

На правах рукописи

ГЕРАСИМОВА АНАСТАСИЯ АЛЬЕРОВНА

**ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ, ПОГРАНИЧНЫЕ И
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ У БЕРЕМЕННЫХ
(РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ РОДОВ)**

14.01.12 - Онкология

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России и в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
академик РАН, профессор

Клименко Петр Афанасьевич
Ашрафян Левон Андреевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинский наук, профессор **Жордания Кирилл Иосифович**,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ведущий научный сотрудник

доктор медицинских наук, профессор **Давыдов Александр Ильгизирович**,
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор **Кедрова Анна Генриховна**,
ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России", заведующая онкологическим отделением, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится « 21 » октября 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.rncrr.ru.

Автореферат разослан « » сентября 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

По данным статистики за последние 15 лет число первых родов в возрасте 30–39 лет увеличилось более чем в 2 раза, на 50% возросло число беременных старше 40 лет. Большинство исследователей [Бахидзе Е. В., 2011; Урманчеева А. Ф., 2009; Behtash N. et al., 2008; Kwon Y. S. et al., 2010; Machado F. et al., 2007; Marret H. et al. 2010; Zagouri F. et al., 2016; Zanotti K. S. et al., 2000] отмечают, что опухоли и опухолевидные образования яичников (ООЯ) выявляются в среднем у 2–3% беременных, злокачественные опухоли яичников (ЗОЯ) наблюдаются у беременных с частотой 1 на 10–50 тыс. пациенток. Неэпителиальные злокачественные опухоли встречаются гораздо реже, чем пограничные опухоли яичников и рак. Большинство ЗОЯ во время беременности выявляются на ранних стадиях, однако III стадия рака яичников (РЯ) определяется у 20% беременных [Урманчеева А. Ф., 2009; Behtash N. et al., 2008; Dobashi M. et al., 2012; Zanotti K. S. et al., 2000].

Самым распространенным методом дифференциальной диагностики характера образований яичников у беременных является ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако, в силу присущей ему субъективности, а также высокой изменчивости морфологических данных в процессе беременности, имеются ошибки при определении нозологических форм ООЯ или опухолей яичников (ОЯ) у беременных. По мнению Капушевой Л. М. и соавт. (1999) и Мартынова С. А. и соавт. (2014), установление характера неоплазии яичника является сложной задачей у этой категории пациенток из-за ограничения глубины зондирования при трансвагинальном УЗИ и размеров матки, превышающих 12 недель гестации, расположения образования в областях, труднодоступных для четкой эхографической визуализации как трансвагинальным, так и трансабдоминальным доступом.

Кроме УЗИ ценными диагностическими методами являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако, по мнению Урманчеевой А. Ф. (2012), рентгенография и КТ должны быть исключены из

обследования беременной или применяться только в ситуации, угрожающей жизни матери как методы, несущие ионизирующую радиацию. МРТ используется без применения контрастных веществ со второго триместра беременности [Урманчеева А. Ф., 2009; Telischak N. A. et al., 2008; Hoover K., Jenkins T. R., 2011; Leiserowitz G. S., 2006; De Haan J. et al., 2015].

Учитывая то, что во время беременности все исследуемые предикторы опухолей яичников являются неспецифическими (онкофетальными) и зависят от уровня биологически активных веществ в организме пациенток, диагностика ранних онкологических изменений яичников является наиболее трудной, принимая во внимание абсолютную схожесть некоторых этапов развития злокачественного процесса и беременности [Чердынцева Н. В., Жордания К. И., 2013]. Опухолевый антиген СА-125, по многим данным [Бахидзе Е. В., 2011; Кедрова А. Г., Леваков С. А., 2014; Aslam N. et al., 2000; De Haan J. et al., 2015; Nan S. N. et al., 2012; Kobayashi F. et al., 1989], во время беременности не имеет диагностического значения, поскольку повышение его показателей сопровождается такими акушерскими осложнениями, как угроза прерывания беременности, преэклампсия и HELLP-синдром. Уровни таких маркеров, как бета-хорионический гонадотропин и альфа-фетопротеин, крайне переменчивы и в большей мере указывают на пренатальные повреждения плода, чем на патологию яичников у матери [De Haan J. et al., 2015; Giuntoli R. L. et al., 2006; Leiserowitz G. S., 2006]. VEGF, sFas, ИЛ-6 у беременных с новообразованиями яичников до настоящего времени не изучены.

В современных диагностических моделях в затруднительных ситуациях могут быть использованы различные балльные системы и логистический регрессионный анализ [Буланов М. Н., 2014; Востров А. Н. и соавт., 2015; Егунова М. А., Куценко И. Г., 2016; Полев Д., Баранова А., 2017]. Принятие решения о характере процесса может осуществляться с применением диагностических правил в составе медицинских информационных систем. Среди множества способов их разработки выделяют два подхода: на основе методов вычислительной диагностики (с помощью математической статистики)

и на основе экспертного подхода (посредством использования знаний). В настоящее время имеется программный продукт, разработанный Международной группой по изучению ОЯ (International Ovarian Tumour Analysis [IOTA] group) ИОТА, позволяющий врачу классифицировать новообразование яичника как доброкачественное, злокачественное и неопределённое (сомнительное в отношении малигнизации) у небеременных пациенток [Yen C. F. et al., 2009]. Алгоритмы использования различных онкомаркеров и данных трансвагинального УЗИ с учетом репродуктивного статуса пациентки на основе анализа логистической регрессии могут быть включены в различные модели для прогнозирования характера новообразования яичника (индекс ROMA, индекс риска злокачественности (RMI), программный продукт ИОТА). У беременных таких исследований в доступной литературе нами не обнаружено.

Неоднозначно мнение исследователей и в отношении химиотерапии (ХТ). Проведение ХТ в I триместре беременности противопоказано, так как риск развития врожденных пороков плода возрастает на 25% [Левченко Н. Е., Сидоренко Ю. С., 2017; Gziri M. M. et al., 2012; Лимарева С. В., 2017].

Сочетание ЗОЯ и беременности усложняет не только диагностику, но и лечение матери в период беременности и после родов, поскольку врач сталкивается с невозможностью принять оптимальное решение из-за отсутствия у пациентки объективной самооценки своего состояния: отрицание онкологического диагноза, категорический отказ от предложенного лечения РЯ до тех пор, пока плод не станет жизнеспособным, или откладывание лечения на послеродовой период [Бахидзе Е. В., 2011; Лимарева С. В., 2017; Протасова А. Э., Протасов Д. А., 2009; Fauvet R. et al., 2012].

В доступной литературе нами не обнаружено работ с использованием моделей и решающих правил у беременных для повышения точности УЗИ в дифференциальной диагностике различных опухолей яичников. В то же время знание характера поражения яичника во время беременности дает возможность

врачу оптимизировать тактику ведения пациенток [Бахидзе Е. В., 2011; Гус А. И., 1996; Краснопольский В. И., 2007; Мартынов С. А. и соавт., 2014].

Целью исследования является оптимизация диагностики, лечения, исходов беременности и родов у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Задачи исследования:

1. Отработать дифференциально-диагностические ультразвуковые критерии различных опухолей яичников у беременных.
2. Разработать модели и решающие правила дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников у беременных с помощью методов статистического анализа.
3. Провести сравнительный анализ результатов ультразвуковой диагностики, цитологического и гистологического исследования после тонкоигольной пункционной биопсии опухолей яичников у беременных.
4. Определить диагностическую ценность молекулярно-биологических факторов (CA-125, VEGF, sFas, интерлейкин-6) у беременных с различными объемными образованиями яичников при формировании клинического диагноза.
5. Изучить исходы беременности и родов у пациенток с новообразованиями яичников в зависимости от способов хирургического лечения.
6. Изучить результаты хирургического лечения пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников в зависимости от гестационного возраста плода и характера опухолей яичников.
7. Уточнить возможность радикальных и органосохраняющих операций у беременных с пограничными и злокачественными опухолями яичников в зависимости от характера и распространенности опухолевого процесса.
8. Доказать возможность пролонгирования беременности (при отсутствии противопоказаний) у пациенток с доброкачественными, пограничными и

злокачественными опухолями яичников с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Научная новизна результатов исследования.

На большом клиническом материале детально изучены и описаны ультразвуковые признаки различных вариантов опухолей яичников. Классифицированы 4 типа ЗОЯ с учетом ультразвуковой семиотики.

Показано, что во время беременности изменяется морфофункциональное состояние яичников. Отработан алгоритм статистического анализа, учитывающий особенности диагностических характеристик доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников. На предложенный способ дифференциальной диагностики получен патент на изобретение №2325118 «Способ дифференциальной диагностики опухолеподобных образований и опухолей яичников у беременных», зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 мая 2008 г.

Получен патент на изобретение №2360609 «Способ дифференциальной диагностики риска развития опухолеподобных образований и опухолей яичников», зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 июля 2009 г.

Разработаны модели логистических регрессий дифференциальной диагностики различных новообразований яичников, в том числе пограничных и злокачественных. Разработаны процедуры получения прогноза на основании ранних клинических данных. Получено свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2007613723 «Способ дифференциальной диагностики опухолеподобных образований и опухолей яичников у беременных», зарегистрированной в Реестре программ для ЭВМ 31 августа 2007 г.

Впервые доказано, что определение СА-125, VEGF, ИЛ-6 и sFas в сыворотке крови в сочетании с результатами тонкоигольной пункционной

биопсии (цитологическое и гистологическое исследование) позволяет с высокой точностью дифференцировать характер поражения яичников.

Показано, что у пациенток с начальными стадиями пограничных опухолей яичников (ПОЯ) и ЗОЯ пролонгирование беременности на 4–8 недель после первичного хирургического лечения в органосохраняющем объёме приводит к существенному снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Использование предложенных мероприятий повышает качество диагностики ОЯ и формирует оптимальную тактику ведения беременности и родов, а также их исходов без ухудшения результатов лечения онкологического процесса.

Практическая значимость работы.

Разработана оптимальная комплексная дифференциальная диагностика ОЯ у беременных, где наряду с линейными и анатомическими параметрами (размер, одно- или двусторонность поражения, структура, количество камер, экзогенность, толщина стенок, ее наружные и внутренние контуры, величину неизменной ткани яичника, локализацию сосудов), необходимо изучение доплерометрических показателей (индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI), максимальная систолическая скорость (МСС). На основе специального кодирования и перевода полученных результатов в цифровые значения разработаны модели и решающие правила дифференциальной диагностики характера опухолей яичников.

Обоснована необходимость на дооперационном этапе иметь информацию об уровнях СА-125, VEGF, ИЛ-6, sFas в сыворотке крови беременных. В сложных дифференциально-диагностических ситуациях возможно выполнение тонкоигольной пункционной биопсии.

В результате исследования разработан эффективный алгоритм обследования беременных, способствующий дифференцированному выбору акушерской и хирургической тактики в зависимости от предполагаемого характера опухоли и сроков гестации.

Доказано, что при наличии ООЯ/ОЯ и отсутствии абсолютных хирургических показаний оперативное лечение рекомендуется проводить после

родов. При начальных (I–II) стадиях ПОЯ может быть реализован органосохраняющий подход к хирургическому лечению с пролонгированием беременности до доношенного срока и последующим наблюдением у онкологов. Установлено, что при I стадии РЯ возможно хирургическое лечение в органосберегающем объеме, пролонгирование беременности в течение 4–8 недель с последующей ХТ и наблюдением у онкологов. При выявлении злокачественных неэпителиальных опухолей яичников I–II стадии возможно родоразрешение через 4–8 недель после выполнения органосохраняющего хирургического лечения, которое дополняется затем химиотерапией и наблюдением у онкологов. При распространенных стадиях злокачественного процесса реализация органосохраняющих подходов к хирургическому лечению неэффективна, приводит к рецидивированию, опасна для здоровья матери. Необходимо проводить радикальные объемы операций с последующей ХТ, несмотря на гестационный возраст плода.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Опухоли яичников у беременных имеют ультразвуковые признаки, с помощью которых их можно с довольно высокой точностью дифференцировать на доброкачественные и злокачественные.
2. Дооперационная дифференциальная диагностика ДОЯ и ЗОЯ у беременных должна проводиться с помощью УЗИ и молекулярно-биологических маркеров, а в сложных случаях уточняться при помощи тонкоигольной биопсии.
3. Исходы родов у беременных с ОЯ возможно улучшить с помощью органосохраняющего хирургического лечения. При ДОЯ и отсутствии экстренных хирургических показаний лечение лучше проводить после родов. При ПОЯ органосохраняющее хирургическое лечение следует проводить в момент обнаружения, родоразрешение – по достижении зрелости плода. Только при I стадии РЯ и I и II стадиях злокачественных неэпителиальных ОЯ возможно проведение органосохраняющего лечения, пролонгирование беременности в течение

4–8 недель с последующим радикальным лечением, дополненным проведением ХТ при наличии неблагоприятных факторов прогноза.

4. Пролонгирование беременности, ассоциированной с ОЯ, при выбранной оптимальной тактике не влияет на исходы беременности и результаты лечения онкологического процесса.

Внедрение результатов работы.

Разработанные методы диагностики и лечения различных новообразований яичников у беременных внедрены в практику врачей консультативно-диагностического отделения и акушерско-гинекологического стационара ГБУЗ ЦПСиР ДЗ г. Москвы, Перинатального медицинского центра, клинического госпиталя «Лапино». Результаты работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

Апробация работы.

Результаты собственных исследований и материалы диссертации доложены и обсуждены на 1 Международном Конгрессе по перинатальной медицине (г. Москва, 16-18 июня 2011 г.). Научные положения и практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются при проведении сертификационных циклов в Московской школе акушера-гинеколога – образовательного проекта Департамента здравоохранения г. Москвы и курсов повышения квалификации на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

Обсуждение диссертации состоялось на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России и научно-исследовательского отдела раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ «Российский Центр Рентгенорадиологии» Минздрава России 20 ноября 2017 г.

Степень достоверности результатов.

Работа проведена на большом количестве клинического материала (294 беременных с различными ООЯ/ОЯ) с применением современных методик ультразвуковой диагностики, с использованием методов информатики и построения логрессионных моделей. У 120 из этих беременных определены молекулярно-биологические факторы в дифференциальной диагностике ОЯ. Полученные результаты являются инновационными, впервые заявленными в своей области, наиболее полными в Российском здравоохранении.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 10 статей в изданиях, рецензируемых ВАК при Минобрнауки РФ, получены 2 патента на изобретение, разработана 1 программа для ЭВМ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.12 – «онкология» и 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно пунктам 1, 3, 4, 5 паспорта специальностей «онкология» и «акушерство и гинекология».

Личный вклад автора.

Автором непосредственно выбрано научное направление исследования, проведен анализ литературы, составлены анкеты и электронные базы данных, проанализирована медицинская документация всех пациенток. Обоснованы актуальность темы диссертации, цель и задачи исследования. Проведен детальный клинический и акушерский анализ, ретроспективный и проспективный анализ результатов ультразвукового обследования, отработана методология тонкоигольной биопсии, проанализированы данные молекулярно-биологических исследований, созданы модели для дифференциальной диагностики ООЯ/ОЯ у беременных. По результатам проведенной научной работы создан алгоритм принятия решений. На врачебных консилиумах при

участии автора определялись тактика ведения, сроки и методы лечения и родоразрешения беременных с образованиями яичников.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения. Библиография включает в себя 332 источника литературы, в том числе 184 отечественных и 148 зарубежных. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 124 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена за период с 2000 по 2017 гг. в акушерской клинике кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России на базе ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы» и в научно-исследовательском отделе раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Для решения поставленных задач и оптимизации диагностики, лечения, исходов беременности и родов у пациенток с различными новообразованиями яичников были проспективно обследованы 294 беременные с данной патологией, с момента обращения до получения гистологического результата удаленных в ходе хирургического лечения новообразований (табл. 1), результаты исследования оценивались при перекрестном анализе.

Наряду с общепринятыми клиническими методами исследований, в условиях поликлиники и стационара всем пациенткам выполнялась комплексная сонография. УЗИ проводили на аппарате Voluson 530 MT (фирма Kretztechnik) и Voluson E8 (фирма General Electric) с использованием мультисекторных, широкополосных датчиков с возможностью сбора объёмной информации в автоматическом режиме. Применялся комплекс следующих

методик: двухмерная эхография В-режиме, трёхмерная эхография В-режиме, цветное доплеровское картирование, энергетическое картирование, спектральная доплерография, трёхмерная ультразвуковая ангиография. В качестве критериев оценки, взятых для математической обработки ультразвуковых данных с целью разработки семиотики ООЯ/ОЯ, были учтены следующие признаки: локализация, размер, контуры, форма, количество камер, структура опухоли, экзогенность, а также проводилась оценка васкуляризации в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования кровотока и оценка гемодинамических показателей. До 12 недель гестации использовался трансвагинальный доступ, во II и начале III триместра беременности – в сочетании с трансабдоминальным сканированием, в III триместре – трансабдоминальное сканирование.

Возраст обследованных женщин не различался между исследуемыми группами и колебался от 18 до 45 лет, составляя в среднем $28,9 \pm 0,8$ года.

УЗ-исследования у 197 пациенток позволили определить уровни значимости различных ультразвуковых параметров при сканировании новообразований яичников у беременных.

В результате кодирования 17 наиболее значимых диагностических характеристик ООЯ/ОЯ были построены модели логистических регрессий для дифференциальной диагностики новообразований яичников и создана экспертная шкала на основании анализа ультразвуковых показателей, что позволило выделить индивидуальные признаки с присвоением каждому соответствующего балла. Суммарная оценка индивидуальных признаков по присвоенным им баллам дала возможность проводить дифференциальную диагностику ОЯ у беременных. Прогностические модели создавались на материалах обследования 222 беременных в сроки 12–39 недель беременности, у которых при УЗИ обнаруживались опухолевидные образования и опухоли яичников.

Необходимо отметить, что для получения достоверных данных при сопоставлении изучаемых кодов необходимо было сравнивать между собой не

менее 20 наблюдений каждого гистотипа ООЯ/ОЯ, поэтому общее число обследуемых беременных с новообразованиями яичников на разных этапах работы было неодинаковым.

Помимо этого, нами проведен анализ историй болезни и изучены исходы беременности и родов у 294 пациенток с образованиями яичников после проведенного хирургического лечения.

Таблица 1 – Распределение наблюдений в соответствии с гистологической структурой новообразований яичников

Тип новообразования	Количество пациенток
Опухолевидные образования:	94
• Кисты желтого тела	29
• Эндометриоидные кисты	30
• Текалютеиновые кисты	3
• Параовариальные образования	32
Доброкачественные опухоли:	143
1. Эпителиальные опухоли:	76
• Серозная цистаденома	47
• Серозная папиллярная цистаденома	12
• Муцинозная цистаденома	17
2. Герминогенные опухоли (тератома)	65
3. Опухоли стромы полового тяжа (фиброма)	2
Пограничные эпителиальные опухоли:	22
1. Серозные	19
2. Муцинозные	3
Злокачественные опухоли:	51
1. Эпителиальные:	45
• Серозная аденокарцинома	20
• Муцинозная аденокарцинома	18
• Эндометриоидная карцинома	5
• Светлоклеточная карцинома	2
2. Неэпителиальные	6
Герминогенные:	5
• Дисгерминома	2
• Незрелая тератома	2
• Смешанная герминогенная опухоль	1
Опухоли стромы полового тяжа (андробластома)	1
ВСЕГО:	310 (294)*

* 16 кист желтого тела саморедуцировались

Этапы исследования представлены в таблицах 2–3. Согласно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (2013) [Нейштадт Э. Л., Ожиганова И. Н., 2014; Kurman R. J., 2014], ОЯ подразделяются на ООЯ: фолликулярная киста, киста желтого тела, гиперреактивная лютеинизация, лютеома беременности и другие, а также следующие гистологические типы истинных ОЯ: опухоли эпителиальной группы, опухоли стромы полового тяжа, герминогенные опухоли и другие, более редкие гистологические подтипы. После пересмотра микропрепаратов варианты выявленных неоплазий яичников у исследуемого контингента больных представлены в таблице 1.

Таблица 2 – Первый этап исследования

Этап исследования	Итого	ООЯ	ДОЯ	ЗОЯ
Выявление значимых критериев	197	80	117	-
Построение регрессионных моделей	222	83	126	13
Оценка результативности прогноза	288	98	160	30
<i>*При проверке результативности построенных моделей использовались кросс-валидационные методики, поэтому основной массив пациенток также был подвергнут проверке **</i>				
Исследование молекулярно-биологических факторов в дифференциальной диагностике опухолей яичников	100	25	60	15
Пункционная биопсия	29	-	-	29
<i>* Беременные, которым проводились пункционная биопсия и исследования молекулярно-биологических факторов, являлись частью суммарной выборки (из 294 пациенток)</i>				

В зависимости от сроков беременности при проведении первичного хирургического лечения и способов вхождения в брюшную полость все наблюдения были разделены на 3 исследуемые группы: I группа – 99 пациенток с новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение выполнено в различные сроки гестации; II группа – 76 пациенток с ООЯ/ОЯ, которым хирургическое лечение выполнено в ходе кесарева сечения; III группа – 119 пациенток с ООЯ/ОЯ, которым хирургическое лечение выполнено после самопроизвольных родов. Лапароскопические операции в I группе выполнялись

в 35 наблюдениях, лапаротомические – в 64. Большинство хирургических вмешательств (54,5%) были выполнены с 16 по 24 неделю гестации.

Таблица 3 – Второй этап исследования

Этапы перекрестного исследования	Итого	1 гр.	1 и 2 гр.	3 гр.
Распределение беременных по группам	294	99	76	119
Распределение беременных после описательной УЗ-диагностики	294	191	264	30
Распределение беременных после предложенного прогноза	294	99	138	156

Отдельно изучена группа больных ПОЯ/ЗОЯ – 73 пациентки. В зависимости от клинической стадии заболевания по классификации FIGO/TNM (2013) распределение больных было следующим: I стадия – 58, II стадия – 10, III стадия – 5.

Лечение онкологических больных и морфологическую верификацию диагноза проводили в ФГБУ «РНЦРР». Также, в особо сложных наблюдениях, перед хирургическим лечением 29 больным проводилась тонкоигольная пункционная биопсия новообразований яичников под контролем трехмерной эхографии. Пунктаты исследовали по общепринятой методике.

Молекулярно-биологические факторы в крови были обследованы у 100 пациенток с ОЯ/ООЯ в конце I и во II триместре беременности, преимущественно в сроки 12–24 недели. Вследствие отсутствия в литературе данных о содержании этих факторов в плазме беременных при нормально протекающей беременности, определялось содержание СА-125, VEGF, sFas, ИЛ-6 и в контрольной группе, которую составили 20 пациенток. В качестве пороговых значений рассматривались критерии, рекомендованные вне беременности.

Иммуно-гистохимическую пролиферативную активность ОЯ изучали на основании определения молекулярно-биологических факторов VEGF, sFas и ИЛ-6 совместно с Дигаевой М. А., сотрудником кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГСМУ Минздрава России и в лаборатории клинической биохимии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ.

Отдалённые результаты лечения оценивались на основании анализа исходов данной беременности, частоты её осложнённого течения, показателей состояния новорожденного. После окончания лечения пациентки прослежены в течение не менее 1 года, онкологические больные - в 95% наблюдений более 5 лет.

Для статистической обработки данных применяли прикладной пакет программ SPSS 15.0. Полученные результаты обрабатывались совместно с сотрудниками кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, с использованием описательной статистики и корреляционного анализа по методу Спирмена. Для поиска достоверных различий между выборками использовали критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. Кроме того, данные подвергали частотному анализу путем построения кросс-таблиц. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Модели создавали для дифференциальной диагностики: 1) истинных опухолей от опухолевидных образований; 2) доброкачественных опухолей от пограничных и злокачественных. Для обоих прогнозируемых состояний было проведено разбиение исходных данных на обучающую и проверочную выборки в соотношении 60%/40%. В группах сохранялось соотношение наблюдений исследуемому состоянию. Для построения моделей использовали методы бинарной логистической регрессии и дискриминантного анализа.

Результаты исследования

По нашим данным, за последние 20 лет (до и после 2010г.), произошло увеличение доли беременных позднего репродуктивного возраста с опухолями яичников с $24,7 \pm 11,4$ до $28,9 \pm 0,8$ лет соответственно.

Несмотря на наличие характерных ультразвуковых признаков, дифференциация некоторых ООЯ/ОЯ в проведенном нами исследовании была затруднена, особенно на поздних сроках гестации, при особенностях расположения новообразований яичников и проведении трансабдоминального сканирования. При наличии децидуализированных эндометриоидных кист

выявлялись нехарактерные эхографические признаки, связанные с большим количеством псевдопапиллярных внутрикистозных структур с множеством зон неоваскуляризации, вызывавших подозрения на малигнизацию. Сложностью отличалась дифференциальная диагностика других ООЯ (кисты желтого тела, текалютеиновые и параовариальные кисты) и истинных ОЯ (цистаденом).

При диагностике ЗОЯ у беременных наибольшее значение имели показатели васкуляризации опухоли: центральное расположение сосудов с регистрацией низкорезистентного кровотока. Дискриминантная функция в таком виде приобретала форму суммы баллов. Сумма баллов до 2 включительно означала низкую вероятность злокачественной опухоли, более 2 баллов – высокую вероятность. Наибольшую значимость для модели, созданной для диагностики ЗОЯ имел коэффициент при параметре индекс резистентности - «RI», поэтому высокое значение приравнивалось к 2 баллам, каждый из остальных параметров давал один балл. В результате, разработанная модель для дифференциальной диагностики опухолей яичников, определяла все случаи со ЗОЯ и 94% случаев с отсутствием ЗОЯ.

Аналогично с моделью для диагностики ЗОЯ строилась модель логистической регрессии для диагностики ДОЯ и отбор параметров, имеющих максимальное прогностическое значение. Для диагностики ДОЯ были отобраны следующие параметры: наличие ткани яичника, структура, количество камер и неизменная ткань яичника (количество в мм.). Корреляция между этими параметрами выявлена незначительная, максимальное значение не превышало 0,3.

Построенная модель на основе бинарной логистической регрессии имела чувствительность 97% и специфичность 96%. Проверка с помощью скользящего экзамена и методом bootstrap показала устойчивость модели. При скользящем экзамене неправильно диагностировано было лишь одно наблюдение из правильно определенных. Случайные модели, построенные при проверке методом bootstrap, в среднем были точны на 96,7%.

Различать между собой ООЯ и ОЯ внутри обследуемых групп было чрезвычайно трудно, даже опираясь на предложенные коды и методы статистической обработки.

Для большинства групп результаты моделей превысили 90%. Для моделей с тиражированными случаями удалось достичь результатов, превышающих 75%, что также является высоким результатом.

Дискретная модель может быть внедрена без использования вычислительной техники в виде таблицы решений (табл. 4) – «решающего правила», которое должно находиться на рабочем столе врача.

Предложенные нами логистические регрессионные модели для дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных были высоко воспроизводимы, обладали высокой чувствительностью и специфичностью. При диагностике ДОЯ у беременных чувствительность и специфичность модели составляли 97 и 95% соответственно. При диагностике у беременных ПОЯ и ЗОЯ чувствительность модели составила 100%, специфичность – 92,3%, суммарная точность – 92,8%.

Проверка решающего правила при прогнозировании образований яичников у 288 беременных дало ложноположительные результаты на наличие истинных опухолей в 11 из 78 наблюдений. При прогнозировании истинных опухолей подозрение на злокачественный характер получено в 15 из 141 наблюдений. Прогнозирование пограничных и злокачественных образований во всех наблюдениях было правильным. Ложноотрицательных результатов не было выявлено.

Для будущих проверок результатов УЗИ при выявлении новообразований яичников у беременных разработано приложение на основе базы данных MS ACCESS, позволяющее как проверять имеющиеся наблюдения, так и делать проспективный прогноз для новых пациенток.

Таким образом, разработанная ультразвуковая семиотика ОЯ у беременных с учетом линейных, анатомических и доплерометрических

параметров позволила с высокой точностью дифференцировать доброкачественные и злокачественные ОЯ.

Таблица 4 – Решающее правило для дифференциальной диагностики ООЯ/ОЯ у беременных

Параметр	Ультразвуковые признаки	Количество баллов
Структура	кистозно-солидная или <input type="checkbox"/>	1 балл
	солидно-кистозная или солидная кистозная <input type="checkbox"/>	0 баллов
Строение (количество камер)	Двухкамерное или <input type="checkbox"/>	1 балл
	многокамерное однокамерное <input type="checkbox"/>	0 баллов
Величина неизменной ткани яичника	Не визуализируется <input type="checkbox"/>	1 балл
	визуализируется менее 1 см <input type="checkbox"/>	0 баллов
	визуализируется более 1 см <input type="checkbox"/>	0 баллов
Ткань яичника	Не определяется <input type="checkbox"/>	1 балл
	определяется <input type="checkbox"/>	0 баллов
RI (индекс резистентности)	Менее 0,4 <input type="checkbox"/>	2 балла
	более 0,4 <input type="checkbox"/>	0 баллов
МСС (максимальная систолическая скорость)	Высокая (более 15 см/с) <input type="checkbox"/>	2 балла
	низкая (менее 10 см/с) <input type="checkbox"/>	0 баллов
PI (пульсационный индекс)	Низкий (менее 1,0) <input type="checkbox"/>	1 балл
	высокий (более 1,0) <input type="checkbox"/>	0 баллов
Расположение сосудов	Центральное (в перегородках, в солидном компоненте, в папиллярных разрастаниях) <input type="checkbox"/>	1 балл
	Периферическое (в стенке кисты, по периферии образования) <input type="checkbox"/>	0 баллов
	Другое расположение <input type="checkbox"/>	0 баллов
Если сумма баллов в первом столбце больше или равна 1, высока вероятность истинной опухоли		
Если сумма баллов в правом столбце больше или равна 3, высока вероятность злокачественной опухоли		

Примечание: при проведении УЗИ врач отмечает найденные маркеры в таблице. Затем по окончании исследования по отмеченным точкам, суммируя баллы, врач получает прогностические значения, определяющие вероятности диагнозов. Такой режим работы позволяет вручную, без использования дополнительных вычислительных средств и с минимальными затратами времени во время исследования, прогнозировать диагноз. Решающее правило создано таким образом, чтобы избежать ложноотрицательных прогнозов.

Полученные в итоге специального кодирования и перевода результатов в цифровые значения разработанные модели дифференциальной диагностики и

решающие правила помогли достигнуть наибольшей диагностической точности в диагностике новообразований яичников, что позволяло практическому врачу своевременно и на качественно новом уровне проводить дифференциальную диагностику опухолей яичников у беременных и тем самым оптимизировать тактику их лечения.

В нашем исследовании при ООЯ/ДОЯ размах сывороточного уровня СА-125 находился в пределах от 5,2 до 280 ЕД/мл., VEGF от 15 до 1095 пг/мл, sFas от 31,7 до 701,9 нг/мл и ИЛ-6 от 1,9 до 26,5 пг/мл.

При ПОЯ в крови беременных концентрация СА-125 варьировала в очень широких пределах: от 24,4 до 361 ЕД/мл в I триместре и от 24,1 до 223 ЕД/мл во II триместре беременности и не зависела от гистологического типа атипичской пролиферирующей опухоли. Уровень sFas варьировал от 40 до 200 нг/мл в I триместре и от 46 до 180 нг/мл во II триместре беременности. Концентрация VEGF при этом составляла от 89 до 286 пг/мл в I триместре и от 92 до 480 пг/мл во II триместре беременности. Уровни ИЛ-6 регистрировались от 3,6 до 12 пг/мл в I триместре и от 8 до 40,9 пг/мл во II триместре беременности.

Только у беременных со ЗОЯ выявлялось достоверное повышение в сыворотке крови СА-125, sFas, VEGF, ИЛ-6. В ряде наблюдений отмечены сверхвысокие уровни маркеров: СА-125 до 1224,6 ЕД/мл, sFas – до 312,6 нг/мл, VEGF – до 1028 пг/мл, ИЛ-6 – до 40,9 пг/мл. Аналогичная концентрация молекулярно-биологических факторов наблюдалась в крови пациенток с другими гистотипами ЗОЯ: дисгерминомой, смешанной герминогенной опухолью и незрелой тератомой. В этих наблюдениях уровень СА-125 превышал 361 ЕД/мл, sFas – 240 нг/мл, VEGF – 490 пг/мл, ИЛ-6 – 8,1 пг/мл.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ультразвуковые признаки при ПОЯ и ЗОЯ имели одинаковые характеристики. Молекулярно-биологические факторы крови не позволяли дифференцировать доброкачественные образования от пограничных. Однако, достоверное увеличение СА-125, VEGF, ИЛ-6, sFas выше критических уровней в сыворотке

крови свидетельствовало о явно злокачественном характере процесса, а сопоставление их с результатами сонографии после математической обработки (логистические регрессионные модели), давало полное основание формулировать внутриназологический диагноз с последующим принятием решений в отношении варианта и этапности терапии.

Для морфологической верификации ЗОЯ на этапе обследования у части пациенток (n=29) проводилась тонкоигольная пункция под контролем трехмерной эхографии. При этом в 96,6% наблюдений был получен материал для цитологического исследования. Использование режима поверхностной реконструкции давало возможность получать объемную картину взаиморасположения иглы со структурами опухоли, как бы изнутри образования. Подобная методика позволяла абсолютно точно вывести иглу на «зону интереса», исключив минимальный риск травмы матки и плода. Чувствительность, специфичность и точность данной методики составили 79,3, 98,8 и 93,6% соответственно.

Как видно из полученных нами данных, молекулярно-биологические маркеры являются важным дополнением в дооперационной дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ у беременных, а тонкоигольная биопсия допустима в отдельных, сложных в диагностическом плане наблюдений.

Анализируя информативность срочных гистологических заключений, надо отметить, что для патоморфолога зачастую возникали трудности оценки характера процесса в присутствии беременности. В подобных ситуациях следует использовать методику логистической регрессии и разработанные нами решающие правила.

Модель показала (рис. 1) высокие диагностические результаты, поэтому при отсутствии эксперта можно полагаться на результаты модели (вариант «эксперт согласен»). При наличии эксперта использовали сочетанный прогноз модели и эксперта. При согласии диагнозов – выбирали тактику, соответствующую этому диагнозу. При различии прогнозов модели и эксперта

принимали тактику, соответствующую наиболее тяжелому из прогнозируемых состояний.

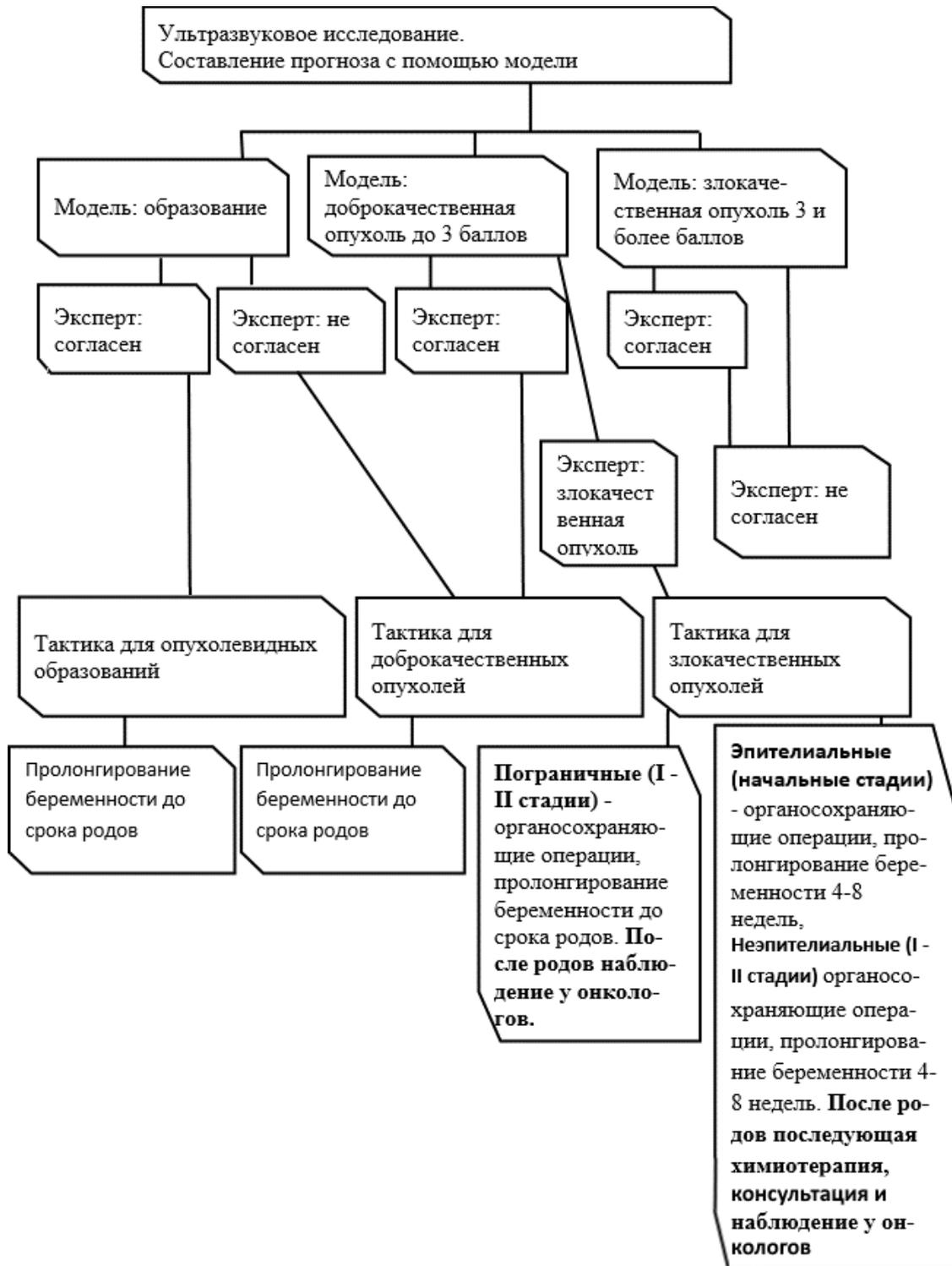


Рис. 1. Алгоритм принятия решений при определении врачебной тактики путем составления прогноза с помощью диагностических моделей.

Нами разрабатывалась методика рационального ведения беременности у пациенток с новообразованиями яичников, которая заключалась в пролонгировании беременности до максимально возможного срока и отсроченным хирургическим вмешательством, только при наличии признаков доброкачественности наблюдаемого процесса. При наличии экстренных хирургических показаний или подозрении на злокачественный процесс оперативное лечение проводилось в любые сроки беременности. В каждом наблюдении тактические решения принимались индивидуально, определяющим основанием для проведения хирургического лечения являлось заключение медицинского консилиума с участием акушеров-гинекологов, онкологов, неонатологов, психологов и родственников больной.

Возможности консервативной тактики или динамического наблюдения пациенток с новообразованиями яичников позволяли избежать неоправданного оперативного вмешательства во время беременности, связанного с риском осложнений и стрессом для будущей матери.

При принятии решения медицинский консилиум учитывал диагноз, сформулированный на основе отработанного нами принципа обследования беременных с опухолями яичников.

Ведение 221 беременной с доброкачественными образованиями и опухолями яичников в соответствии с предложенным нами алгоритмом состояло в развитии идеи расширения показаний в отношении пролонгирования беременности до максимально возможного срока, вплоть до доношенной беременности. Показания к хирургическому лечению были максимально сужены (экстренные акушерские или хирургические показания). Следует отметить, что в I группе у пациенток с ДОЯ во время беременности хирургическое лечение было проведено в 42 наблюдениях, во II группе после оперативного родоразрешения в сроках гестации, превышающих 26 недель, – в 60 наблюдениях и после родов – в 119 наблюдениях.

В связи с вышеизложенным, наибольшее внимание в проведенном исследовании было уделено выполнению хирургических вмешательств во

время беременности (I группа). Отсутствие urgentных показаний для хирургического лечения и чётких критериев наличия злокачественного процесса при ОЯ в I триместре являлось показанием к пролонгированию беременности и отсроченным хирургическим вмешательствам. В I группе были прооперированы 42 пациентки с ДОЯ/ООЯ. При этом в экстренном порядке были выполнены около 20% операций, остальные вмешательства были плановыми. Более половины хирургических вмешательств выполнялись в I и начале II триместра беременности, в III триместре – около 9%. Более 60% хирургических вмешательств в данной группе были выполнены лапароскопическим доступом. Все хирургические вмешательства выполнялись с максимальным сохранением ткани яичника, чаще всего в объёме резекции одного или двух яичников. Увеличение объёма операции (одно-, двусторонняя аднексэктомия) было обусловлено большими размерами опухолей, билатеральным поражением яичников, наличием спаечного процесса.

Во II группе (оперированные одномоментно с кесаревым сечением) при наличии ДОЯ/ООЯ в 78,9% наблюдений оперативное лечение выполнялось по хирургическим и акушерским показаниям.

Надо признать, что в таком сложном вопросе, как дифференциальная диагностика опухолей яичников на фоне беременности необоснованному лечению из 221 наблюдаемых подвергнуто всего 18 пациенток, т. е. менее 10%. Рецидивов не было.

Отдельному анализу подвергнуты истории болезни **73 беременных с пограничными и злокачественными опухолями**. Были сформированы группы по гистологическим типам: эпителиальные – серозные, муцинозные, эндометриодные и светлоклеточные (пограничные и злокачественные), герминогенные (дисгерминомы, незрелые тератомы и смешанная герминогенная опухоль) и опухоль стромы полового тяжа (андробластома). Стадирование осуществлялось согласно классификации TNM/FIGO. У большинства больных выполнялась срединная лапаротомия с обходом пупка слева. В каждом конкретном наблюдении был применён либо

органосберегающий, либо радикальный подход к хирургическому лечению в зависимости от возраста больной, реализованности репродуктивного потенциала и распространенности опухолевого процесса. В I группе было выполнено 57 хирургических вмешательств в связи с выявлением ПОЯ/ЗОЯ у беременных. При этом до 16 недель гестации проведено 24,5% операций, до 24 недель - 73,6% и после 24 недель 1,7% соответственно. Во II группе (кесарево сечение и операция на придатках) хирургическое лечение получили более 20% беременных с ПОЯ/ЗОЯ. Первичное хирургическое лечение в органосохраняющем объеме (аднексэктомия, биопсия контрлатерального яичника, оментэктомия в сочетании с проведением хирургического стадирования) выполнено в 94,5% (69 наблюдений), полные циторедуктивные операции (пангистерэктомия, субтотальное удаление большого сальника с проведением процедур хирургического стадирования) – в 5,5% (4 наблюдения). При муцинозном типе опухолей проводилась дополнительная операция – аппендэктомия в 19 наблюдениях. Следует отметить, что неоптимальную циторедукцию (удаление опухолевого массива, не влекущего за собой угрозу прерывания беременности) выполняли в связи с категорическим настроением пациенток на пролонгирование текущей беременности. Полную циторедукцию выполняли после родоразрешения путем операции кесарева сечения.

ПОЯ были выявлены у 22 пациенток с преобладанием в морфологической структуре серозного гистотипа в 19 наблюдениях и с поражением одного яичника (IA стадия) – 72,8%. Двустороннее поражение яичников выявлялось при серозном варианте в двух наблюдениях. Макрометастазы ПОЯ не были выявлены ни в одном наблюдении. На первом этапе 20 пациенткам с ПОЯ было выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство с сохранением матки и части здорового яичника. В остальных наблюдениях проводилась двухсторонняя аднексэктомия (IV стадия). Повторные операции с целью рестадирования выполнялись после операции кесарева сечения при двустороннем поражении яичников, наличии разрастаний по наружной капсуле и при больших размерах опухоли. Рецидивы ПОЯ возникли у 9% пациенток.

Отдалённые результаты лечения прослежены у 77,2% (17 из 22 больных) в течение 3–10 лет. Выбыли из-под наблюдения 5 женщин. Общая 5-летняя выживаемость составила 100%.

Рак яичников диагностирован у 45 беременных. Серозный гистотип злокачественных эпителиальных опухолей выявлен у 20 пациенток, муцинозный – у 18. Остальные морфологические формы встречались реже, эндометриодная и светлоклеточная карциномы выявлены у 7 наблюдаемых. В структуре больных РЯ преобладали беременные с IA стадией опухолевого процесса – 60% (27 пациенток). Распространенные стадии РЯ, выше IIА стадии, обнаружены в 6 наблюдениях (13,2%). Билатеральное поражение яичников выявлено в 15,6%. В 22% выявлены безасцитные формы РЯ. По степени дифференцировки преобладали высокодифференцированные опухоли (G1) – 80% (36 из 45 наблюдений).

На первом этапе при высокодифференцированных карциномах яичников I–II стадии у молодых пациенток, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, выполнялись операции в объёме односторонней аднексэктомии с резекцией второго яичника, резекции/удаления большого сальника с тщательной ревизией органов брюшной полости и малого таза. Одновременно производили забор смывов/асцитической жидкости, мультифокальную биопсию брюшины, полную или выборочную тазовую и парааортальную лимфаденэктомию (n=35). Стандартный объём оперативного вмешательства при распространенных формах РЯ выполнили в 6,6% (3 из 45 наблюдений), при наличии низкодифференцированных серозных карцином.

Из-за невозможности адекватного стадирования на поздних сроках беременности повторное хирургическое лечение с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике выполнялось после оперативного родоразрешения путём операции кесарева сечения в объёме стандартной циторедуктивной операции. Только хирургический метод лечения был использован у 20 пациенток. В большинстве наблюдений проводилось комбинированное лечение в объёме оперативного лечения и химиотерапии.

Послеоперационная ХТ при «ранних стадиях» РЯ проведена у 13,3% пациенток с промежуточным и высоким риском развития рецидивов после органосохраняющих операций. После стандартных циторедуктивных операций химиотерапией дополнено лечение 42,2% больных. Лечение состояло из 4-6 курсов адъювантной платиносодержащей ХТ (IA и IB стадии карцином высокой степени злокачественности или светлоклеточного гистологического типа). Шесть курсов платиносодержащей ХТ получили пациентки с распространенностью опухолевого процесса, превышающего IC стадию.

За время наблюдения от 1 года до 10 лет у пациенток, получивших лечение по поводу РЯ, рецидивы были выявлены в 22,2% наблюдений. От прогрессирования РЯ погибли 7 больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 85,6%.

Неэпителиальные ЗОЯ были выявлены у 6 беременных. В морфологической структуре этих опухолей преобладали герминогенные типы (5 наблюдений). Опухоль стромы полового тяжа выявлена у одной беременной. Функционально-щадящий объём хирургического лечения выполнен пациенткам с дисгерминомой и незрелой тератомой (стадия IA). Две из этих больных перенесли одностороннюю аднексэктомию с биопсией второго яичника, резекцию большого сальника, ревизию забрюшинных лимфатических узлов с биопсией брюшины и взятием смывов из полости малого таза во время беременности, у двух других данный объём операции был выполнен одновременно с кесаревым сечением. Пангистерэктомия с резекцией большого сальника выполнена пациентке со смешанной герминогенной опухолью IIIС стадии. Пациентке с андробластомой (стадия IIА) повторные процедуры стадирования выполнялись после родоразрешения путём операции кесарева сечения.

Четыре курса ХТ по схеме ВЕР проведены пациенткам с незрелыми тератомами (IA стадии G2) и пациентке с преобладанием клеток опухоли желточного мешка IIIС стадии. От рецидива заболевания погибла 1 больная со

смешанной герминогенной опухолью (ШС стадии). Общая 5-летняя выживаемость составила 83,4%.

Таким образом, использование разработанного алгоритма лечения больных РЯ во время беременности показало, что на определение врачебной тактики влияют следующие факторы: 1) стадия (FIGO/TNM); 2) размер опухоли; 3) гистологический тип опухоли; 4) степень дифференцировки; 5) срок беременности на момент установления диагноза; 6) пожелание пациентки в отношении пролонгирования беременности.

После родоразрешения все больные консультированы онкологом для выработки индивидуального плана лечения.

Таблица 5 – Исходы родов в I группе наблюдений

Показатель	Прооперированные во время беременности – I группа (n=99)							
	Лапароскопия (n=35)				Лапаротомия (n=64)			
	До 16 нед. (n=21)		После 16 нед. (n=14)		До 16 нед. (n=19)		После 16 нед. (n=45)	
	ООЯ + ДОЯ (n=18)	ПОЯ + ЗОЯ (n=3)	ООЯ + ДОЯ (n=8)	ПОЯ + ЗОЯ (n=6)	ООЯ + ДОЯ (n=8)	ПОЯ + ЗОЯ (n=11)	ООЯ + ДОЯ (n=8)	ПОЯ + ЗОЯ (n=37)
Кесарево сечение	3	1	1	1	1	4	-	18
Преждевременные роды	1	-	-	1	-	3	1	8
Аntenатальная гибель	1	1	-	-	-	-	1	-
Выкидыш	2	1	-	-	-	3	-	-
Гипоксия плода	2	-	-	1	-	-	-	-
Гипотрофия плода	-	1	-	-	-	-	-	-
Итого осложнений	6	3	0	2	0	6	2	8
% осл	33%	100%	0%	33%	0%	55%	25%	22%
			-100%	-67%			+25%	-33%
Летальные осложнения	3	2	0	0	0	3	1	0
% летальных осложнений	16%	67%	0%	0%	0%	29%	12%	0%
			-	-			*	-

Проведенное исследование показало, что риск перинатальных потерь при оперативных вмешательствах по поводу новообразований яичников во время беременности оказался выше, чем в популяции. Оперативные вмешательства в I триместре беременности, проведенные даже по жизненным показаниям, приводили к выкидышам в 3–4 раза чаще, чем такие же вмешательства,

проведенные во II и начале III триместра беременности (независимо от оперативного доступа). Не было различий (табл.5) между результатами исходов родов и у пациенток, получавших хирургическое лечение из-за наличия ДОЯ и ЗОЯ.

В I группе самопроизвольными родами завершились более 80% беременностей с ДОЯ/ООЯ, около 15% беременных - родоразрешены путем операции кесарева сечения в связи с наличием акушерских показаний. Закончились выкидышами 4,7% беременностей, осложненных перекрутом придатков при наличии кист желтого тела (деторсия и резекция яичника). Частота преждевременных родов составила около 5%. В 2 наблюдениях произошла антенатальная гибель плода в сроке 25 и 27 недель беременности.

Результаты лечения пациенток с ПОЯ были следующие: 2 беременности закончились выкидышами, 45,5% пациенток родили в срок через естественные родовые пути, в 27,3% наблюдений пациентки родоразрешены раньше срока путем операции кесарева сечения в связи с наличием акушерских показаний, в 18,2% случаях повторные операции проведены с целью рестадирования. У пациенток с ПОЯ после проведенного оперативного вмешательства через 2–5 лет наступило 9 беременностей, 4 из которых закончились родами с благоприятным исходом. В 3 наблюдениях беременности закончились самопроизвольным абортom.

Из 45 беременных с верифицированным РЯ в 4,4% наблюдений проводилось прерывание беременности в сроки 12–13 недель с проведением циторедуктивной операции (стадия IIIС/N1M0). На ранних сроках беременности одна пациентка (стадия IIIВ) отказалась от полной циторедукции, в этом случае операция экстирпация матки с придатками и удаление сальника была произведена после кесарева сечения в 32–33 недели. У 35,5% (16 из 45 наблюдений) пациенток во время беременности выполнены неоптимальные циторедуктивные операции. Впоследствии им произведено кесарево сечение в сроки 28–36 недель беременности с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике. 15,5% беременностей завершились

оперативными родами путем операции кесарева сечения по акушерским показаниям. Самопроизвольными родами завершились 42,2%. Родились живыми 96% новорожденных (43 из 45 наблюдений), из них 5 – в состоянии легкой гипоксии, 4 – с гипотрофией I–II степени.

Столь подробная характеристика материала объясняется необходимостью иллюстрации разнообразия клинических вариантов и их исходов, что, с одной стороны свидетельствует о необходимости тщательной диагностики, с другой, отсутствия стандартов в принятии решений.

При перекрестном сравнении приведенных результатов с исходами родов и морфологическими исследованиями была доказана целесообразность и полезность разработанной методики лечения беременных с ДОЯ и ЗОЯ. Так, при проведении прогнозирования характера образований предложенным способом и проведения хирургического лечения в I и II–III триместрах беременности оказалось 191 больных (ошибка составила 10%). Без использования моделей и решающих правил при диагностике характера образований и проведения хирургического лечения в I и II–III триместрах беременности оказалось бы 264 пациентки (ошибка составила 31%). Таким образом, нам удалось снизить число осложнений: выкидышей – на 50%, антенатальной гибели – на 44%, гипоксии плода – на 25%, гипотрофии – на 28%, числа преждевременных родов – на 41%.

На основании изложенного, беременных с новообразованиями яичников важно начинать обследовать в учреждениях 2 и 3 уровня. При этом предпочтительными при таком обследовании будут методы лучевой диагностики на уровне доказательной медицины (логрегрессионные модели и решающие правила), не использующие субъективную оценку получаемых критериев. В настоящее время все методы лечения новообразований яичников обладают эмбриотоксическим, тератогенным действием, вызывают фетопатии. Единственным способом снижения перинатальной и ранней детской заболеваемости является пролонгирование беременности (при наличии условий). Материнские риски должны быть тщательно взвешены и не входить в

конфликт возможных эмбриональных преимуществ при пролонгировании беременности, поскольку риск фатального ухудшения материнского состояния здоровья достаточно высок при ПОЯ и ЗОЯ.

Проведенные исследования позволили определить оптимальную маршрутизацию и сформировать алгоритм обследования и лечения беременных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников (рис. 2).



Рис. 2. Маршрутизация и алгоритм обследования и лечения беременных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Подводя итог, следует отметить, что полученные результаты позволили оптимизировать врачебную тактику при сочетании беременности с ОЯ за счет

более точной дифференциальной диагностики с пролонгированием беременности до максимально возможного срока. При ее определении необходимо учитывать: 1) морфологическую принадлежность ООЯ/ОЯ, распространенность опухолевого процесса при ПОЯ/ЗОЯ; 2) величину и анатомическое расположение; 3) срок беременности; 4) наличие urgentных показаний (подозрения на перекрут, разрыв стенки опухоли, наличие внутрибрюшного кровотечения); 5) сывороточные уровни молекулярно-биологических факторов; 6) результаты пункционной биопсии; 7) решение самой пациентки о пролонгировании текущей беременности и сохранении фертильности при получении полной информации о прогнозе для материнского и детского организма.

ВЫВОДЫ

1. Эхография в сочетании с доплеровскими методиками (двухмерный В-режим, цветное и энергетическое доплеровское картирование, спектральная доплерография) позволяет у беременных дифференцировать различные ОЯ на основании следующих критериев: при диагностике ООЯ наиболее значимыми эхографическими признаками являются – размер образования, количество камер, толщина стенки, наличие неповрежденной ткани яичника, значения индекса резистентности (RI); при ДОЯ – визуализация ткани яичника, эхоструктура (кистозная, смешанная с преобладанием солидного или кистозного компонента, солидная), количество камер, величина неизменной ткани яичника; к ассоциированным с малигнизацией признакам (ПОЯ/ЗОЯ) относятся – отсутствие или минимальное количество ткани яичника, доплерометрические показатели: индекс резистентности, пульсационный индекс и скоростной показатель артериального кровотока (RI, PI, MCC), расположение зон внутриопухолевой неоваскуляризации.
2. Трехмерная эхография в сочетании с доплерографией (3D ангиография) при раке яичников в сочетании с беременностью позволяет

дифференцировать 4 типа строения опухоли: I тип – кистозный (8,9%): основной кровоток по периферии капсулы с единичными радиальными сосудистыми стволами, соответствующий внутрикистозным перегородкам; II тип – кистозно-солидный с преобладанием кистозного компонента (33,3%): основной кровоток по периферии с наличием зон неоваскуляризации в солидном компоненте; III тип – кистозно-солидный с преобладанием солидного компонента (31,1%); IV тип – солидный (26,7%): с резко усиленным и дезорганизованным типом кровотока в центре и по периферии опухоли при III–IV типе. При спектральной доплерометрии отмечается увеличение скоростных показателей артериального кровотока и снижение значений индекса периферического сопротивления от периферии к центру опухоли.

3. Метод бинарной логистической регрессии позволяет быстро и эффективно рассчитывать вероятности отнесения наблюдений к исследуемым нозологическим группам, отбирать наиболее значимые из списка параметры, составлять таблицы коэффициентов с учетом их значимости, получать точный прогноз.
4. Разработанная модель для диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников у беременных демонстрирует чувствительность 97%, специфичность 96%. Дискретная балльная модель для классификации новообразований и опухолей яичников демонстрирует чувствительность 97% и специфичность 95%.
5. Разработанная модель для диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников демонстрирует чувствительность 100% и специфичность 92,3% при суммарной точности модели 92,8%.
6. Результаты, полученные с помощью логрессионных моделей, коррелируют с параметрами тонкоигольной пункционной биопсии при злокачественных неоплазиях яичников у беременных, позволяют с высокой диагностической точностью (специфичность 98,8%,

чувствительность 79,3%) проводить морфологическую верификацию опухолей яичников.

7. У всех беременных со злокачественными опухолями яичников отмечено повышение в сыворотке крови уровня молекулярно-биологических факторов, превышающего пороговые значения: для sFas – 300 нг/мл, для VEGF – 500 пг/мл, для ИЛ-6 – 8,1 пг/мл, для СА-125 – 300 ЕД/мл. Эти данные согласуются с параметрами ультразвуковой диагностики и свидетельствуют о наличии злокачественного фенотипа опухоли.
8. Сравнение результатов лапароскопических и лапаротомических хирургических вмешательств показало, что ни одно из них не имеет существенного преимущества.
9. Хирургические вмешательства в I триместре беременности по поводу образований и опухолей яичников, проведенные даже по жизненным показаниям, приводили к выкидышам в 4 раза чаще, чем такие же вмешательства, проведенные во II и начале III триместра беременности.
10. Принятие решений в отношении акушерской и хирургической тактики при сочетании опухоли яичников и беременности должно опираться на 3 основных фактора: 1) критерии срока гестации (до или после 16 недель беременности); 2) экстренность хирургической части проблемы; 3) вариант опухоли яичников (рассчитанный с учетом логрессионных моделей).
11. При сочетании беременности с пограничными опухолями яичников в 94,5% наблюдений удалось пролонгировать беременность после применения органосохраняющего хирургического подхода с последующим рождением здоровых детей. Общая 5-летняя выживаемость составила 100%.
12. При наблюдении в сроки от 3 до 12 лет общая выживаемость больных со злокачественными новообразованиями яичников составила 85,6%. Восемь пациенток погибли в результате прогрессирования заболевания, имея гистологически неблагоприятные варианты злокачественных опухолей яичников (серозный, муцинозный и светлоклеточный рак, смешанная

герминогенная опухоль). В последующем репродуктивная функция сохранена у 13 больных (17,8%), 11,2% пациенток имели повторные беременности, завершившиеся родами.

13. При РЯ выше I стадии и неэпителиальных опухолях выше II стадии выполнение органосберегающих объёмов операций и пролонгирование беременности опасно для матери, является неэффективным.
14. Совокупность разработанных технологий позволяет значительно уменьшить неблагоприятные акушерские исходы (выкидыши – на 50%, антенатальную гибель – на 44%, преждевременные роды – на 41%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении комплексного ультразвукового обследования у беременных с ОЯ необходимо определять размер образований яичников, моно- или билатеральность поражения, эхоструктуру, количество камер, эхогенность, толщину стенки образования и ее наружные и внутренние контуры, величину неизменной ткани яичника, локализацию зон неоваскуляризации и количественные показатели внутриопухолевой гемодинамики – индекс резистентности (RI) и пульсационный индекс (PI), максимальную систолическую скорость артериального кровотока. На основании кодирования и перевода полученных результатов в цифровые значения возможно анализировать степень выраженности этих признаков на основании подсчёта баллов – доказательной медицины.
2. Определять характер новообразований яичников у беременных необходимо с использованием модели для диагностики злокачественных и пограничных опухолей или «решающего правила» для дифференциальной диагностики. При дооперационном уточнении (доброкачественный или злокачественный процесс) выявленной ОЯ целесообразно оценивать уровни СА-125, VEGF, ИЛ-6, sFas в сыворотке крови и, в сложных клинических ситуациях, результаты тонкоигольной пункционной биопсии.

3. При опухолевидных образованиях и доброкачественных опухолях яичников и отсутствии хирургических показаний оперативное лечение рекомендуется проводить после родов.
4. При начальных (I–II) стадиях пограничных опухолей яичников показано хирургическое лечение в органосохраняющем объёме, пролонгирование беременности до доношенного срока с последующим наблюдением у онкологов.
5. При раке яичников I стадии допустимо органосохраняющее хирургическое лечение, пролонгирование беременности в течение 4–8 недель с последующей химиотерапией и наблюдением у онкологов.
6. При неэпителиальных злокачественных опухолях яичников I–II стадии возможно выполнение органосохраняющих оперативных вмешательств, пролонгирование беременности в течение 4–8 недель, затем химиотерапия и наблюдение у онкологов.
7. При распространенных стадиях злокачественных опухолей органосохраняющие хирургические технологии неэффективны, приводят к рецидивированию, опасны для здоровья матери, необходима реализация радикального хирургического подхода к лечению данной категории больных с последующей химиотерапией, несмотря на гестационный возраст плода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патент 2360809 Российская Федерация, МПК А61В 10/00, А61В 5/00. Способ дифференциальной диагностики риска развития опухолеподобных образований и опухолей яичников [Текст] / Соломатина А. А., Шабрина О. В., Клименко П. А., Магнитская Н. А., Братчикова О. В., Герасимова А. А., Сафронова Д. А (RU) – №20081151150/14; заявл. 22.04.08; опубл. 10.07.09, Бюл. №19. – 1 с.
2. Патент 2325118 Российская Федерация, МПК А61В 8/00, А61В 8/06. Способ дифференциальной диагностики опухолеподобных образований и

опухолей яичников у беременных [Текст] / Герасимова А. А., Гус А. И., Клименко П. А. (RU) – №2007120740/14; заявл. 05.06.07; опубл. 27.05.08, Бюл. №15. – 1 с.

3. Герасимова А. А., Гус А. И., Клименко П. А. Способ дифференциальной диагностики опухолеподобных образований и опухолей яичников у беременных / Свидетельство об официальной регистрации Программа ЭВМ, рег. № 2007613723 от 31.08.2007. – М.: Роспатент, 2007.
4. Герасимова А. А., Гус А. И., Клименко П. А. Способ дифференциальной диагностики опухолеподобных образований и опухолей яичников у беременных // Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам «Программы для ЭВМ базы данных топологии интегральных микросхем». – ФГУ ФИПС. – Москва, 2007. – №4 (61) (ч. 2). – С. 209.
5. Клименко П. А., Соломатина А. А., Магницкая Н. А., Герасимова А. А. Диагностика и лечение беременных с образованиями яичников высокой и низкой степени злокачественности // Проблемы репродукции. – 2009. – Спец. вып. – С. 321–322.
6. Магницкая Н. А., Герасимова А. А., Клименко П. А. Исходы беременности после хирургического вмешательства по поводу новообразований яичников // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – №1. – С. 43.
7. Герасимова А. А., Магницкая Н. А., Степанов К. И., Швырев С. Л., Гус А. И., Клименко П. А. Ультразвуковая диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10. – №5. – С. 31–36.
8. Магницкая Н. А., Соломатина А. А., Герасимова А. А., Клименко П. А. Яичниковые образования во время беременности // Материалы 9-го всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2007. – С. 147–148.
9. Герасимова А. А., Магницкая Н. А., Швырев С. Л., Гус А. И., Клименко П. А. Возможности статистической обработки данных в ультразвуковой

диагностике опухолевидных образований и опухолей яичников у беременных // Материалы 1 Международного Конгресса по перинатальной медицине. – Москва, 2011. – С. 69.

10. Герасимова А. А., Швырев С. Л., Степанов К. И., Гус А. И., Клименко П. А. Дифференциальная диагностика доброкачественных, пограничных и злокачественных образований яичников у беременных с помощью логистических регрессионных моделей // Акушерство и гинекология. – 2012. – №2. – С. 50–56.
11. Герасимова А. А., Швырев С. Л., Соломатина А. А., Гус А. И., Клименко П. А. Способ выявления характера яичниковых образований // Онкология. – 2013. – №1. – С. 34–40.
12. Герасимова А. А., Швырев С. Л., Шевченко Ю. В., Гус А. И., Клименко П. А. Характеристика ультразвуковых критериев образований придатков матки у беременных // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2013. – №1. – С. 35–41.
13. Герасимова А. А., Швырев С. Л., Шевченко Ю. В., Иванов И.С., Гус А. И., Клименко П.А. Оценка значимости математических моделей в прогнозировании доброкачественных опухолей и опухолевидных образований у беременных женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13. – №6. – С. 25–30.
14. Герасимова А. А., Курцер М. А., Соломатина А. А., Иванова Н. В., Клименко П. А. Клиническое значение дифференциации образований яичников у беременных: исходы беременности // Лечебное дело. – 2017. – №2. – С. 42–54.
15. Герасимова А. А., Курцер М. А., Клименко П. А. Хирургическая тактика при лечении беременных с опухолевидными образованиями и опухолями яичников. Методология принятия решений // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – №4. – С. 39–45.
16. Манухин И. Б., Ашрафян Л. А., Курцер М. А., Герасимова А. А., Клименко П. А. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных

образований яичников у беременных // Онкогинекология. – 2017. – №3. – С. 12–20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДОЯ	– доброкачественные опухоли яичников
ЗОЯ	– злокачественные опухоли яичников
ИЛ-6	– интерлейкин-6
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОЯ	– опухоли яичников
ООЯ	– опухолевидные образования яичников
ПОЯ	– пограничные опухоли яичников
РЯ	– рак яичников
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХТ	– химиотерапия
СА-125	– cancer antigen 125, раковый антиген 125
FIGO	– International federation of gynecology and obstetrics, Международная федерация акушеров и гинекологов
ИОТА	– International ovarian tumor analysis group, Международная группа по анализу опухолей яичников
PI	– pulsatility index, пульсационный индекс
RI	– resistance index, индекс резистентности
RMI	– risk of malignancy index, индекс риска малигнизации
ROMA	– risk of ovarian malignancy algorithm, алгоритм определения риска злокачественного процесса
sFas	– soluble first apoptosis signal, опухолевый антиген
TNM	– tumor, nodus and metastasis, классификация стадий злокачественных новообразований
VEGF	– vascular endothelial growth factor, проангиогенный фактор, участвующий в пролиферации опухолевых клеток