиболее часто указывал на злокачественный процесс. В исследовании Isgandarova A. и соавт. [191] исследуя женщин с доброкачественными новообразованиями получила, что у 65% новообразований стенки кисты были тонкие, перегородок не было. Тогда как в группе злокачественных новообразований у 60% женщин стенка кисты была неровной и имела перегородки. Простые кисты имеют очень низкий потенциал злокачественности, тогда как в 64% случаях сложные кисты идентифицированы как злокачественный. Учитывая это, анэхогенность изображения рассматривается как проявления доброкачественного придаточного образования и комплексная эхогенность как злокачественного образования придатков.

СА-125 в нашем исследовании у женщин с доброкачественным процессом имел показатели соответствующие допустимым значениям нормы среди женщин от 18 до 40 лет – 18,8 МЕ/мл, в пременопаузальном возрасте среднее значение было 23,5 МЕ/мл, среди женщин старше 50 лет его среднее значение составляло 14 МЕ/мл. У женщин, среди которых был диагностирован рак яичника, эти показатели были значительно выше в 1-ой группе – 92 МЕ/мл, во второй – 110 МЕ/мл, в третьей 87,8 МЕ/мл. Ekanayak C.D. с соавт. [192], сообщает о клиническом случае, где отмечает чрезвычайно высокие уровни СА 125 при комбинированной патологии тератомы и муцинозной цистаденомы. Ряд авторов в своих исследованиях выявили аналогичные значения СА 125 при эндометриозе [193, 194], а также при физиологических состояниях (беременность, менструация) и патологических состояниях (миома матки, панкреатит, воспалительные заболевания, злокачественные процессы внутренних органов) [195, 196]. В своем исследовании Sharma D. и соавторы [197] проводили оценку корреляции на основании результатов УЗИ, размеров доброкачественных кист яичников и показателя онкомаркера СА-125. Отсутствие корреляционной связи, в их исследовании, между размером кист яичников и повышенным уровнем СА-125 ($r=0,005$, $p=0,680$) показал, что экспрессия углеводного антигена может быть связана с другими причинами, за исключением функционального состояния эпителия кисты. По нашим данным повышение уровня СА 125 независимо от возраста женщины, как при опухолях эпителиального происхождения, которые составляют основную массу среди доброкачественных новообразований, так и неэпителиального происхождения. Мы обнаружили значительную положительную корреляцию между СА-125 и RMI ($r=0,55$, $P<0,0001$) в группе женщин со злокачественными новообразованиями яичников. В исследовании Douden S.A. с соавторами при этом СА-125 часто повышался при эпителиальных опухолях яичников [198].

Таким образом, уровень онкомаркера СА125 как основного показателя расчета индекса риска малигнизации является показателем только в комплексном исследовании. Онкомаркер не дает точных данных о предикторах малигнизации. Среди гистологически подтвержденных доброкачественных

новообразований яичника в репродуктивной, пременопаузальной и постменопаузальной группах СА125 имел тенденцию к повышению, но при этом оставался в пределах нормы. В случаях гистологического подтверждения злокачественности процесса нами выявлено, что имеется тенденция к равномерному повышению уровня СА 125 независимо от возраста женщины. Но показатель СА125 может давать противоречивые данные, так как часто повышен при эпителиальных опухолях и различных патологических состояниях. Поэтому, изолированное рассмотрение показателя СА 125 в диагностике новообразований яичников не является скрининговым.

Индекс риска малигнизации

RMІ это мультимодальный метод ранней диагностики новообразований, который опосредовано от исходного состояния женского организма, морфологического типа опухоли, ее размеров и темпов роста. Поэтому достижение высокой чувствительности и соответственно высокой специфичности при расчете RMІ практически не представляется возможным. Rujuta J., Nandita M. [199] отмечает низкую чувствительность (70,5%) RMІ, чем в других исследованиях, но это связывает с небольшим размером выборки, значительным количеством доброкачественных опухолей (чувствительность и специфичность составила 70,5 и 87,8% соответственно, положительная и отрицательная прогностическая ценность в их исследовании имела 70,5 и 87,8% соответственно).

Так в нашем исследовании получена низкая чувствительность и более высокая специфичность у пациенток в репродуктивной группе по сравнению с женщинами пременопаузального и постменопаузального возраста. При этом репродуктивной группе при $RMІ > 200$ чувствительность и специфичность составила 75 и 100% соответственно, положительная и отрицательная прогностическая ценность имела 100 и 97,3% соответственно. В группах пременопаузальной и постменопаузальной чувствительность 81 и 87,1% соответственно, специфичность 100 и 100% соответственно, положительная прогностическая ценность 100 и 100% соответственно и отрицательная прогностическая ценность 98 и 99% соответственно. Показатель RMІ в группах, где диагностированы доброкачественные новообразования был ниже 100, демонстрировал низкий риск малигнизации. Соответственно этому подтверждение сопоставление значения RMІ с гистологическим заключением, которое показал истинно-отрицательные (TN=182) и истинно-положительные результаты (TP=58). Напротив, при злокачественном характере у женщин всех трех возрастных групп был выше 200, и наиболее высокие риски были в пременопаузе и постменопаузе. При этом RMІ при отсечке $> 247,5$ ROC имеет лучшие результаты (чувствительность 82,9%, специфичность 100%, 100% PPV и 98,1% NPV) при диагностике злокачественных новообразований яичников. Параметры, составляющие расчет индекса риска малигнизации имеют свою значимость только при подтверждении морфологическим исследованием.

Аналогичная работа Moshina В. и соавт. 2020 [200] полученные построением ROC-кривой с предлагаемыми значениями отсечки показали,

более низкую чувствительность 66,6% и специфичность – от 87,03 до 100,0%, PPV – 100,0%, NPV было 93,1%. Кроме этого, площадь под кривой были от 0,836 до 0,854. При этом подтверждает диагностическую ценность RMI в диагностике доброкачественных и злокачественных образований яичников и считается как эффективный, подходящий метод в развивающихся странах. Simsek HS. С соавт. [201] сообщили о чувствительности 74,7%, и специфичности 96,2%, PPV 94%, NPV 82,6%, для RMI при отсечении <200 дает оптимальный результат в диагностике опухолей, чем отдельные параметры оценки УЗИ и уровень CA125.

Недавнее проспективное многоцентровое исследование Dochez V.V. и соавт. [202] основанное в оценке и сравнении установленных алгоритмов сообщили о высокой специфичности 99,5%, AUC 0,92 комбинация повышенного уровня CA125 и HE4 по сравнению с использованием их по отдельности для диагностики рака яичников. Хотя специфичность RMI была довольно высокая, чем у алгоритма ROMA ($p < 0,001$), но в сравнении с комбинацией HE4 и CA125 достоверно не отличался ($p = 0,99$). Автор обнаружил 94,6% доброкачественных и 5,4% злокачественных опухолей яичников. Между доброкачественными и злокачественными опухолями не было достоверного различия в отношении возраста, индекса массы тела (ИМТ) и менопаузального статуса. Другое исследование Sunny Ch., [203] аналогичным образом продемонстрировал RMI 2 как простой, эффективный метод в применении с более высокой чувствительностью (при пороговом значении 200). Тому подтверждение 96,7% точность идентификации случаев злокачественного образования яичников, которая связана с высоким показателем CA-125, но в исключении доброкачественных и пограничных опухолей подчеркивает его ограничения, чтобы уменьшить количество ложноположительных и ложноотрицательных случаев.

В исследовании V. Kumar (2020) сообщает, что ROMA является более оптимальным тестом (85%) особенно в постменопаузе в дифференциации злокачественных новообразований яичников эпителиального характера. Из-за ряда недостатков, связанных с несколькими факторами: включением в исследования пациентов, как с эпителиальной, так и с неэпителиальной гистологией рака яичников, разность анализов биомаркеров, интерпретация результатов алгоритма без учета менструального статуса, которые могут привести к искажению теста. Следовательно, отмечает в дальнейшем необходимость проведения более однородных исследований при оценке и сравнений эффективности ROMA, RMI, CA 125 и HE4 для выбора в диагностике лучшего теста [204]. Pushpagiri N. и соавт. Учитывая чувствительность и специфичность порогового значения RMI-1 считает доступным методом в дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований яичников [205].

В целом как метод визуализации, так и показатель маркера Ca125 играют важную роль, которые применяется в комплексе в расчете индекса. Однако не могут заменить гистопатологию или биопсию как эталон стандарта

диагностики. Анализ коэффициента корреляции показал значительную положительную корреляцию между возрастом участников и RMI ($r=0,38$, $P=0,001$) в группе злокачественных новообразований яичников. При этом изучении коэффициента корреляционной связи дал значительную положительную корреляцию между возрастом женщин и RMI ($r=0,38$, $P=0,001$), а также между CA125 и RMI в группе женщин с доброкачественными новообразованиями с высоким риском малигнизации.

Таким образом, изучение коэффициента корреляционной связи показал значительную положительную корреляцию между возрастом женщин и RMI, а также между CA125 и RMI в группе с высоким риском малигнизации новообразований яичников. Наши результаты подтверждаются данными других исследователей. Показатели веса, индекса массы тела не имеют тесной связи с риском малигнизации и не служат основными индикаторами.

Морфологическое исследование

Морфологические результаты показали, что частота диагностики различных видов доброкачественных новообразований яичников имеют приверженность к возрасту женщины и тенденцию к озлокачествлению в более позднем периоде. Вызывает большую настороженность высокая частота встречаемости в сочетанном виде серозных, муцинозных и фолликулярных кист у женщин в пре и постменопаузе, что является тревожным индикатором. Согласно рекомендациям ACOG эта возрастная категория с имеющейся клинической симптоматикой относится к высокой группе риска и должна наблюдаться каждые 3 месяца. Настоящее исследование показало, что самой распространенной доброкачественной опухолью яичника в репродуктивном возрасте была простая серозная киста яичника (38,75%), по сравнению с группой постменопаузы (14,0%), ($P = 0,001$). Серозные и муцинозные цистаденомы являются наиболее частыми типами цистаденом яичников. Это – распространенные доброкачественные опухоли яичников с благоприятным прогнозом. При этом серозная цистаденома яичника обычно возникает в среднем в возрасте 40-60 лет, муцинозная цистаденома в период с 3 по 6 десятилетие [206].

По данным Qureshi N. и соавт. [207] средний возраст пациентов составил 34 года. Среди гистологических вариантов опухоли яичника лидирует эпителиально-клеточные опухоли, (50%), за ним следует опухоль половых клеток (33,96%) и стромальная опухоль полового канатика (16,04%). Также, другом исследований самыми распространенными были (87%) доброкачественные, а пограничные и злокачественные составили 3 и 10% соответственно. Из них эпителиальные опухоли были наиболее распространенными, за ним опухоли зародышевых клеток. Среди эпителиальных больше половины составила серозная цистаденома (59%), тогда как муцинозная цистаденома (11%) и доброкачественная опухоль Бреннера (1%) реже встречались [208].

Aktürk E. и соавт. В своем проспективном исследовании, с целью оценки RMI при диагностике злокачественных новообразований яичников

обнаружили, что эндометриоидные кисты были самыми распространенными доброкачественными опухолями яичников, дермоидные кисты были вторыми по распространенности доброкачественными опухолями яичников, за ними следовали цистаденомы [209]. Hakansson F, Høgdall (2012) сообщили о доброкачественной опухоли у 67% (778), а злокачественные опухоли у 22% (251) и пограничные опухоли яичников у 6% (74) пациентов. Наиболее часто доброкачественные состояния представляли эндометриодные кисты (272) и серозные цистаденомы (107). Гистологическим типом рака яичников преимущественно были серозные цистаденокарциномы (186).

В другом исследовании, где изучали 126 случаев опухолей яичников (в 2014-2016 годы) обнаружили, что наиболее распространенными доброкачественными опухолями яичников были муцинозная цистаденома (11,9%) и дермоидные кисты (10,32%). Также Аль-Асади [210] изучая точность RMI в прогнозировании злокачественных новообразований яичников выявил 28,8% дермоидных кист, 26,2% функциональных кист и 20% кист желтого тела. В группе репродуктивного возраста (от 22 до 49 лет) лидирующие места занимают цистаденомы серозного (12,5%) и муцинозного типов (10%), зрелая кистозная тератома (17,5%) и фиброма (10%), которые были обнаружены в нашем случае в группах пременопаузы и постменопаузы. Тем более опухолевидные образования представлены эндометриодной (27,5%) и фолликулярной (12,5%) кистами. Все-таки авторы отмечают низкую чувствительность в отношении Ca125 и RMI в диагностике злокачественного потенциала новообразования яичников у женщин с эндометриозом.

Различие между нашим исследованием и другими исследованиями, касающиеся частоты случаев доброкачественных опухолей яичников, можно объяснить критерием исключения каждого исследования в отдельности и возрастом участников. Эндометриоз – доброкачественное заболевание, обычно возникает в репродуктивном возрасте вызывая кисту или образование яичников, сопровождается с повышением уровня СА-125 [211].

В нашей работе частота фибромы яичников была значительно выше в группах исследования в пременопаузе и постменопаузе (5,3 и 5,3% соответственно) по сравнению с репродуктивной группой ($P=0,01$ и $0,01$ соответственно). Кроме того, частота фибротекомы и текомы яичников была значительно выше в группе постменопаузы (8,8 и 3,5% соответственно) по сравнению с репродуктивной группой ($P=0,002$ и $0,04$ соответственно). Тогда как считается, что фибромы яичников обычно возникают у пожилых женщин в пременопаузе и постменопаузе [212].

В нашем исследовании самыми частыми злокачественными опухолями яичников в группе пременопаузы были цистаденокарцинома (32,2%) и плоскоклеточная карцинома (25,8%), в то время как эндометриодная карцинома встречается у 22,6%. В постменопаузе были плоскоклеточная карцинома (35,5%) и цистаденокарцинома (32,2%), а эндометриодная карцинома встречается у 16,1%. Частота цистаденокарциномы была значительно выше в группах пременопаузы и постменопаузы (32,2%) и (32,2%)

соответственно по сравнению с репродуктивной группой ($P=0,04$ и $0,04$ соответственно). Jung et al. проанализировали записи женщин, перенесших операции по поводу опухолей яичников, и обнаружили, что злокачественные эпителиальные и стромальные опухоли яичников полового тяжа часто встречаются у женщин в постменопаузе [213].

Характеристика морфологии новообразований 1-ой группы. В группе репродуктивного возраста среди ДНЯ, эпителиального происхождения в основном преобладают (простые) серозные (38,75%) и фолликулярные (23,75%) кисты. При серозном типе кисты в зависимости от функционального состояния клеток и давления содержимого кисты на ее стенки идет уплощение эпителиальной ткани (местами визуализируются выраженные дистрофические изменения и гибель единичных эпителиоцитов). В строме непосредственно под эпителием коллагенизация и склероз. В глубоких слоях ближе к интактной ткани вокруг сосудов виден отек ткани и воспалительная реакция (нейтрофилы, лимфоциты).

По данным Сорокина И.В. и соавторов [214] в когорте опухолевидных образований яичника «простые (серозные) кисты» занимают третье место по частоте (16,67%) уступая фолликулярной кисте и кистам желтого тела. Внутренняя поверхность их обычно выстлана кубическим, призматическим либо уплощенным эпителием. Фолликулярный тип кисты характеризовался выраженной стромальной и клеточной реакцией: ангиоматоз, полнокровие и стаз сосудов микроциркуляторного русла с диапедезом эритроцитов, отек ткани вокруг запустевших артерий и вен. Также клеточная реакция была представлена лимфоцитами и макрофагами. В данной группе преобладает воспалительная реакция стромы, которая проявляется ангиоматозом, полнокровием сосудов, очаговым кровоизлиянием, клеточной инфильтрацией и отеком. На фоне выявленных нарушений гемодинамики развивается тканевая гипоксия, которая может привести как к дистрофии и некрозу, так и к атрезии развивающихся первичных фолликул. Возрастная динамика патоморфологических перестроек яичников при ДНЯ, характеризуется воспалительной стромальной реакцией прогрессирующим усилением коллагенизации и склероза стромы, нарушениями в системах микроциркуляции и гемодинамики.

Таким образом, в нашем исследовании возрастная динамика патоморфологических перестроек ткани яичников при ДНЯ в группе репродуктивного возраста, характеризуется выраженной стромально-воспалительной реакцией нарушениями в системах микроциркуляции и гемодинамики. На фоне выявленных гемодинамических нарушений развивалась тканевая гипоксия, которая послужила пусковым механизмом в прогрессировании коллагенизаций и склероза стромы.

Характеристика морфологии новообразований во 2-ой группе. Для серозной цистоаденомы данной возрастной группы были характерны признаки грануляций, которые связаны с пролиферацией фибробластов. В строме выражена гиперплазия фибробластов и фиброцитов. Неоднородная структура

стромы проявлялась реакцией ангиоматозной ткани и воспалением (лимфоциты, нейтрофилы) с последующим склерозированием указанных очагов, значительным периваскулярным склерозом крупных сосудов. При папиллярной серозной цистоаденоме выявлены множественные ветвящиеся высокие сосочковые выросты сложного строения, выстилающий эпителий характеризовался дисплазией и стратификацией.

Характеристика морфологии новообразований в 3-ей группе. В 3 группе преобладали серозные изменения в сочетанном виде, далее эти же серозные цистоаденомы были изолированными, подчеркивая в целом преобладание серозного типа доброкачественных новообразований. Основным морфологическим субстратом были активные процессы склерозирования и фиброобразования в виде разрастания соединительной ткани вплоть до фиброза стромы, периваскулярный склероз и склеротическая деформация сосудов. Эти патоморфологические данные также коррелируют с возрастными морфологическими изменениями. Папиллярная серозная цистоаденома в отличие от 2 группы имела выраженный ангиоматоз. Морфологический метод исследования в данной группе женщин имеет особое диагностическое значение, так как индикаторы расчета риска индекса малигнизации CA125 и ультразвуковые изменения могут не коррелировать с патоморфологической картиной. В постменопаузальной группе основным морфологическим субстратом явилось изменения эпителия до уплощения эпителиоцитов (гладкостенный) и разрастание соединительной ткани вплоть до фиброза стромы, который связан с пролиферацией фибробластов, периваскулярным склерозом и склеротической деформацией сосудов. По данным Михалевой Л.М. и соавторы [215] при анализе толщины фиброза в стенке ДНЯ между морфологическими вариантами получены существенные различия. Так разрастание фиброзной ткани было выражено в стенке серозных папиллярных цистоаденом, чем при муцинозной и серозной цистоаденомах, наименьшая при зрелых тератомах. Не было зависимости этих показателей от диаметра, локализации кистозного образования и возраста. В нашем же случае была связь с возрастом и возможно с длительностью течения и выражено в постменопаузальной возрастной группе как при серозной цистоаденоме, так и при серозной папиллярной цистоаденоме.

Количественные результаты препаратов яичников, окрашенных гематоксилин-эозином во всех трех возрастных группах, имели результаты, соответствующие показателям доброкачественного изменения ткани. Эти результаты затрудняют ответ на вопрос прогностического значения их в расчете риска индекса малигнизации. Цифровые данные необходимо рассмотреть в связи с целостной картиной экспрессии генов. Необходимость изучения ядерно-клеточного отношения в клетках является достоверным морфологическим признаком опухолевой прогрессии. Риск метастазирования характеризуется с увеличением показателя ядерно-клеточного отношения [216]. В нашем исследовании анализ показателей ядерно-цитоплазматического отношения (0,4-0,6) говорит о том, что клетки не имеют значимых критериев

злокачественности. Морфометрические изменения клеток не могут напрямую свидетельствовать об активности пролиферации, которая, в свою очередь, могла бы объяснить механизм злокачественной трансформации доброкачественной опухоли яичника.

Иммуногистохимическое исследование показало развитие процесса активной пролиферации эпителия кист, среди женщин фертильного возраста от 18 до 40 лет. При котором в 4-5 случаях отмечено повышение даже до 51%, в целом отмечена умеренная активность, но при этом значительно выше, чем в группах пременопаузы и постменопаузы. Такая активность замечена в подобных доброкачественных новообразованиях и свидетельствует об активации процесса неоплазии. Напротив, отмечается интересная ситуация с выраженным подавлением активности гена-супрессора белка P53 в группе репродуктивного возраста. 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 апоптоза 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.

По данным исследователей ВЗОМТ различного генеза, усиливает экспрессии в яичниках провоспалительных цитокинов, простагландинов, факторов роста, который приводит к подавлению интенсивности апоптоза. Следовательно, неуправляемая клеточная пролиферация с потенциально генетическим и эпигенетическим изменением в ДНК увеличивает риск злокачественной трансформации [217].

В своем исследовании Никогосян С.О. с соавторами [218], установили высокую экспрессию Ki-67 во всех исследованных образцах у больных раком яичников. Ими найдена взаимосвязь между показателем Ki-67 и клинкоморфологическими данными, такими как возраст, при котором низкие уровни белка у пациентов молодого возраста, а высокие – старше 60 лет. Индекса Ki-67 повышается по мере роста опухолевого процесса. Установили достоверное повышение экспрессии белка Ki-67 у пациенток с миомой матки. Эти данные указывают на важность определения уровня Ki-67 для оценки агрессивности течения процесса, который сопряжен неблагоприятным прогнозом.

Другое исследование определило уровень ДНК, который отражает процесс апоптоза при различных патологических состояниях. При этом отмечают усиление процессов апоптоза с возрастом и особенно при рецидиве хронических заболеваний [219]. Поскольку клеточный цикл – это процесс, необходимый для точной репликации генома клетки, отсюда следует, что

существуют механизмы для интеграции стрессовых сигналов с аппаратом клеточного цикла. Кроме того, пути стресса, такие как индуцированные гипоксией, которые контролируют процессы клеточного цикла, также должны получать входные данные от компонентов клеточного цикла. Следовательно, необходим строгий контроль над его развитием, чтобы избежать ошибок, которые могут привести к гибели или злокачественности клеток. Таким образом, понимание того, как на клеточный цикл влияют внешние и внутренние стрессы, имеет первостепенное значение, в частности, стресс различного генеза [220] Способность P53 вызывать остановку клеточного цикла и апоптоз обладает значительным противоопухолевым потенциалом. Изучение механизмов подавления опухоли p53 подтвердило важную роль остановки клеточного цикла и апоптоза в предотвращении прогрессирования опухоли и ингибирования иницирования опухоли, которые связаны с участием в метаболизме и антиоксидантным действием [221].

Инвазивный и метастатический процесс опосредован как с потерей функций p53, так и экспрессией мутантных p53, которые не только теряют супрессорную способность, но приобретают прометастатические функции.

Как ожидается при прогрессировании процесса для ослабления межклеточных соединений и повреждения эпителия, что будет способствовать инвазиям, в целом потеря функций p53 важна. Однако этого само по себе недостаточно для образования инвазивных или метастатических опухолей. Очень мощными индукторами метастатического процесса являются мутантные p53, связанные с запуском проинвазивных сигналов.

Patricia A.J. Muller с соавторами [222] сообщает, что положительная реакция на антитела p53 выявляется в различных популяциях, подверженных повышенному риску развития злокачественных заболеваний, поскольку анти-p53 может накапливаться на ранних стадиях канцерогенеза. Это связано с вторичным ответом после длительной иммунизации за счет накопления белка p53, который содержит IgG. Исследование свидетельствует о том, что антитела p53 имеют потенциальную ценность для ранней диагностики рака яичников и результаты показали высокую корреляцию с раком

К тому же мутации гена P53 вызывают накопление нефункциональных белков [223], которые связаны с повышенной стабильностью и более длительного периода полураспада в несколько часов. Далее накопленный белок действует как антиген с последующим развитием антител (антител против P53), которые обнаруживаются в тканях на ранней стадии опухолевой прогрессии. Антитела P53 могут использоваться в качестве раннего индикатора мутаций p53 в опухолях [224]. Поскольку p53-иммунопозитивные опухоли встречаются чаще при серозном гистотипе, чем при муцинозном типе, и более важным является определение уровня мутантного белка p53 [225]. Также рецидивов больше встречается при серозном типе, нежели при муцинозном [226]. Напротив, Fauziah D. и соавт. В своем исследовании отмечает множество ложноотрицательных ошибочных диагнозов, которые происходили с муцинозной опухолью и тератомой. При этом злокачественный потенциал

муцинозного типа связывает с гистологической неоднородностью структуры опухоли [227].

В ретроспективном исследовании Ifthikar M.A. и соавт. Сообщает, что муцинозная гистология была более склонна к злокачественной трансформации, тогда, как гистологический тип не имел значительных различий между муцинозной и серозной гистологиями рецидивов. При этом тип операции является значительно влияющим единственным фактором на вероятность рецидива [228].

Среди ООЯ в основном у женщин репродуктивного возраста была киста жёлтого тела, тогда как в нашей работе серозная (простая) киста. В доброкачественной категории мы выделяем опухоли серозного типа, которые показали положительную реакцию на Ki67 (в репродуктивной группе) и на P53 в группах пременопаузы и постменопаузы.

Холова С.Х. и соавторы [229] исследуя маркер пролиферации показали, что в эндометриоидных кистах яичников есть его достоверное повышение ($p < 0,01$) по сравнению с простыми серозными кистами, но отсутствует статистическое различие по сравнению с дермоидными кистами яичников. При этом активность пролиферации дермоидных кист была достоверно выше по сравнению с простыми серозными кистами яичников ($p < 0,05$). Авторы это объясняют наличием функционально активных элементов в составе тератом и считают, что данные виды кист имеют более стабильное состояние клеточного цикла и соответственно низкий злокачественный потенциал.

Таким образом, исследование показало, что злокачественные новообразования яичников чаще встречается у женщин в пременопаузального и постменопаузального возрастов. Современная диагностика новообразований яичников требует целого комплекса диагностических мер для дифференциальной диагностики доброкачественного или злокачественного процессов на ранних стадиях развития, их детального изучения на иммуногистохимическом уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди ДНЯ для выявления предикторов малигнизации дает изменения показатели соответственно возрасту, несмотря на то, что RMI остается в пределах нормы. Проведя морфологическое исследование предполагаем, что все-таки клеточная трансформация при наличии ДНЯ стартует в раннем репродуктивном возрасте. Но хороший функциональный фон молодого возраста женщин обеспечивает гормональную координацию и контроль механизма клеточных поломок. При наличии серозного типа кисты, наиболее часто обнаруживается в данном возрасте пролиферативная активность эпителия определяется достаточно высоким в сравнении с двумя остальными группами, при котором супрессорная активность белка P53 низкая. Напротив, во второй группе среди женщин возраст, которых приблизился к угасанию функциональной активности яичников и далее в группе в состоянии полного функционального покоя (>50 лет) мы обнаружили преобладание морфологического типа цистоаденомы с характерной низкой пролиферативной активностью, но доминирующий ген супрессирующей функцией белка P53. Мы на основе этого предполагаем, что все-таки, запуска процесса злокачественной трансформации. ДНЯ начинается в молодом возрасте и достигает своего проявления в виде высокого риска индекса малигнизации и четких морфологических проявления уже более старшем возрасте. Поэтому, мы считаем, что любое доброкачественное образование яичников в молодом возрасте должно рассматриваться как потенциальным риском в развитие злокачественного процесса.

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 являются серозный подтип новообразования и возраст женщины, диагностическим критерием – индекс риска малигнизации выше 200, подтвержденный «золотым стандартом» - морфологическим исследованием.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Sung H., Ferlay J. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, Issue 3. – P. 209-249.
- 2 Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68, Issue 6. – P. 394-424.
- 3 Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // *Онкогинекология*. – 2018. – №3. – С. 64-78.
- 4 Куанышкалиева А.Н., Игисинов Н.С., Турганбаева А.К. Оценка смертности от рака яичников в Казахстане // *Medicine*. – 2016. – №3(165). – С. 20-23.
- 5 Flaum N., Crosbie E.J., Edmondson R.J. et al. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape // *Clinical Genetics*. – 2020. – Vol. 97. – P. 54-63.
- 6 Elorriaga M.Á., Neyro J.L., Mieza J. et al. Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature // *J. Pers. Med*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1115-1-1115-13.
- 7 Hamidi F., Gilani N., Belaghi R.A. et al. Exploration of Potential miRNA Biomarkers and Prediction for Ovarian Cancer Using Artificial Intelligence // *Front. Genet*. – 2021. – Vol. 12. – P. 724785-1-724785-11.
- 8 Chen F., Jiang K. Giant Primary Retroperitoneal Serous Cystadenoma. A Rare Entity Mimicking Multiple Neoplastic and Nonneoplastic Processes // *Arch Pathol Lab Med*. – 2020. – Vol. 144. – P. 523-528.
- 9 Бейсенаева А.Р. Роль иммуногистохимического исследования в онкологии // *Медицина и экология*. – 2015. – №2. – С. 12-17.
- 10 Rojas V. et al. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17(12). – P. 2113-1-2113-23.
- 11 Qiu L., Yang F., Luo H. A preliminary study. The sequential use of the risk malignancy index and contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of adnexal masses // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, Issue 29. – P. e11536-1-e11536-7.
- 12 Коротких И.Н., Эктова М.В. Роль трансвагинальной пункции под контролем эхографии в лечении ретенционных образований яичников у женщин репродуктивного возраста // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2011. – №45. – С. 27-37.
- 13 Abduljabbar H.S. et al. Review of 244 cases of ovarian cysts // *Saudi Med J*. – 2015. – Vol. 36, Issue 7. – P. 834-838.
- 14 Sevestre H., Ikoli J.F. et al. Histopathology and cytology of supposedly benign tumors of the ovary // *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. – 2013. – Vol. 42. – P. 715-721.

- 15 Suleiman A.Y. et al. Histopathological patterns of ovarian lesions: A study of 161 cases // BIOCELL. – 2019. – Vol. 43, Issue 3. – P. 175-181.
- 16 Forae G.D., Aligbe J.U. A histopathological overview of ovarian lesions in Benin City, Nigeria: How common are the functional cysts? // Int J Med Public Health. – 2014. – Vol. 4, Issue 3. – P. 265-268.
- 17 Abbas A.M., Amin M.T. et al. Hemorrhagic ovarian cysts: Clinical and sonographic correlation with the management options // Middle East Fertility Society Journal. – 2016. – Vol. 21. – P. 41-45.
- 18 Гасымова Д.М., Рухляда Н.Н. Клинико-анамнестические особенности пациенток с осложнениями доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – №4. – С. 72-77.
- 19 Zahra F. Pattern of benign ovarian cysts in Qatari women // Qatar medical Journal. – 2016. – Vol. 2016. – P. 17-1-17-6.
- 20 Франк Г.А., Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю. Новая классификация опухолей яичника // Архив патологии. – 2015. – №4. – С. 40-50.
- 21 Khan M.A., Afzal S., Saeed H. et al. Frequency of Ovarian Tumors According to WHO Histological Classification and Their Association to Age at Diagnosis // Annals. – 2017. – Vol. 23, Issue 2. – P. 206-213.
- 22 Tan A., Li R., Rafique M. et al. A rare case of giant extra-ovarian mucinous cystadenoma arising from sigmoid mesocolon // Journal of Surgical Case Reports. – 2018. – Vol. 3. – P. 1-3.
- 23 Gupta N., Yadav M., Gupta V. et al. Distribution of various histopathological types of ovarian tumors: A study of 212 cases from a tertiary care center of Eastern Uttar // Journal of Laboratory Physicians. – 2019. – Vol. 11, Issue 1. – P. 75-81.
- 24 Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Макацария А.Д. и др. Герминогенные опухоли яичников-современные подходы к диагностике // Акушерство и гинекология. – 2016. – №12. – С. 28-33.
- 25 Жорданина К.И., Паяниди Ю.Г., Савостикова М.В. и др. Некоторые нюансы патогенеза рака яичника // Онкогинекология. – 2016. – Т. 1. – С. 36-46.
- 26 Сидоров А.Е., Негода А.С., Рябинина А.С. Некоторые аспекты ведения женщин с опухолями яичников // Здравоохранение Чувашии. – 2019. – №4. – С. 68-70.
- 27 Jitsumori M., Munakata S., Yamamoto T. Malignant Transformation of Mature Cystic Teratoma Diagnosed after a 10-Year Interval // Case Reports in Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2947927-1-2947927-4.
- 28 Uyanikoglu H., Dusak A. A Huge. Ovarian Dermoid Cyst: Successful Laparoscopic Total Excision // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2017. – Vol. 11, Issue 8. – P. QD03-QD05.
- 29 Lim D., Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances // Pathology. – 2018. – Vol. 50, Issue 2. – P. 178-189.
- 30 Palmeiro M.M., Cunha T.M., Loureiro A.L. et al. A rare benign ovarian tumour // BMJ Case Rep. – 2016. – Vol. 2106. – P. 214101-1-214101-4.

31 Roth L.M., Gaba A., Cheng L. On the Pathogenesis of Sclerosing Stromal Tumor of the Ovary: A Neoplasm in Transition // International Journal of Gynecological Pathology. – 2014. – Vol. 33, Issue 5. – P. 449-462.

32 Manel D., Chraiet N., Batti R. et al. Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Retrospective Study of 31 Cases and a Review of the Literature // Hindawi International Journal of Surgical Oncology. – 2018. – Vol. 2018, Issue 1. P. 1-4.

33 Shukur R.A., Keshav C., Puzhakkal S. et al. Clinicopathological Features and Optimal Management of Sertoli–Leydig Cell Tumours of Ovary: A Retrospective Observational Study of Six Cases // Indian Journal of Gynecologic Oncology. – 2020. – Vol. 18. – P. 7-1-7-4.

34 Hercules S.A.S. et al. Study of Ovarian Tumours in a Tertiary Care Hospital // JMSCR. – 2019. – Vol. 7, Issue 3. – P. 811-815.

35 Zaki Z., Zari A.A., Patil A.M. et al. Clinico-pathological perspective on ovarian neoplasms in tertiary care hospital, Vijayapura // Al Ameen J Med Sci. – 2019. – Vol. 12, Issue 2. – P. 83-89.

36 Zalud I., Busse R., Kurjak B.F. Asymptomatic simple ovarian cyst in postmenopausal women: syndrome of ‘visible ovary’ // Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 7, Issue 2. – P. 182-186.

37 Douglas L.B. et al. Adnexal masses: US Characterization and Reporting // Radiology. – 2010. – Vol. 254, Issue 2. – P. 342-354.

38 Greenlee R.T., Kessel B., Williams C.R. et al. Prevalence, incidence, and natural history of simple ovarian cysts among women >55 years old in a large cancer screening trial // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 202, Issue 4. – P. 373e1-373e9.

39 Sarkar M., Wolf M.G. Simple ovarian cysts in postmenopausal women: scope of conservative management // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2012. – Vol. 162, Issue 1. – P. 75-78.

40 Froyman W., Landolfo C., De Cock B. Et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a 110 randomized 110, prospective, cohort study // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20, Issue 3. – P. 448-458.

41 Тайчинова С.Ф., Ганцев Ш.Х., Муллагалина А.З. и др. Киста яичника в постменопаузе (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – №9(2). – С. 144-150.

42 Matalliotaki C., Matalliotakis M., Zervou M.I. et al. Epidemiological aspects of the outcomes from the treatment of endometriosis: Experience from two different geographical areas // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2020. – Vol. 19. – P. 1079-1083.

43 Bas-Estevea E., Pérez-Arguedasa M., Guarda-Muratorib G.A. et al. Endometriosis and ovarian cancer: Their association and relationship // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – Vol. 2019. – P. 100053-1-100053-9.

- 44 Udomsinkul P., Triratanachart S., Oranratanaphan Sh. Risk factors for endometriotic-cyst associated ovarian cancer: A case controlled study // *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 59. P. 269-274.
- 45 Burghaus S. et al. Genetic risk factors for ovarian cancer and their role for endometriosis risk // *Gynecol Oncol*. – 2017. – Vol. 145, Issue 1. – P. 142-147.
- 46 Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2020. – Vol. 77. – P. 1745-1770.
- 47 Новиков Ф.В., Лунёва И.С., Мишина Е.С. и др. Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2020. – №16(1). – P. 78-84.
- 48 Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Морозова К.В. Опухоли яичников. – М.: Гэотар Медиа, 2019. – 160 с.
- 49 Witkowski L., Goudie C., Ramos P. et al. The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type // *Gynecol Oncol*. – 2016. – Vol. 141, Issue 3. – P. 454-460.
- 50 Lisio M.A., Fu L., Goyeneche A. et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints // *Int. J. Mol. Sci*. – 2019. – Vol. 20. – P. 952-1-952-33.
- 51 Pentheroudakis G., Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2010. – Vol. 75, Issue 1. – P. 27-42.
- 52 Zhang S., Dolgalev I., Zhang T. et al. Both fallopian Tube and Ovarian Surface Epithelium are Cells-of-Origin for High Grade Serous Ovarian Carcinoma // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10. – P. 5367-1-5367-43.
- 53 Bhyan S.B., Zhao L. et al. 2019. Genetic links between endometriosis and cancers in women // *Peer J*. – 2019. – Vol. 7. – P. e8135-1-e8135-22.
- 54 Oswald A.J., Gourley C. Low-grade epithelial ovarian cancer: a number of distinct clinical entities? // *Curr Opin Oncol*. – 2015. – Vol. 27, Issue 5. – P. 412-419.
- 55 Groen R.S., Gershenson D.M., Fader A.N. Updates and emerging therapies for rare epithelial ovarian cancers: one size no longer fits all // *Gynecol Oncol*. – 2015. – Vol. 136, Issue 2. – P. 373-383.
- 56 Amante S., Santos F. et al. Low-grade serous epithelial ovarian cancer: a comprehensive review and update for radiologists // *Insights Imaging*. – 2021. – Vol. 12. – P. 60-1-60-12.
- 57 Terada T. Brief Communication Endometrioid adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2012. – Vol. 5, Issue 9. – P. 924-927.
- 58 Eleftherios P. Samartzis, Labidi-Galy S.I. et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets-a narrative review // *Ann Transl Med*. – 2020. – Vol. 8, Issue 24. – P. 1712.
- 59 Brunty S., Mitchell B., Bou-Zgheib N. et al. Endometriosis and ovarian cancer risk, an epigenetic connection // *Ann Transl Med*. – 2020. – Vol. 8, Issue 24. – P. 1715-1-1715-12.

60 Zhu Ch., Xu Zh., Zhang T. et al. Updates of Pathogenesis, Diagnostic and Therapeutic Perspectives for Ovarian Clear Cell Carcinoma // Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 12, Issue 8. – P. 2295-2316.

61 Hatano Y., Hatano K., Tamada M. et al. A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma // Adv Anat Pathol. – 2019. – Vol. 26. – P. 329-339.

62 Marko J. et al. Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation // RadioGraphics. – 2019. – Vol. 39. – P. 982-997.

63 Арсланян К.Н., Харченко Э.И., Логинова О.Н. Что мы знаем сегодня об эндометриоидных кистах яичников? // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, №6. – С. 103-107.

64 Momtahan M., Akbarzadeh-Jahromi M., Jokar S. et al. Relationship between clinicopathologic Features and Recurrence in Ovarian Germ Cell Tumor // Middle East Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 12, Issue 3. – P. 399-405.

65 Fujimura M. Mature cystic teratoma // Kanto San Fu Shi. – 2012. – Vol. 49. – P. 655-657.

66 Futagami M., Yokoyama Y., Mizunuma H. et al. Is the malignant transformation of mature cystic teratoma predictable before operation? // Aomori Rin San Fu Shi. – 2011. – Vol. 26. – P. 59-65.

67 Jitsumori M., Munakata S., Yamamoto T. Malignant Transformation of Mature Cystic Teratoma Diagnosed after a 10-Year Interval // Case Reports in Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2947927-1-2947927-4.

68 Tewari P., Nigam J.S., Kumar T. et al. Ovarian Carcinoid Misinterpreted as Endometrioid Adenocarcinoma in Mature Cystic Teratoma // Cureus. – 2020. – Vol. 12, Issue 12. – P. e11948-1-e11948-4.

69 Fujisawa M., Moh-Moh-Aung A., Zeng Z. et al. Ovarian stromal cells as a source of cancer-associated fibroblasts in human epithelial ovarian cancer: A histopathological study // Plos ONE. – 2018. – Vol. 13, Issue 10. – P. e0205494-1-e0205494-15.

70 Robert H. Young Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics // Pathology. – 2018. – Vol. 50, Issue 1. – P. 5-15.

71 Krishnan D., Kumar K., Thomas A.A. Unilateral ovarian fibrothecoma with menorrhagia // Malaysian J Pathol. – 2014. – Vol. 36, Issue 1. – P. 55-58.

72 Horta M., Cunha T.M. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists // Diagn Interv Radiol. – 2015. – Vol. 21. – P. 277-286.

73 Li J., Bao R., Peng S. et al. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors // Journal of Ovarian Research. – 2018. – Vol. 11. – P. 13-1-13-8.

74 Hauptmann S., Friedrich K., Redline R. et al. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria // Virchows Arch. – 2017. – Vol. 470. – P. 125-142.

75 Kumari S., Kumar S., Bhatla N. Oncologic and reproductive outcomes of borderline ovarian tumors in Indian population // Gynecologic Oncology Reports. – 2021. – Vol. 36. – P. 100756-1-100756-7.

76 Purbadi S., Anggraeni T.D., Vitria A. Early-stage epithelial ovarian cancer metastasis through peritoneal fluid circulation // *Journal of Ovarian Research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 44-1-44-5.

77 Wu F., Zhao X., Mi B. et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 3. – P. 1323-1328.

78 Baek S.J., Park J.Y., Kim D.Y. et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer // *J Gynecol Oncol*. – 2008. – Vol. 19, Issue 4. – P. 223-228.

79 Demir R.H., Marchand G.J. Adnexal masses suspected to be benign treated with laparoscopy // *JSLs*. – 2012. – Vol. 16, Issue 1. – P. 71-84.

80 Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30, Issue 21. – P. 2654-2663.

81 Pennington K.P., Swisher E.M. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects // *Gynecol Oncol*. – 2012. – Vol. 124, Issue 2. – P. 347-353.

82 Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F. et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313, Issue 13. – P. 1347-1361.

83 Ketabi Z., Bartuma K., Bernstein I. et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors // *Gynecol Oncol*. – 2011. – Vol. 121, Issue 3. – P. 462-465.

84 Bassuk S.S., Manson J.E. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes // *Ann Epidemiol*. – 2015. – Vol. 25, Issue 3. – P. 193-200.

85 Beral V., Gaitskell K., Hermon C. et al. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, Issue 9980. – P. 1835-1842.

86 Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304, Issue 9. – P. 967-975.

87 Venkatesh S.S., Ferreira T., Benonisdottir S. et al. (2022) Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomised study // *PLoS Med*. – 2022. – Vol. 19, Issue 2. – P. e1003679-1-e1003679-30.

88 Keum N., Greenwood D.C., Lee D.H. et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies // *J Natl Cancer Inst*. – 2015. – Vol. 107, Issue 2. – P. djv088-1- djv088-14.

89 Cannioto R.A., Moysich K.B. Epithelial ovarian cancer and recreational physical activity: A review of the epidemiological literature and implications for exercise prescription // *Gynecol Oncol*. – 2015. – Vol. 137, Issue 3. – P. 559-573.

90 Trabert B., Ness R.B. et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium // *J Natl Cancer Inst.* – 2014. – Vol. 106, Issue 2. – P. djt431-1- djt431-11.

91 Huang T., Poole E.M., Okereke O.I. et al. Depression and risk of epithelial ovarian cancer: Results from two large prospective cohort studies // *Gynecol Oncol.* – 2015. – Vol. 139, Issue 3. – P. 481-486.

92 Telfer E.E., Anderson R.A. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary // *Climacteric.* – 2019. – Vol. 22. – P. 22-26.

93 Gray H. *Anatomy, Descriptive and Surgical.* – Philadelphia: Running Press; 1999. – 1248 p.

94 Турдыбекова Я.Г. Фолликулогенез и фолликулярный запас яичника в норме и патологии: Аспекты (этапы) клиничко-морфологического изучения (литературный обзор) // *Вестник КазНМУ.* – 2019. – №1. – С. 41-45.

95 Pla I., Sanchez A., Pors S.U. Proteome of fluid from human ovarian small antral follicles reveals insights in folliculogenesis and oocyte maturation // *Human Reproduction.* – 2021. – Vol. 36, Issue 3. – P. 756-770.

96 Azimipour F., Zavareh S., Lashkarbolouki T. The effect of radiation emitted by cell phone on the gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase -2 and -9 of mouse pre-antral follicles during in vitro culture // *Cell J.* – 2020. – Vol. 22, Issue 1. – P. 1-8.

97 Зенкина В.Г., Солодкова О.А. Молекулярно-генетические механизмы организации и развития яичника // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2018. – №17(2). – С. 133-142.

98 Orisaka M., Miyazaki Y., Shirafuji A. et al. The role of pituitary gonadotropins and intraovarian regulators in follicle development: A mini-review // *Reprod Med Biol.* – 2021. – Vol. 20. – P. 169-175.

99 Денисенко М.В., Курцер М.А., Курило Л.Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2016. – Т. 17. – С. 20-28.

100 Wallace Wh.B., Kelsey T.W. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause // *PloS ONE.* – 2010. – Vol. 5, Issue 1. – P. e8772-1-e8772-10.

101 Casarini L., Simoni M. Recent advances in understanding gonadotropin signaling // *Faculty Reviews.* – 2021. – Vol. 10, Issue 41.m – P. 1-18.

102 Richards J.S. The ovarian cycle // *Vitam. Horm.* – 2018. – Vol. 107. – P. 1-25.

103 Berisha B., Schams D. et al. Angiogenesis in the ovary—the most important regulatory event for follicle and corpus luteum development and function in cow-an overview // *Anat. Histol. Embryol.* – 2016. – Vol. 45. – P. 124-130.

104 Ulloa-Aguirre A., Reiter E., Crepieux P. FSH receptor signaling: Complexity of interactions and signal diversity // *Endocrinology.* – 2018. – Vol. 159. – P. 3020-3035.

105 Casarini L., Crépieux P. (2019) Molecular Mechanisms of Action of FSH // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 305-1-305-10.

106 Richards J.S., Ascoli M. Endocrine, paracrine, and autocrine signaling pathways that regulate ovulation // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 29. – P. 313-325.

107 Devoto L., Henríquez S., Kohen P. et al. The significance of estradiol metabolites in human corpus luteum physiology // *Steroids.* – 2017. – Vol. 123. – P. 50-54.

108 Robinson R.S., Woad K.J., Hunter M.G. et al. Corpus luteum development and angiogenesis // *Bioscientifica Proc.* – 2019. – Vol. 8. – P. 327-343.

109 Woad K.J., Robinson R.S. Luteal angiogenesis and its control // *Theriogenology.* – 2016. – Vol. 86. – P. 221-228.

110 Занкина О.В., Захарова Н.Б., Никитина В.В. и др. Влияние нарушения гормональной регуляции на процессы ангиогенеза у женщин в периоде репродуктивного старения // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* – 2013. – Т. 3, №4. – С. 831-834.

111 Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Николенко В.Н. и др. *Анатомия человека: учеб.:* в 2. Т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2. – 456 с.

112 Brown H.M., Russell D.L. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease // *Human Reproduction Update.* – 2014. – Vol. 20, Issue 1. – P. 29-39.

113 Chi D.S., Venkatraman E.S., Masson V. et al. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 77, Issue 2. – P. 227-238.

114 Dayyani F., Uhlig S., Colson B. Diagnostic Performance of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Against CA125 and HE4 in Connection with Ovarian Cancer. A Meta-analysis // *International Journal of Gynecological Cancer.* – 2016. – Vol. 26, Issue 9. – P. 1586-1593.

115 De Gennaro L., Brunetti N.D., Montrone D. et al. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation // *Eur J Clin Invest.* – 2012. – Vol. 42. – P. 371-375.

116 Timmerman D., Auye L. et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – P. c6839-1-c6839-9.

117 Akinwunmi B.O., Babic A., Allison F. et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2018. – Vol. 27, Issue 12. – P. 1483-1490.

118 Zhang H., Yang Y., Wang Y. Relationship of tumor marker CA125 and ovarian tumor stem cells: preliminary identification // *Journal of Ovarian Research.* – 2015. – Vol. 8. – P. 19-1-9-9.

119 Hada A., Han L., Chen Y. Comparison of the predictive performance of risk of malignancy indexes 1–4, HE4 and risk of malignancy algorithm in the triage of adnexal masses // *Journal of Ovarian Research.* – 2020. – Vol. 13. – P. 46-1-46-10.

120 Hasenburg A., Eichkorn D., Vossnagen F. Biomarker-based early detection of epithelial ovarian cancer based on a fiveprotein signature in patient's plasma – a prospective trial // *BMC Cancer.* – 2021. – Vol. 21. – P. 1037-1-1037-9.

121 Bachmann R., Brucker S., Stäbler A. et al. Prognostic relevance of high pretreatment CA125 levels in primary serous ovarian cancer // *Molecular and Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 14. – P. 8-1-8-10.

122 Kurman R.J., Shih I.M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 433-443.

123 Partheen K., Kristjansdottir B., Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass // *J. Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 244-252.

124 Andersen M.R., Goff B.A., Lowe K.A. et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer // *Gynecol Oncol.* – 2010. – Vol. 116, Issue 3. – P. 378-383.

125 Salminen L., Gidwani K., Grønman S. HE4 in the evaluation of tumor load and prognostic stratification of high grade serous ovarian carcinoma // *Acta Oncologica*. – 2020. – Vol. 59, Issue 12. – P. 1461-1468.

126 Kadija S., Stefanovic A., Jeremic K. et al. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2012. – Vol. 22, Issue 2. – P. 238-244.

127 Aziz A.B., Najmi N. Is Risk Malignancy Index a Useful Tool for Predicting Malignant Ovarian Masses in Developing Countries? // *Obstetrics and Gynecology International*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 951256-1-95156-5.

128 Евтушенко И.Д., Егунова М.А., Жабина Е.С. и др. Объемные образования яичников в постменопаузе: морфологическая структура и дифференциальная диагностика на предоперационном этапе // *Доктор.РУ*. – 2017. – №13-14(142-143). – С. 7-11.

129 Dora S.K., Dandapat A.B., Pande B. et al. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass // *J Ovarian Res.* – 2017. – Vol. 10, Issue 1. – P. 55-1-55-9.

130 Van Calster B., Timmerman D., Valentin L. et al. Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an international Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol // *BJOG*. – 2012. – Vol. 119, Issue 6. – P. 662-671.

131 Menon U., McGuire A.J., Raikou M. et al. The cost-effectiveness of screening for ovarian cancer: results from the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) // *Br J Cancer*. – 2017. – Vol. 117, Issue 5. – P. 619-627.

132 Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1990. – Vol. 97, Issue 10. – P. 922-929.

133 Davies A.P., Jacobs I., Woolas R. et al. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1993. – Vol. 100, Issue 10. – P. 927-931.

134 Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F. et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses // *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103, Issue 8. – P. 826-831.

135 Jacobs I.J, Menon U, Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, Issue 10022. – P. 945-956.

136 Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F. et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals // *Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 93, Issue 3. – P. 448-452.

137 Yamamoto Y., Yamada R., Oguri H. et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. – Vol. 144, Issue 2. – P. 163-167.

138 Van den Akker P.A., Aalders A.L., Snijders M.P. et al. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses // *Gynecol Oncol.* – 2010. – Vol. 116, Issue 3. – P. 384-388.

139 Terzić M., Dotlić J., Ladjević I.L, et al. Evaluation of the risk malignancy index diagnostic value in patients with adnexal masses // *Vojnosanit Pregl.* – 2011. – Vol. 68, Issue 7. – P. 589-593.

140 Håkansson F., Høgdall E.V.S., Nedergaard L. et al. Risk of malignancy index (RMI) used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – Vol. 91, Issue 4. – P. 496-502.

141 Wang J., Gao J., Yao H. et al. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, Issue 6. – P. 6127-6138.

142 Zhang S., Yu S., Hou W. et al. Diagnostic extended usefulness of RMI: comparison of four risk of malignancy index in preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and benign ovarian tumors // *Journal of Ovarian Research.* – 2019. – Vol. 12. – P. 87-1-87-9.

143 Khoiwal K., Bahadur A., Kumari R. et al. Assessment of Diagnostic Value of Serum Ca-125 and Risk of Malignancy Index Scoring in the Evaluation of Adnexal Masses // *Journal of mid-life health.* – 2019. – Vol. 10, Issue 4. – P. 192-196.

144 Jenitha B., Subbiah M. Diagnostic value of risk malignancy index (RMI) for detection of malignancies in clinically diagnosed ovarian masses and to evaluate the validity of individual constituent parameter of risk malignancy index // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 8. – P. 1558-1562.

145 Ashrafgangoeei T., Rezaeezadeh M. Risk of Malignancy Index in Preoperative Evaluation of Pelvic Masses // *Asian Pacific J Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1727-1730.

146 Егунова М.А., Куценко И.Г. Чувствительность и специфичность методов RMI и ROMA в дифференциальной диагностике объемных

образований яичников на предоперационном этапе// В мире научных открытий. – 2016. – №5(77). – С. 10-22.

147 Cui R., Wang Y., Li Y. et al. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis // Cancer Management and Research. – 2019. – Vol. 11. – P. 2545-2551.

148 Ertas S., Vural F., Tufekci E.C. et al. Predictive Value of Malignancy Risk Indices for Ovarian Masses in Premenopausal and Postmenopausal Women // Asian Pac J Cancer Prev. – 2016. – Vol. 17, Issue 4. – P. 2177-2183.

149 Stevens G., Singh G.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences // Popul Health Metr. – 2012. – Vol. 10. – P. 22-1-22-16.

150 Zhang X., Meng X. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses: A meta-analysis // Experimental and therapeutic medicine. – 2020. – Vol. 20. – P. 265-1-265-11.

151 He G., Zhao J., Yang Zh. Et al. Comparison of image features and diagnostic value of color Doppler ultrasound and two-dimensional ultrasound in the diagnosis of ovarian sex cord-stromal tumors // Oncology letters. – 2020. – Vol. 20. – P. 1671-1676.

152 Bast R.C. Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma // J. Clin. Invest. – 1981. – Vol. 68, Issue 5. – P. 1331-1337.

153 Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. Опухолевые маркеры. Общая характеристика, клиническое значение и рекомендации по использованию // Лабораторная диагностика. – 2016. – №8. – С. 62-77.

154 Олимов Б.П., Коссов Ф.А., Стрельцова О.Н. и др. Комплексная лабораторно-инструментальная диагностика опухолей яичников // Онкологический журнал. – 2019. – Т. 2, №1. – С. 51-65.

155 Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учеб. пос. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.

156 Иммуногистохимические методы: руководство / пер. с англ.; под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. – М., 2011. – 223 с.

157 Мозеров С.А., Комин Ю.А., Мозерова Е.С. и др. Иммуногистохимия в оценке степени патоморфоза злокачественных новообразований // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №11. – С. 108-116.

158 Mahadevappa A. et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Ki-67 Immunohistochemical Expression in Surface Epithelial Ovarian Carcinoma // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2017. – Vol. 11, Issue 2. – P. EC08-EC12.

159 Ragkousia K., Matthew C.G. Epithelial integrity and cell division: Concerted cell cycle control // Cell cycle. – 2018. – Vol. 17, Issue 4. – P. 399-400.

160 Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. – М.: Медицина, 1981. – 192 с.

161 Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

- 162 Shahin N.A., Abu-Shawer O., Batarseh S. et al. Patterns and predictors of malignancy in ovarian cysts with benign pre-operative diagnosis in Jordanian women // *Kuwait Medical Journal*. – 2020. – Vol. 52, Issue 4. – P. 398-405.
- 163 Taş E., Yavuz A. Adnexal Torsion: Difficulty in Diagnosis and Management // *Med Bull Haseki*. – 2018. – Vol. 56. – P. 187-191.
- 164 Sasaki K.J., Miller C.E. Adnexal Torsion: Review of the Literature // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2014. – Vol. 21. – P. 196-202.
- 165 Dawood M.T., Naik M., Bharwani N. et al. Adnexal Torsion: Review of Radiologic Appearances // *RadioGraphics*. – 2021. – Vol. 41. – P. 609-624.
- 166 Moro F., Bolomini G., Sibal M. et al. Imaging in gynecological disease (20): clinical and ultrasound characteristics of adnexal torsion // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 56. – P. 934-943.
- 167 Спиридонова Н.В., Демура А.А., Щукин В.Ю. Оценка сопутствующей гинекологической патологии в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников // *Медицинский алфавит*. – 2020. – №16. – С. 10-14.
- 168 Борисова Е.А., Макаренко Т.А., Буланов М.Н. и др. Факторы риска возникновения рака и доброкачественных опухолей яичников // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2016. – №2. – С. 41-46.
- 169 De Naan J., Verheecke M., Amant F. Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy // *Facts Views Vis Obgyn*. – 2015. – Vol. 7. – P. 25-31.
- 170 Mimoun C., Fritel X. et al. Epidemiology of presumed benign ovarian tumors // *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. – 2013. – Vol. 42. – P. 722-729.
- 171 Чугунова Н.А., Покуль Л.В. Овариальный резерв у больных с пограничными опухолями яичников после хирургического лечения // *Медицинский алфавит*. – 2020. – №16. – С. 21-25.
- 172 Черненкова М.Л., Сафиуллина А.И. Влияние вредных факторов среды на репродуктивное здоровье женщин // *Norwegian Journal of development of the International Science*. – 2020. – №41-1. – С. 33-35.
- 173 Steiner A.Z., Jukic A.M.Z. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort // *Fertil. Steril*. – 2016. – Vol. 105, №6. – P. 1584-1588.
- 174 Meczekalski B., Czyzyk A., Kunicki M. et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels in its assessment // *J Endocrinol Invest*. – 2016. – Vol. 39. – P. 1259-1265.
- 175 Омарова Х.М., Ибрагимова Э.С., Герейханова Э.Г. и др. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщин позднего фертильного возраста // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – №11. – С. 26-32.
- 176 Gaitskell K., Green J., Pirie K. et al. Million Women Study Collaborators. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type // *Int J Cancer*. – 2016. – Vol. 138, Issue 5. – P. 1076-1084.
- 177 Sung H.K., Ma S.H., Choi J.Y. et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *J Prev Med Public Health*. – 2016. – Vol. 49. – P. 349-366.

178 Mythily A., Vaishnavi V.S. Study of risk of malignancy index scoring system in the preoperative evaluation of patients with ovarian tumor and its correlation with histopathological examination // *Paripex – Indian Journal of research.* – 2017. – Vol. 6, Issue 4. – P. 698-700.

179 Матейкович Е.А., Шевлюкова Т.П., Чернова А.Л. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения яичников: структура, методы диагностики, тактика оказания медицинской помощи // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2021. – №1. – С. 100-104.

180 Albers C.E., Ranjit E., Sapra A. et al. Clinician Beware, Giant Ovarian Cysts are Elusive and Rare // *Cureus.* – 2020. – Vol. 51. – P. 44-1-44-10.

181 Arnold M., Pandeya N., Byrnes G. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, Issue 1. – P. 36-46.

182 Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России // *Ожирение и метаболизм.* – 2019. – Т. 16, №3. – С. 20-28.

183 Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм.* – 2017. – Т. 14, №1. – С. 3-8.

184 Жук Т.В., Яворская С.В., Востриков В.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм.* – 2017. – Т. 14, №4. – С. 16-22.

185 Fotopoulou C., Hall M., Cruickshank D. et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/Fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. – Vol. 213. – P. 123-139.

186 Arun-Muthuvel V., Vijayaraghavan J. Pre-Operative Evaluation of Ovarian Tumors by Risk of Malignancy Index, CA125 and Ultrasound // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 15, Issue 6. – P. 2929-2932.

187 Karakaya B.K., Ozgu E. et al. Evaluation of Probably Benign Adnexal Masses in Postmenopausal Women // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2017. – Vol. 39. – P. 229-234.

188 Qian L., Du Q., Jiang M. et al. Comparison of the Diagnostic Performances of Ultrasound-Based Models for Predicting Malignancy in Patients With Adnexal Masses // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 673722-1-673722-9.

189 Spiridonova N.V., Demura A.A., Katyushina V.O. Ultrasonography features and screening of ovarian masses in reproductive-age women // *Bulletin of RSMU* – 2020. – Vol. 2. – P. 56-60.

190 Khalaf M.R., Hagar H.M. et al. Sonographic and Doppler predictors of malignancy in ovarian lesions // *Lamiaa Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* – 2020. – Vol. 51. – P. 44-1-44-8.

191 Isgandarova A. et al. The Comparison of Pelvic Mass Score and Risk of Malignancy Index-3 in Discrimination of Benign and Malignant Adnexal Masses // *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* – 2020. – Vol. 54, Issue 4. – P. 490-496.

192 Ekanayake C.D., Munasinghe N., Kumarasinghe I. et al. Elevated CA 125 level in a mucinous cystadenoma and a teratoma: a case report // *Journal of Medical Case Reports*. – 2020. – Vol. 14. – P. 141-1-141-4.

193 Shin K.H., Kim H.H., Kwon B.S. et al. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis // *Ann Lab Med*. – 2020. – Vol. 40. – P. 40-47.

194 Rao S. et al. Elevated CA 125 in a case of leaking endometrioma. *Case Rep // Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 2385048-1-238048-5.

195 Dochez V., Caillon H., Vaucel E. et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review // *J Ovarian Res*. – 2019. – Vol. 12. – P. 28-1-28-9.

196 Biggs W.S., Marks S.T. Diagnosis and management of adnexal masses // *Am Fam Physician*. – 2016. – Vol. 93, Issue 8. – P. 676-681.

197 Sharma D., Vinocha A. Benign Ovarian Cysts with Raised CA-125 Levels: Do We Need to Evaluate the Fallopian Tubes? // *J Lab Physicians*. – 2020. – Vol. 12. – P. 276-280.

198 Doubeni C.A., Doubeni A.R., Myers A.E. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer // *Am Fam Physician*. – 2016. – Vol. 93, Issue 11. – P. 937-944.

199 Rujuta J, Maitra Nandita. Risk of malignancy index (RMI) in evaluation of adnexal mass // *J Obstet Gynaecol India*. – 2015. – Vol. 65. – P. 117-121.

200 Moshina B., Ghose S. Preoperative analysis of the risk of malignancy indices in the distinction of malignant ovarian tumors // *Clin Cancer Investig J*. – 2020. – Vol. 9. – P. 238-243.

201 Simsek H.S., Tokmak A., Ozgu E. et al. Role of a risk of malignancy index in clinical approaches to adnexal masses // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15, Issue 18. – P. 7793-7797.

202 Dochez V., Randet M., Renaudeau C. et al. Efficacy of HE4, CA125, Risk of Malignancy Index and Risk of Ovarian Malignancy Index to Detect Ovarian Cancer in Women with Presumed Benign Ovarian Tumours: A Prospective, Multicentre Trial // *J. Clin. Med*. – 2019. – Vol. 8. – P. 1784-1-1784-11.

203 Sunny Ch., Richa V., Jasbinder K. An Evaluation of the Applicability of the Risk of Malignancy Index for Adnexal Masses to Patients Seen at a Tertiary Hospital in Chandigarh, India. // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2015. – Vol. 65, Issue 6. – P. 405-410.

204 Kumar V., Rajan Sh., Gupta S. et. Al. Diagnostic Value of Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in Adnexal Masses // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2020. – Vol. 70, Issue 3. – P. 214-219.

205 Pushpagiri N., Nagalingam S. Evaluation of risk malignancy index in the pre-operative diagnosis of benign and malignant ovarian neoplasms // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 7, Issue 8. – P. 3126-3130.

206 Mishra S., Yadav M., Walawakar S.J. Giant Ovarian Mucinous Cystadenoma Complicating Term Pregnancy // *J Nepal Med Assoc*. – 2018. – Vol. 56, Issue 210. – P. 629-632.

207 Qureshi N. et al. Histological Pattern of Ovarian Tumors in Reproductive Age Groups // Indo Am. J. P. Sci. – 2017. – Vol. 4, Issue 3. – P. 587-592.

208 Mallika B., Chakravarthy V.K., Rao D.R. Histopathological study of ovarian tumours // J. Evolution Med. Dent. Sci. – 2019. – Vol. 8, Issue 9. – P. 551-554.

209 Akturk E., Karaka R.E., Alanbay I. et al. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses // J Gynecol Oncol. – 2011. – Vol. 22, Issue 3. – P. 177-182.

210 Al-Asadi J.N., Al-Maliki S.K., Al-Dahhhan F. et al. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq // Niger J Clin Pract. – 2018. – Vol. 21, Issue 10. – P. 1254-1259.

211 Ameye L., Timmerman D., Valentin L. et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 40, Issue 5. – P. 582-591.

212 Boujoual M., Hakimi I. et al. Large twisted ovarian fibroma in menopausal women: a case report // Pan Afr Med J. – 2015. – Vol. 20. – P. 322-1-322-7.

213 Jung E.J., Eom H.M., Byun J.M. et al. Different features of the histopathological subtypes of ovarian tumors in pre- and postmenopausal women // Menopause. – 2017. – Vol. 24, Issue 9. – P. 1028-1032.

214 Сорокина И.В., Марковский В.Д., Борзенкова И.В. Кистозные образования яичников у женщин: клинические и морфологические особенности // Морфология – 2015. – Т. 9, №2. – С. 78-84.

215 Михалева Л.М., Соломатина А.А., Аргун М.З. и др. Морфофункциональные особенности яичников при доброкачественных кистозных опухолях малой величины // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – №8(3). – С. 46-52.

216 Воробьева О.В., Новичков Е.В. Количественная морфометрия параметров эндометриоидного рака яичников при прогнозе метастазирования опухоли // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, №3. – С. 254-258.

217 Rasmussen C.B., Kjaer S.K. et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies // Am J Epidemiol. – 2017. – Vol. 185, Issue 1. – P. 8-20.

218 Никогосян С.О., Барышников А.Ю., Степанова Е.В. и др. Клиническое значение индекса Ki67 в ткани опухоли у больных раком яичников I и II стадии // Российский онкологический журнал. – 2014. – №5. – С. 36-41.

219 Васильева И.Н., Беспалов В.Г., Семенов А.Л. и др. Внеклеточная ДНК при онкологических и других заболеваниях, связанных с нарушением апоптоза // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, №28(403). – С. 47-51.

220 Druker, J., Wilson J.W., Child F. et al. Role of Hypoxia in the Control of the Cell Cycle // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22. – P. 4874-1-4871-15.

221 Chen J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – Vol. 6. – P. a026104-1-f026104-16.

222 Patricia A.J. et al. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion // J. Cell Biol. – 2011. – Vol. 192, Issue 2. – P. 209-218.

223 Zhang J., Xu Z., Yu L. et al. Assessment of the potential diagnostic value of Serum p53 antibody for cancer: A Meta-Analysis // PloS ONE. – 2014. – Vol. 9, Issue 6. – P. e99255-1-e99255-9.

224 Wu M., Mao C., Chen Q. et al. Serum p53 protein and anti-p53 antibodies are associated with increased cancer risk: a case-control study of 569 patients and 879 healthy controls // Mol Biol Rep. – 2010. – Vol. 37. – P. 339-343.

225 Саакян К.С., Давыдов А.И. Клиническая оценка результатов иммуногистохимического исследования опухолей яичников для прогнозирования исходов хирургического вмешательства // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, №4. – С. 36-41.

226 Kumar N., Patni P., Agarwal A. et al. Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: A retrospective study // Med J Armed Forces India. – 2015. – Vol. 71, Issue 3. – P. 254-258.

227 Fauziah D., Anggoro R. Accuracy of intraoperative consultation for ovarian tumours: Experience in an Indonesian teaching hospital // Malays J Pathol. – 2020. – Vol. 42, Issue 3. – P. 409-414.

228 Ifthikar M.A., Rajanbabu A., Nair I.R. et al. Retrospective Analysis of Factors Affecting Recurrence in Borderline Ovarian Tumors // South Asian J Cancer. – 2021. – Vol. 9, Issue 3. – P. 168-173.

229 Холова С.Х., Хушвахтова Э.Х., Ниязова С.Дж. Морфологическая и иммуногистохимическая картина доброкачественных опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста // Здоровоохранение Таджикистана. – 2019. – №1. – С. 62-68.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Авторское свидетельство

КАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН



СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 11836 от «2» сентября 2020 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
АДИШЕРЕЕВА АКМАРАТ САПАРБАЕВНА, ЖУРАБЕКОВА ГУЛЬМИРА АТАГУЛЛОВНА

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Clinical and pathological features of women with adnexal masses admitted as emergency cases to the Gynaecology Department of West Kazakhstan University

Дата создания объекта: 17.12.2019



Құжат түпнұсқасының <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://copyright.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Абулкаиров Н.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК
2022 жылғы «14» наурыз № 24336

Автордың (тардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
АДИПЕРГЕВА АҚМАРАТ САПАРБАЕВНА, Журабекова Гульмира Атагулловна

Авторлық құқық объектісі: ҒЫЛЫМИ ТУЫНДЫ

Объектінің атауы: INTERRELATION OF RISK INDICATORS OF MALIGNANCY INDEX AND MORPHOLOGICAL DETERMINANTS OF OVARIAN TUMOR

Объектіні жасаған күні: 01.11.2021



Құжат түпнұсқасының мән-жайы: <https://www.kazpatent.kz/ru/cont/nyinnyy>
"Авторлық құқық" бөлімінде тіркелуге болады: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

А.Естаев

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Чек лист для пациентов, обращающихся в гинекологическое отделение

Пациент (ФИО) _____ № истории болезни _____ ИИН: _____
Возраст _____ Дата рождения _____ Рост/вес _____
Местор аботы, профессия (стаж) _____
Адрес и телефон пациента: _____
Вредные привычки: Курение _____ продолжит. _____ количество в день _____ частота _____
 Алкоголь (*продолжит.*) _____
Семейное положение: В браке Не замужем /разведена (*подчеркнуть*)
Половая жизнь: начало п/ж _____ лет Регулярно Не регулярно Не живет
Контрацептивные средства: Принимает Не принимает _____
 Регулярно (*какой препарат*) _____
 Нерегулярно (*препарат*) _____
Начало менархе _____ лет. Длительность менструации _____ дней
Продолжительность м/цикла _____ дней
Характер М/Цикла: регулярные нерегулярные болезненные _____
 Пременапауза Менопауза _____ Постменопауза _____ лет
Беременность: Количество _____ Исход _____ Осложнения _____
 Внематочная бер. _____ Неразвивающиеся бер. _____ срок Бесплодие _____
Роды: Количество _____ Исход _____ Осложнения _____
Аборты (*сроки*): Медицинский _____ *срок*
 Самопроизвольный _____ *срок*
Выкидыш (*сроки*): Самопроизвольный _____
Семейный анамнез: Наследственные заб. Онкоанамнез
Экстрагенитальные заболевания: _____
 ССС Эндокринные Дыхательные Нервная система
 Пищеварительная Мочевыделительн.
Гинекологические заболевания: _____
 Сальпингит Сальпингоофарит Аднексит Киста
 Гиперплазия эндометрия Миома матки Эндометрит Эрозия шейки матки
Операции в малом тазу (*диагноз и год опер.*): Аппендэктомия Кесарево сечение
 Лапаротомия Лапароскопия _____
Кем направлен: Уч. врач Самообращение Скорой мед. помощь
Симптомы/жалобы при поступл. _____
Клинический диагноз: _____
Результат Са 125 в крови от _____
Вид операции: Лапароскопия Лапаротомия _____
(*овариоэктомия, резекция... и.т.д.*) _____
Интраоперационные результаты _____
Гистологическое заключение, (патологоанатомические данные) дата _____
Другие данные (УЗИ): _____

ЗКМУ имени Марата Оспанова, утверждено Биоэтической комиссией, заседание №3 от 09.04.2019.
Марат Оспанов атындагы БКМУ, Биоэтикалык комиссиямен бекітілді, 09.04.2019, №3 отырысы.