

ФГБОУ ВО «РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
ФГБУ «РОССИЙСКИЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Герасимова Анастасия Альлеровна

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

14.01.12 - Онкология

14.01.01 - Акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Научные консультанты:

Д.м.н., проф. **Клименко Петр Афанасьевич**
академик РАН, проф. **Ашрафян Левон Андреевич**

Москва – 2019

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Частота, современная диагностика и лечение различных опухолей яичников у беременных (обзор литературы).....	17
1.1 Частота опухолевидных образований и опухолей яичников.....	17
1.2 Осложнения, связанные с опухолями яичников у беременных.....	21
1.3 Лучевая диагностика новообразований яичников у беременных.....	22
1.4 Ультразвуковая диагностика.....	23
1.5 МРТ и КТ диагностика.....	38
1.6 Пункционная биопсия.....	41
1.7 Онкомаркеры.....	42
1.8 Лечебная тактика у беременных с опухолями яичников.....	47
Глава 2. Материалы и методы исследования	56
2.1 Характеристика клинического материала.....	61
2.2 Методология и методы исследования.....	70
Глава 3. Современные возможности ультразвуковой диагностики различных опухолей яичников у беременных	84
3.1 Семиотика новообразований яичников у беременных.....	85
3.2 Дифференциально-диагностические данные сонографии при сочетании образований яичников и беременности.....	110
Глава 4. Дифференциальная диагностика новообразований яичников у беременных с помощью логрессионных моделей	123
4.1. Модель для диагностики пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных.....	124
4.2. Модель для диагностики доброкачественных опухолей яичников у беременных.....	128
4.3. Оценка значимости математических моделей в прогнозировании доброкачественных опухолей яичников у беременных.....	138

Глава 5. Молекулярно-биологические факторы в дифференциальной диагностике опухолей яичников у беременных.....	147
Глава 6. Значение результатов диагностики при опухолях яичников в выборе лечебной тактики у беременных с целью снижения акушерских осложнений.....	157
6.1. Особенности ведения беременности в зависимости от результатов ультразвукового, цитологического, гистологического исследований и молекулярно-биологических факторов у пациенток с новообразованиями яичников.....	163
6.2. Клинические результаты разработанного алгоритма ведения беременных с различными неоплазиями яичников.....	165
6.2.1. Результаты хирургического лечения беременных с доброкачественными опухолями яичников.....	165
6.2.2. Результаты хирургического лечения беременных с пограничными и злокачественными опухолями яичников.....	168
6.3. Исходы родов у беременных с новообразованиями яичников.....	178
Заключение.....	184
Выводы.....	205
Практические рекомендации.....	208
Приложение.....	210
Список литературы.....	222

Список сокращений

АФП	– альфа-фетопротеин
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Г	– гематоксилин
ДОЯ	– доброкачественные опухоли яичников
ЗОЯ	– злокачественные опухоли яичников
ИЛ-6	– интерлейкин-6
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
Лс	– лапароскопия
Лт	– лапаротомия
МВС	– максимальная венозная скорость
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСС	– максимальная систолическая скорость
ОЯ	– опухоли яичников
ООЯ	– опухолевидные образования яичников
ПОЯ	– пограничные опухоли яичников
РЯ	– рак яичников
ТПБ	– тонкоигольная пункционная биопсия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ХТ	– химиотерапия
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
Э	– эозин
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
AUC	– area under ROC-curve, площадь под ROC-кривой
ESMO	– European society for medical oncology, Европейское общество медицинской онкологии
FDA	– food and drug administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
FIGO	– International federation of gynecology and obstetrics, Международная

федерация акушеров и гинекологов

- HE4 – human epididymis protein, человеческий эпидидимальный протеин 4
- IARC – International agency for research on cancer, Международное агентство по изучению рака
- IOTA – International ovarian tumor analysis group, Международная группа по анализу опухолей яичников
- OVA1 – ovarian cancer test, тест рака яичников
- PI – pulsatility index, пульсационный индекс
- RI – resistance index, индекс резистентности
- ROC – Receiver operating characteristic curve, кривая ошибок
- 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
- Vsmax – максимальная систолическая скорость

Введение

Актуальность работы.

Ранняя дифференциальная диагностика опухолей яичников (ОЯ) у беременных в настоящее время остается одной из нерешенных проблем акушерства. По данным ряда исследователей [30, 168, 194, 259, 269, 270, 328, 330], 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. В последние годы рак яичника (РЯ) стал занимать второе место по смертности и является самой неблагоприятной локализацией злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, а летальность в течение первого года с момента установления диагноза составляет 55,3% [35, 52, 93]. 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. Пристальное внимание акушеров-гинекологов за беременными старшего возраста и онкологическая настороженность способствуют диагностированию рака [35, 48, 142]. Большинство ЗОЯ во время беременности выявляются на ранних стадиях, однако III стадия РЯ определяется у 20% беременных [168, 194, 216, 330].

Своевременное и точное определение характера ОЯ имеет важное практическое значение. В настоящее время эта проблема с разной эффективностью решается с помощью комплексного ультразвукового исследования (УЗИ). Кроме УЗИ, ценными диагностическими методами являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако, по мнению Урманчевой А. Ф. и соавт. [170], рентгенография и КТ должны быть исключены из обследования беременной как методы, несущие ионизирующую радиацию. При использовании КТ мать и плод облучаются в дозе, по крайней мере, 0,02–0,04 зиверта за одно исследование [238]. Из-за опасения тератогенного влияния магнитных полей в период органогенеза МРТ используют со II триместра беременности без применения контрастных веществ, поскольку контрастные вещества на основе гадолиния проникают через плаценту и экскретируются почками плода в амниотическую жид-

кость, где подвергаются диссоциации и становятся токсичными [168, 214, 238; 264, 300, 308].

Особенно трудны у беременных как дифференциальная диагностика ООЯ/ОЯ, так и выбор решений при определении врачебной тактики. По многим данным [14, 30, 49, 50, 122, 186, 217, 238, 259, 264, 276, 327], наиболее частыми осложнениями при беременности, ассоциированной с новообразованиями яичников, являются: угроза прерывания беременности (30–75%), перекрут ножки опухоли (6–9%), разрыв капсулы образования (12–14,7%), обструкция родовых путей опухолью (14–21%), риск малигнизации опухоли (0,8–1,6%). Кроме того, 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 [30, 112, 142, 217].

Существуют три стратегических направления в лечении ЗОЯ у беременных: 1) прерывание беременности и полноценное лечение новообразования; 2) пролонгирование беременности до максимально возможного срока и рождение ребенка, возможно более раннее родоразрешение, которое не идеально для плода, но вполне безопасно при сегодняшнем уровне медицины; 3) лечение онкологического заболевания во время беременности по возможности с минимальным риском для плода.

Неоднозначно мнение исследователей и в отношении химиотерапии (ХТ). Проведение химиотерапии в I триместре беременности противопоказано, так как риск развития врожденных пороков плода возрастает на 25%. По некоторым данным [111, 227], химиотерапия чаще, чем в целом в популяции, приводит к задержке внутриутробного развития и миелосупрессии. Плацента является барьером для таксанов, однако препараты платины проникают через нее. ХТ влияет на головной и спинной мозг плода, являющийся уязвимым в течение всей беременности, а проблемы со стороны центральной нервной системы могут проявиться и после родов [112]. Наличие скудной информации о нейротоксичности и возмож-

ность отсроченных поведенческих и эмоциональных последствий проведения ХТ диктуют необходимость дальнейшего изучения и проспективного исследования, так как состояние здоровья матерей во время органогенеза и развития плода, возможно, также влияет на поведение и развитие ребенка [187].

Как видно из изложенного, рост показателей заболеваемости РЯ и более старший возраст беременных женщин диктуют необходимость поиска и совершенствования методов раннего выявления злокачественных новообразований. До настоящего времени продолжается поиск надежных технологий дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных на этапе предоперационного обследования с целью выработки надежной рациональной врачебной тактики.

В современных диагностических моделях в затруднительных ситуациях могут быть использованы различные балльные системы и логистический регрессионный анализ [39, 40, 52, 80, 140]. 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). 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 (индекс ROMA, индекс риска злокачественности (RMI), программный продукт ЮТА). У беременных таких исследований в доступной литературе нами не обнаружено.

Выбор лечения при наличии ЗОЯ при пролонгировании беременности требует накопления опыта и дальнейших исследований [80, 142].

Степень разработанности проблемы.

Результаты отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что точность определения объемных образований придатков матки с помощью УЗИ у небеременных до недавнего времени по отдельным медицинским учрежде-

ниям является невысокой и колеблется от 20–25% до 60–70% [75]. Определение характера опухолей яичников является одним из наиболее сложных аспектов применения ультразвука в гинекологии, несмотря на наличие некоторых достаточно характерных эхографических признаков отдельных морфологических типов. Задачей УЗИ является не определение гистологической принадлежности злокачественной опухоли, а заключение о наличии новообразования с высокой вероятностью малигнизации [39, 40, 91].

У беременных до настоящего времени еще ни одна клиника не располагает достаточным количеством клинического материала для получения подобных результатов. Самым распространенным методом дифференциальной диагностики характера образований яичников у беременных является УЗИ. Однако в силу присущей ему субъективности, а также высокой изменчивости морфологических данных в процессе беременности имеются ошибки при определении нозологических форм ООЯ/ОЯ у беременных. По мнению Капушевой Л. М. и соавт. [94] и Мартынова С. А. и соавт. (2014) [122], установление характера неоплазии яичника является сложной задачей у этой категории пациентов из-за ограничения глубины зондирования при трансвагинальном УЗИ и размеров матки, превышающих 12 недель гестации, расположения в областях, труднодоступных для четкой эхографической визуализации как трансвагинальным, так и трансабдоминальным доступом.

Довольно низкая точность диагностики образований придатков матки у беременных, с нашей точки зрения, обусловлена четырьмя основными причинами: 1) отсутствием четко разработанных критериев различных видов патологических процессов при существующем разнообразии ОЯ; 2) трудностями их дифференциации; 3) сложностью обследования беременных; 4) недостаточно высокой квалификацией врачей.

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 повреждений яичников является наиболее трудной, прини-

мая во внимание абсолютную схожесть некоторых этапов развития злокачественного процесса и беременности [178, 179]. Опухолевый антиген СА-125, по многим данным [30, 96, 193, 214, 228, 251], во время беременности не имеет диагностического значения, поскольку повышение его показателей сопровождается такие акушерские осложнения, как угроза прерывания беременности, преэклампсия и HELLP-синдром. Уровни таких маркеров, как бета-хорионический гонадотропин (ХГЧ) и альфа-фетопротеин (АФП), крайне переменчивы и в большей мере указывают на пренатальные повреждения плода, чем на патологию яичников у матери [214, 221, 264]. VEGF, sFas, ИЛ-6 у беременных с новообразованиями яичников до настоящего времени не изучены.

Решение данной проблемы осуществляется применением диагностических правил в составе медицинских информационных систем для консультативной помощи в принятии решений. 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 [ИОТА] group) ИОТА, позволяющий врачу классифицировать новообразование яичника как доброкачественное, злокачественное и неопределённое (сомнительное в отношении малигнизации) у небеременных пациенток [327]. Для оценки риска малигнизации в программе ИОТА при использовании УЗИ для дифференциальной диагностики характера опухолей яичников у небеременных показаны различные подходы, включающие в себя доказательную базу полезности логистических регрессий. Было выявлено, что моделирование полезно врачам средней квалификации для постановки и прогнозирования правильного диагноза. Представленный алгоритм способствовал повышению качества диагностики и назначению своевременного лечения.

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 определить оптимальную тактику ведения пациенток [30, 69, 103, 122]. Следствием ошибок при определении диагноза является выбор неверной тактики ведения и лечения беременных, что ухудшает исход беременности и родов.

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 ОЯ у беременных.

2. Разработать модели и решающие правила дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ у беременных с помощью методов статистического анализа.

3. Провести сравнительный анализ результатов ультразвуковой диагностики, цитологического и гистологического исследования после тонкоигольной пункционной биопсии ОЯ у беременных.

4. Определить диагностическую ценность молекулярно-биологических факторов (СА-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 ДОЯ и ЗОЯ в зависимости от гестационного возраста плода и характера опухолей яичников.

7. Уточнить возможность радикальных и органосохраняющих операций у беременных с ПОЯ и ЗОЯ в зависимости от характера и распространенности опухолевого процесса.

8. Доказать возможность, при отсутствии противопоказаний, пролонгирования беременности у пациенток с ДОЯ, ПОЯ и ЗОЯ 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 злокачественных опухолей яичников 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. 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 данных тонкоигольной пункционной биопсии (цитологическое и гистологическое исследование) позволяет с высокой точностью дифференцировать характер поражения яичников.

Показано, что у пациенток с начальными стадиями ПОЯ/ЗОЯ, пролонгирование беременности на 4-8 недель после первичного хирургического лечения в органосохраняющем объеме 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 опухолей яичников у беременных. Доказано, что при проведении УЗИ необходимо определять размер яичниковых образований, одно- или двухсторонность поражения, структуру, количество камер, эхогенность, толщину стенки образования и ее наружные и внутренние контуры, величину неизменной ткани яичника, локализацию сосудов и показатели доплерометрии – индекс резистентности (RI) и пульсационный индекс (PI), максимальную систолическую скорость (МСС). На основании кодирования и перевода полученных результатов в цифровые значения разработаны модели и решающие правила дифференциальной диагностики характера опухолей яичников.

Показана целесообразность определения характера поражения яичников у беременных с помощью моделей или решающего правила для дифференциальной диагностики. Обоснована необходимость на дооперационном этапе оценивать уровни СА-125, VEGF, ИЛ-6, sFas в сыворотке крови беременных и в исключительных наблюдениях результаты тонкоигольной пункционной биопсии при выявлении ОЯ.

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 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 объёме, 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 неэффективно, приводит к рецидивированию, опасно для здоровья матери, необходимо проводить радикальные объёмы 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 опухолей яичника 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 (ДЗМ) 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 и апробация диссертационного материала. 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 логрегрессионных 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 10 научных работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов

диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2 патента на изобретение, 1 программа для ЭВМ, 3 статьи в «Официальном бюллетене федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам», 2 работы в Материалах международных конгрессов «Проблемы репродукции» и «Перинатальной медицине».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.01 – «акушерство и гинекология» и 14.01.12 – «онкология». 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.

Глава 1. Частота, современная диагностика и лечение различных опухолей яичников у беременных (обзор литературы).

1.1 Частота ООЯ/ОЯ.

По разнообразию опухолей яичник занимает одно из первых мест среди других органов человека. Это обусловлено тем, что источниками опухолей в яичнике могут быть как минимум 6 его компонентов: покровный эпителий, продукты дифференцировки яйцевой клетки, гранулёзные клетки, интерстициальная железа (тека-ткань и хилусные клетки), эмбриональные остатки и постнатальные разрастания и гетеротопии [22, 64, 101, 127].

Дискуссия о взаимоотношениях эмбриональной и опухолевой клеток ведётся уже на протяжении более 100 лет. Наиболее полное представление об этой проблеме дал Глазунов М. Ф. [64], согласно которому, данная взаимосвязь заключается «...не в порочном характере источника опухоли, а в способности этого источника – половой/эмбриональной клетки – в патологических условиях расти, дифференцироваться в свойственных ей направлениях, подвергаясь или не подвергаясь малигнизации».

В клинической практике чаще всего применяется гистологическая классификация ВОЗ (2013) [127, 258], в соответствии с которой ОЯ подразделяются на опухолевидные образования (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 (Приложение 1).

На долю доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ) приходится 75–87% от всех истинных опухолей яичников [6, 7, 12, 15, 102]. Частота фолликулярных кист, по данным Зыкина Б. И. и соавт. [91], составляет 73%, кист желтого тела – 5%, параовариальных кист – 10%, эндометриоидных кист – 2–7% от всех кистозных образований. Зрелые тератомы встречаются в 25–26,3% от числа всех ДОЯ [147, 177].

Наиболее обширную группу представляют опухоли эпителиального происхождения, распространенность которых составляет 75–82,5%. [19, 20, 69, 100, 174]. В 1–2% случаев РЯ возникает на фоне эпителиальных доброкачественных опухолей. У 2/3 пациенток к моменту первичной диагностики уже регистрируется III–IV стадия заболевания с неблагоприятным прогнозом [63, 68, 73, 120, 132, 224].

Гладкостенные серозные цистаденомы составляют 40% всех ДОЯ, являясь самыми частыми новообразованиями у женщин в возрасте 30–50 лет [46, 135]. Папиллярная серозная цистаденома регистрируется в 7,8% от числа всех опухолей яичников и в 34,8% – от числа всех цистаденом [135, 138, 147]. Частота выявления муцинозной цистаденомы варьирует от 10 до 20% всех ДОЯ [135, 147].

У большого количества молодых женщин регистрируют герминогенные опухоли яичников (до 40%), с возрастом – эпителиальные (30%), несколько реже (20%) – опухоли стромы полового тяжа [97]. Герминогенные опухоли яичников наблюдаются, по разным данным [154, 177], с частотой 20–30% от всех новообразований яичников, причем только в 2–5% из них являются злокачественными.

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) происходят из поверхностного (целомического) эпителия (мезотелия), покрывающего яичник, и кист-включений. Принципиальным отличием пограничных опухолей от РЯ является отсутствие стромальной инвазии и инфильтративного деструктивного роста [29, 68, 99, 129]. Наиболее часто встречающимися гистотипами являются серозные (50–55%) и муцинозные (40–45%) ПОЯ [130, 134]. Они составляют 80–95% от числа всех пограничных новообразований. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2013), ПОЯ – это атипичные пролиферативные опухоли. На долю эндометриоидных и других редко встречающихся форм приходится всего 4–5% [29, 67, 129]. Несмотря на более благоприятное клиническое течение, у 20–25% пациенток отмечается распространение опухоли на соседние органы и существует риск ее рецидивирования, особенно в отдаленном периоде после лечения – через 10 и 20 лет [71].

Рак яичников занимает седьмое место среди злокачественных опухолей у женщин, третье – среди злокачественных новообразований гениталий. Распределение больных РЯ по стадиям достоверно отличается от их распределения при раке шейки и тела матки, характеризуясь преобладанием III–IV стадий заболевания среди больных с впервые установленным диагнозом [17, 23, 36, 37, 51, 84, 85]. Летальность в течение первого года с момента верификации диагноза РЯ составляет 55,3% [155].

В структуре смертности пациенток, страдающих онкологическими заболеваниями гениталий, РЯ находится на первом месте [36, 84, 88, 98]. По заболеваемости РЯ Российская Федерация к 2015 г., по-видимому, вышел на первое место в мире (17,88 случаев на 100 тыс. женщин в год): более 14 тыс. женщин заболели РЯ и почти 8 тыс. умерли от него [84, 85, 93].

В настоящее время существует несколько подходов к классификации опухолей яичников. С 2013 г. Международным агентством по изучению рака (IARC) была обновлена и усовершенствована классификация опухолей женской половой системы, что необходимо учитывать при анализе работ, выпущенных до этой даты. В 2014 г. опубликовано 4-е издание этой классификации под редакцией Kurman R. [258] в составе серии «голубые книги» (WHO Classification of Tumours). В соответствии с наиболее широко используемой классификацией Всемирной организации здравоохранения (2013), опухоли яичников подразделяются на опухолевидные образования и различные гистологические подтипы истинных опухолей (Приложение 1). Выделены 2 нозологические формы пограничных серозных опухолей: серозная пограничная опухоль/атипическая пролиферирующая серозная опухоль и серозная пограничная опухоль, микропапиллярный вариант/неинвазивная высокодифференцированная серозная аденокарцинома. Изменился подход к градации серозных аденокарцином, согласно дуалистической гипотезе. Злокачественные серозные карциномы подразделены на опухоли низкой степени злокачественности (low-grade), при которых определяется высокая частота мутаций в генах KRAS и BRAF, а мутации в гене TP53 отсутствуют, и высокой степени злокачественности (high-grade), характеризующиеся высоким уровнем

неустойчивости генома и наличием мутаций в гене TP53. Введены 3 варианта IC стадии РЯ, 3 варианта IIIA стадии, а также 2 варианта IV стадии. При этом в настоящей работе стадирование пограничных и злокачественных опухолей яичников основано на прежней классификации, поскольку именно она была принята на территории РФ во время проведения исследования. В Приложении 2–3 представлены прежняя и обновленная классификации опухолей яичников по FIGO/TNM [134, 173, 237, 258, 260, 261].

Мировая статистика свидетельствует о том, что средние показатели заболеваемости РЯ составляют 7,5 на 100 тыс. женского населения [294]. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев РЯ, а более 100 тыс. женщин умирают от ЗОЯ. В большинстве индустриальных стран мира РЯ имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей [22, 171]. По предварительным данным, в США в 2016 г. РЯ заболели 22 280 женщин и 14 240 умерли от него. При этом III–IV стадии регистрировались у 61% пациенток [84, 85, 277, 294].

У беременных опухоли придатков матки наблюдаются в 1–2%. По некоторым данным [144, 286, 326], частота образований яичников среди беременных варьирует от 0,076 до 1,14%. Доброкачественные опухоли яичников в сочетании с беременностью наблюдаются в 4–5 раз чаще, чем злокачественные [119]. Истинная частота встречаемости образований яичников у беременных определяется с помощью УЗИ после 12 недель гестации, при этом в 38% наблюдений обнаруживают функциональные кисты, в 11% – эндометриозидные, в 32% – дермоидные, в 13% – доброкачественные опухоли [210]. По данным многих авторов [221, 238, 275, 292, 326], кисты желтого тела во II триместре составляют 13–17% от всех кистозных образований яичников, зрелые тератомы – 7–37%, серозные цистаденомы – 5–28%, муцинозные цистаденомы – 3–24%, эндометриозидные кисты – 0,8–27%, параовариальные кисты <5%. Частота встречаемости новообразований яичников во время беременности составляет, по одним данным [166], 0,1–5%, по другим [28, 30, 214], – 0,2–4%.

Морфологическая структура ООЯ/ОЯ у беременных в 7–22% случаев представлена функциональными кистами, в 19–50% – зрелыми кистозными тератомами, в 16–37% – цистаденомами, в 2,9–13% – злокачественными и пограничными опухолями [9, 14, 170]. Преобладающим (36–70%) гистологическим типом ДОЯ у беременных являются эпителиальные, а среди них – муцинозные кисты [30]. Несколько реже (11–58%) встречаются герминогенные опухоли – зрелая тератома или дермоидная киста. Значительно реже (2,5–9,6%) наблюдаются опухоли стромы полового тяжа. Только у 1–8% беременных регистрируются ЗОЯ [198, 238, 264, 292, 293, 294, 295, 297]. Бахидзе Е. В. [30] отмечает, что частота злокачественных опухолей у беременных не превышает 9%. По другим данным [56, 194, 259, 269, 270, 281, 282, 316, 331], ЗОЯ у беременных регистрируются в 3–6% случаев, составляя 1 наблюдение на 10–50 тыс. беременных.

У беременных пограничные и злокачественные опухоли на ранних стадиях роста и распространения встречаются в 83,8% случаев, при этом 95% ПОЯ соответствуют I стадии заболевания [264]. Однако некоторые авторы [194, 216, 217] в своих исследованиях обнаружили высокую частоту III стадии РЯ у беременных.

Среди ЗОЯ у беременных наиболее часто встречаются эпителиальные (33–77%) и герминогенные (11–58%) гистотипы, на долю опухолей стромы полового тяжа приходится 8–20% [30, 57, 82, 194, 259, 269, 330]. Помимо первичных злокачественных опухолей, в 20% у беременных выявлялись метастатические (вторичные) опухоли яичников [269].

1.2 Осложнения, связанные с опухолями яичников у беременных.

Несмотря на неспецифическую клиническую картину ООЯ/ОЯ, данная патология оказывает значительное влияние на течение беременности и ее исход. По многим данным [14, 104, 119, 122, 186, 264, 235, 238, 283, 288, 329], наличие новообразований яичников во время беременности может приводить к развитию таких осложнений, как угроза прерывания – у 30–77% пациенток, перекрут ножки опухоли – у 6–9%, разрыв неподвижной опухоли, спаянной с окружающими органами и расположенной в позадматочном пространстве, или её капсулы – у 12–

14,7%, риск обструкции родовых путей ОЯ варьирует от 14 до 21%, риск малигнизации ОЯ достигает 0,8–1,6%.

Yen С.-F. и соавт. [327], обследовавшие 213 пациенток с образованиями яичников, у 14% из них выявили перекрут опухоли во время беременности. При этом было обнаружено, что при размерах образования свыше 6–8 см риск перекрута был выше по сравнению с остальными беременными, а при размерах более 10 см определялся высокий риск малигнизации. Рост опухоли более 0,35 см в неделю, как правило, свидетельствовал о злокачественном течении заболевания.

Имеющиеся публикации в отечественной и зарубежной литературе не содержат большого числа наблюдений и не отличаются достоверностью. До настоящего времени остаются спорными методы диагностики и лечения беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, недостаточно четко определены показания и сроки лечения, хирургический доступ и объём оперативного вмешательства [144].

Краснопольский В. И. и соавт. [103] считают, что решение вопроса о необходимости хирургического вмешательства при сочетании беременности и опухолевидных образований придатков матки является сложной проблемой. Хирургическое вмешательство осложняет течение беременности: часто отмечается прерывание беременности, возникает синдром задержки развития плода [115].

По мнению многих авторов [14, 104, 119, 280, 329], наиболее благоприятным для проведения хирургического лечения является срок гестации, превышающий 16 недель. Особенность ведения больных в послеоперационном периоде заключается в назначении терапии, направленной на пролонгирование беременности. Плацентарную недостаточность и угрозу прерывания беременности лечат обычными в таком случае средствами.

1.3 Лучевая диагностика новообразований яичников у беременных.

Основная роль в диагностике опухолевых процессов яичников принадлежит лучевым методам исследования. К этим неинвазивным визуализирующим мето-

дикам относятся УЗИ в сочетании с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), рентгеновская КТ и МРТ.

Данные «имиджевые» визуализирующие технологии применяются как для первичной диагностики опухолей и определения стадии их развития, так и для оценки прогноза заболевания. До сих пор не существует общепринятого «золотого» стандарта неинвазивной ранней диагностики, позволяющего идентифицировать ЗОЯ на этапе пограничных опухолей и ранних стадий малигнизации [21, 62, 162].

1.4 Ультразвуковая диагностика.

Наиболее информативным, безопасным и неинвазивным методом диагностики ООЯ/ОЯ на сегодняшний день является УЗИ, при котором, по мнению Серова В. Н. [149], образования придатков матки обнаруживаются в 2 раза чаще, чем при гинекологическом осмотре. Однако имеются работы, указывающие и на ошибки данного метода. Так, частота ложноположительных результатов регистрируется в 3,5% случаев при первичном скрининге и в 1,8% – при повторных исследованиях [324]. Достоинством данного метода является возможность проведения повторных исследований, обнаружение и оценка размеров непальпируемых образований, которые не выявлялись при клиническом осмотре. Улучшение ультразвуковой техники привело к внедрению трансвагинальной эхографии, которая позволяет точнее оценивать структуру и величину яичника. Метод, по мнению многих исследователей [21, 168, 214, 238, 308], считается безопасным для плода, так как не является источником ионизирующего излучения. Однако недостатком, ограничивающим возможность применения УЗИ в качестве скрининга, являются низкая специфичность, высокая частота как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, и необходимость высокой квалификации исследователя [21]. Материалы отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что точность регистрации нозологических форм образований придатков матки при помощи УЗИ по отдельным медицинским учреждениям в целом является невысокой, варьируя от 20–25 до 60–70% [75].

Действительно, при использовании УЗИ не всегда удается отличить фолликулярную кисту от гладкостенной серозной цистаденомы или гидросальпинкса, параовариальную кисту – от гидатиды маточной трубы, эндометриоидные кисты с неравномерным распределением взвеси – от некоторых опухолей [43, 76, 190]. Поэтому в настоящее время многие исследователи разрабатывают ультразвуковую дифференциальную диагностику ООЯ/ОЯ.

Своевременная и точная диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников имеет важное практическое значение. Решение этой проблемы, по мнению многих ученых [41, 44, 74, 76, 77, 92, 113, 156], состоит в совершенствовании методов ранней диагностики.

Многочисленные исследования [11, 12, 42, 76, 158, 206, 245, 252, 257, 289, 299] свидетельствуют о высокой информативности УЗИ в диагностике новообразований яичника и указывают на то, что трансвагинальная эхография способствует диагностике ООЯ/ОЯ в 91% наблюдений и в 76% случаев – определению их нозологической принадлежности.

По данным Липатенковой Ю. И. [113], ультразвуковыми признаками серозных папиллярных цистаденом являются односторонняя локализация процесса, небольшие размеры однокамерных образований с толщиной капсулы 1–2 мм, наличие плотного компонента опухоли, представленного папиллярными разрастаниями губчатой структуры с бахромчатой поверхностью, выявление мелко- или среднедисперсной взвеси средней эхогенности, смещаемой при перкуссии.

Характерными ультразвуковыми признаками муцинозных цистаденом, по данным Демидова В. Н. и соавт. [75], считаются односторонняя локализация процесса, большие размеры образования, наличие множественных перегородок в подавляющем числе наблюдений, обнаружение мелко- и среднедисперсной взвеси, не смещаемой при перкуссии.

Эхографическое изображение зрелых тератом, по данным тех же авторов, отличается выраженным многообразием, что обусловлено происхождением этих опухолей из герминогенных клеток и структур, относящихся к производным трех

зародышевых листков [113]. Выделяют 7 типов эхографических изображений зрелых тератом [75].

Признаками ПОЯ являются неправильная форма образования, нечеткие размытые контуры, различное количество солидных структур, наличие фрагментарно утолщенных и зазубренных перегородок, появление папиллярных, бахромчатых разрастаний на перегородках, а также по внутренней и наружной поверхности капсулы, особенно в сочетании с асцитом [29, 76].

Наиболее характерными эхографическими особенностями РЯ считаются двухсторонняя локализация процесса, нечеткость контуров, неровная и бугристая поверхность новообразования, сливной характер и сглаженная, без зазубренности, поверхность плотного компонента опухоли, высокая звукопроводимость солидно-кистозных и солидных новообразований, выраженный асцит [42, 76]. Ашрафян Л. А. и соавт. [25] выделяют три типа строения ЗОЯ: кистозный, кистозно-солидный и солидный, с визуализацией при ЦДК многочисленных хаотично расположенных сосудов, преимущественно в центре опухоли, с тенденцией к увеличению скорости кровотока и снижению индекса периферического сопротивления от периферии к центру при изучении гемодинамических показателей с помощью спектральной доплерографии.

В 1989 г. Granberg S. и соавт. [226] выявили, что трансвагинальная ультразвуковая диагностика ООЯ/ОЯ в определенной степени помогала определять также и наличие злокачественного процесса. Другие исследователи [266, 291, 314] разработали оценочную шкалу, которая позволяла характеризовать внутреннюю поверхность капсулы, толщину стенок образования, наличие перегородок и их толщину, эхогенность внутреннего содержимого, что в определенной мере улучшило качество УЗИ-диагностики. Борисовой Е. А. и соавт. [31] предложен «новый» алгоритм дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ у небеременных, который основан на экспертной балльной шкале ультразвуковых данных и определении содержания онкомаркеров в крови. Чувствительность и специфичность метода для отдельных гистотипов образований, по данным авторов, варьировали от 67 до 95% и от 50 до 72% соответственно.

Мультипараметральный анализ позволял учитывать локализацию сосудов, скорость и сопротивление кровотоку и явился следующим этапом модернизации УЗИ. Чувствительность и специфичность ЦДК при диагностике РЯ достигала 89–100% [76].

Сонография способна визуализировать злокачественное поражение яичников в 70–80% наблюдений [52, 75, 206, 223, 225, 307]. В то же время Granberg S. и Wikland M. [224] отмечают, что надежных эхографических критериев злокачественности процесса нет, за исключением тех случаев, когда опухоль имеет сложное ультразвуковое строение. С целью исследования внутриопухолевого кровотока используется ЦДК. Применение ЦДК существенно увеличивает возможности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников, чувствительность метода достигает 92–100% [57, 123, 139, 232, 234, 299]. Однако нет единого мнения об информативности пороговых значений индексов сосудистого сопротивления и показателей скорости кровотока. В целом для доброкачественных новообразований более характерны низкая скорость и высокая резистентность артериального кровотока, в то время как для злокачественных – высокая скорость и низкая резистентность [233, 304, 306]. Демидов В. Н. и соавт. [74] показали, что даже сам факт наличия или отсутствия внутриопухолевого кровотока является важным диагностическим признаком в дифференциальной диагностике ОЯ.

Кроме ЦДК с кодированием доплеровского сдвига частот, существует энергетическое доплеровское картирование, в основе которого находится кодирование площади (количество частиц, проходящих за единицу времени через площадь поперечного среза сосуда). В настоящее время для детальной оценки сосудистого русла и выявления признаков неоангиогенеза используется УЗИ с трёхмерным изображением исследуемого органа с 3D-реконструкцией и трёхмерной ангиографией. Следует отметить, что характерными для злокачественных опухолей считаются следующие признаки: 1) расположение локусов кровотока в центре опухоли (в перегородках и солидных участках); 2) увеличение скорости артериального и венозного кровотока; 3) снижение резистентности от периферии к цен-

тру опухоли; 4) увеличение скорости и снижение резистентности артериального кровотока и более высокая максимальная скорость венозного кровотока по сравнению с доброкачественными новообразованиями [2, 25, 39, 40, 52].

Cohen L. S. и соавт. [211] отмечали, что использование трехмерной энергетической доплерографии в диагностике РЯ позволяет повысить показатели чувствительности и специфичности до 100 и 75% соответственно по сравнению с данными 2D-исследования (100 и 54% соответственно). Определение характера ОЯ является одним из наиболее сложных аспектов применения ультразвука в гинекологии, несмотря на наличие некоторых достаточно характерных эхографических признаков отдельных морфологических типов. Задачей УЗИ является не определение гистологической принадлежности ЗОЯ, а заключение о наличии новообразования с высокой вероятностью малигнизации [39, 40, 91].

Многие авторы [41, 45, 76, 90, 92, 113, 156, 172, 183, 252–257] отмечают, что обследование пациенток с образованиями яичников должно обязательно включать ЦДК. Оценка кровотока в режиме ЦДК также в большей мере помогает предположить доброкачественный или злокачественный характер опухоли. Несмотря на большое число исследований, указывающих на значимость ЦДК, единая точка зрения по этому вопросу все же отсутствует. Установлено, что при доплерографии кровотока определяется в 93–100% ЗОЯ [41, 89]. Однако не все исследователи придерживаются этой точки зрения. Wheeler T. C. и соавт. [325] при проведении диагностики доброкачественных и злокачественных образований в 42% случаев получили достоверные результаты и в 48% – ложноположительные. De Priest P. D. и соавт. [215] сообщили о 49% подобных наблюдений. В 1989 г. Bourne T. и соавт. [197] была определена высокая информативная ценность исследования кровотока в ОЯ. Carter J. R. и соавт. [208] считали, что присутствие или отсутствие кровотока не всегда является достоверным в разграничении ДОЯ и ЗОЯ, так как процент визуализации зон кровотока в доброкачественных опухолях также был достаточно высок.

Дальнейшие исследования [39, 40, 74, 76, 113, 114, 146] показали, что для дифференциальной диагностики имело значение не только наличие васкуляриза-

ции, но и состояние таких показателей, как RI – индекс резистентности, PI – индекс пульсации, V_{max} – максимальная скорость кровотока. Таким образом, экспертная оценка ООЯ/ОЯ даже у небеременных пациенток представляет значительные трудности и требует высокой квалификации специалистов.

Перспективным в диагностике ОЯ считается использование 3-мерного энергетического доплера. Исследования в этом плане немногочисленны, разноречивы и требуют накопления более детальных дополнительных данных. Чувствительность 3-мерного сканирования составляет 96,5%, а специфичность 98,7% [38, 256]. Преимуществом данного метода перед обычным УЗИ является более точное определение пространственной анатомии малого таза, детальная визуализация стенки образования и более точное определение размера и объема опухоли. Использование 3-мерного энергетического доплера позволяло выявить такие структурные патологические изменения сосудов злокачественных опухолей, как артериовенозные шунты, микроаневризмы, «туморальные озера» и дихотомическое ветвление. Однако не все исследователи придерживаются такой точки зрения.

По данным Timmerman D. и соавт. [311], небольшое количество наблюдений в отдельных клиниках и различная интерпретация данных УЗИ не позволяют дифференцировать нозологические группы ООЯ/ОЯ. Поэтому этими учеными в 1999 г. была начата и в 2009 г. завершена работа «The International Ovarian Tumor Analysis» (ИОТА), целью которой являлось создание правил и разработка моделей для характеристики новообразований яичников. Исследования проводились в 20 центрах разных стран, в специализированных онкологических клиниках. Для решения вопросов стандартизации, определения терминов и процедур авторы сравнивали конечные морфологические результаты с отображением в В-режиме и параметрами васкуляризации с применением ЦДК [312]. Помимо этого, целью исследования явилось сравнение результатов врачей различной квалификационной категории, изучение генеза ОЯ и роли СА-125 и других онкомаркеров в диагностике этих образований.

Международной группой анализа опухолей яичников были предложены следующие измерения и количественная оценка морфологии повреждений яичников:

- повреждение – размер яичников, как и самих повреждений, измеряется в 3 самых крупных диаметрах (в мм) в двух перпендикулярных плоскостях;
- мембрана (септум) – измеряется в самом широком месте перпендикулярно к ультразвуковому лучу;
- папиллярные выросты – самый большой вырост измеряется в двух перпендикулярных плоскостях (высота и основание); учитывается количество отдельных папиллярных выростов и наличие в них кровотока; количество полостей считается от 1–10 или более 10 и оценивается в полном объеме опухоли; в однородных кистозных опухолях крупнейший однородный компонент измеряется отдельно; количество жидкости в дуглассовом пространстве измеряется в сагиттальной плоскости, определяется большой переднезадний диаметр (в мм);
- васкулярные особенности – вся опухоль целиком исследуется в цветовом доплеровском отображении; набор результатов осуществляется наибольшим усреднением по времени максимумом скорости и соответствующими значениями индекса пульсации (PI), индекса сопротивления (RI) и высшими значениями систолической скорости.

В литературе появились сообщения о создании компьютерных программ, в которые, помимо доплерометрии, включали и некоторые другие показатели. В частности, Brown D. и соавт. [199] разработали компьютерную программу для опухолей, не содержащих плотного компонента. Чувствительность и специфичность диагностики ОЯ при использовании данной программы составили соответственно 93 и 93%. Другие исследователи [197, 226, 266, 303] предложили при прогнозировании ЗОЯ использовать ультразвуковую морфологию и кровоснабжение ООЯ/ОЯ. Так, Granberg S. и соавт. [226] был предложен «индекс злокачественности» – модель, учитывающая комбинацию клинических и ультразвуковых данных с биохимическими маркерами. В дальнейшем были разработаны маркеры логистических регрессий. На первых порах их ценность была ниже, чем субъективная оценка данных УЗИ, полученных специалистом высокой квалификации [319, 320, 322]. Логистические регрессионные модели разрабатывали также Tailor

А. и соавт. [302, 303] и Timmerman D. и соавт. [310, 313] с целью выявления наиболее важных критериев в диагностике различных ООЯ/ОЯ. Так, Tailor A. и соавт. [302, 303] разработали программу, включающую 12 параметров. Чувствительность и специфичность дифференциации опухолей по данной программе составила 100 и 98,1%. Однако результаты этих прогностических методов не всегда были удовлетворительными.

В ранних исследованиях [319] чувствительность и специфичность метода составила 62 и 79% соответственно. Ретроспективная оценка представленных данных была затруднительной, поскольку использовали различные критерии и способы диагностики, по-разному интерпретировали даже рутинные ультразвуковые показатели. При участии Valentin L. и соавт. [319] была обследована 1 000 небеременных пациенток с ООЯ/ОЯ в 6 центрах по единому протоколу. В базу данных было внесено более 50 различных параметров УЗИ и разработана логистическая регрессионная модель, которая позволяла достичь высокой (более 90% для ЗОЯ) чувствительности при специфичности более 75%.

В проспективном многоцентровом исследовании (многоцентровый международный анализ ООЯ/ОЯ, 2 фазы изучения) Timmerman D. и соавт. [310, 311, 313] изучали значение двух логистических регрессионных моделей (ЛР1 и ЛР2) и сопоставляли их с результатами, полученными экспертом (субъективная оценка) при диагностике ДОЯ и ЗОЯ в популяции небеременных пациенток.

Эксперты интерпретировали результаты по 6-уровневой шкале: 1) злокачественные; 2) возможно злокачественные; 3) сомнительные, но определены к злокачественным образованиям; 4) сомнительно злокачественные, но определены к доброкачественным образованиям; 5) возможно доброкачественные; 6) доброкачественные. Значения СА-125 не были доступны для эксперта, выполняющего исследование.

Информация о результатах УЗИ (первая фаза исследования) была внесена в электронную систему и заблокирована до окончания второй фазы. Расчет риска по логистической регрессии проводили после завершения всех этапов исследова-

ния, поэтому логистические модели не играли никакой роли в процессе принятия решений.

Окончательным результатом исследования был гистологический диагноз. Операции выполняли лапароскопическим или лапаротомическим доступом на усмотрение хирурга. Макропрепарат отправляли на гистологическое исследование в ту же больницу, где проводили операцию.

При построении логистических регрессионных моделей учитывали 12 переменных ЛР1:

- возраст пациентки;
- наличие асцита (0 – нет, 1 – да);
- наличие кровотока в папиллярных включениях (0 – нет, 1 – да);
- наибольший диаметр солидного компонента (в мм), но не более 50 мм;
- внутренние стенки кист (0 – нет, 1 – да);
- наличие акустических теней (0 – нет, 1 – да);
- рак яичников в анамнезе (0 – нет, 1 – да);
- проводилась ли гормональная терапия (0 – нет, 1 – да);
- наибольший диаметр поражения (в мм);
- наличие боли во время осмотра (0 – нет, 1 – да);
- имеет ли опухоль только солидный компонент (0 – нет, 1 – да);
- the color score (1, 2, 3 или 4).

Модель оценки вероятности злокачественности для опухолей яичников рассчитывали по формуле $1/(1+e^{-z})$, где $z = -6,7468 + 0,0326(1) + 1,5513(2) + 1,1737(3) + 0,0496(4) + 1,1421(5) - 2,3550(6) + 1,5985(7) - 0,9983(8) + 0,00841(9) - 0,8577(10) + 0,9281(11) + 0,4916(12)$, где e – это математическая константа и основное значение натуральных логарифмов.

При построении простой модели (ЛР2) использовали только те 6 переменных, которые были впервые введены в модели ЛР1 при поэтапном выборе переменных.

Переменными для ЛР2 являлись:

- возраст пациентки;
- наличие асцита (0 – нет, 1 – да);
- наличие кровотока в папиллярных включениях (0 – нет, 1 – да);
- наибольший диаметр солидного компонента (в мм), но не более 50 мм;
- внутренние стенки кист (0 – нет, 1 – да);
- наличие акустических теней (0 – нет, 1 – да).

Модель ЛР2 описывали следующим уравнением $z = -5,3118 + 0,0354(1) + 1,6159(2) + 1,1768(3) + 0,0697(4) + 0,9586(5) - 2,9486(6)$.

После подобной обработки ультразвуковых признаков различных ООЯ/ОЯ анализ проводили с помощью стандартного программного обеспечения для статистического анализа (SAS) версии 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Эффективность модели оценивали с помощью критериев дискриминации и калибровки. Субъективная оценка была применена только по отношению к дискриминационным критериям. Дискриминационную производительность оценивали с использованием ресивера характеристических кривых (ROC) и площади под кривой. Для субъективной оценки и построения ROC-кривой было использовано 6 уровней диагностического доверия. Были рассчитаны положительный (ЛР+) и отрицательный (ЛР-) коэффициенты вероятности (правдоподобия), для чего использовали величину статистической значимости 0,1. Величина статистической значимости (риск отсечения) была предложена для клинического применения в первой публикации, где описана разработка ЛР1 и ЛР2. Для субъективной оценки этих измерений они были рассчитаны с использованием дихотомической ультразвуковой классификации ОЯ, в соответствии с которой они подразделялись на доброкачественные и злокачественные.

Проведенный таким образом многоцентровый международный анализ ООЯ/ОЯ показал, что при использовании программы ЛР1 ошиблись при диагностике 20 раковых заболеваний (7 пограничных опухолей, 3 метастатических опухоли яичников и 10 первичных инвазивных ЗОЯ), из которых одна опухоль соответствовала I стадии, 5 – III стадии и 4 опухоли – редким типам малигнизации.

Итогом явились 100 ложноположительных результатов, что приводит к ЛР+ 6,84 и ЛР– 0,09.

При использовании программы ЛР2 неправильно установили диагноз у 21 пациентки со злокачественным заболеванием: 9 пограничных опухолей, 2 метастатические опухоли яичников и 10 первичных инвазивных ЗОЯ. Две опухоли при этом классифицировали как I стадию РЯ, 5 – как III стадию и 3 опухоли – как редкие типы малигнизации. В итоге получили 107 ложноположительных результатов, что привело к ЛР+ 6,36 и ЛР– 0,10.

При субъективной оценке экспертов неправильно установили диагноз у 32 пациенток со злокачественным заболеванием: 9 пограничных опухолей, 2 метастатические опухоли яичников и 21 первичная инвазивная ЗОЯ. Морфологически верифицировали в 3 опухолях – I стадию РЯ, ещё в 3 – II стадию, в 8 – III стадию РЯ и в 7 – редкие злокачественные новообразования яичников. В итоге получили 59 ложноположительных результатов.

Помимо этого, сравнили результаты ультразвукового исследования при выявлении ООЯ/ОЯ, выполненных специалистами различной квалификации. Было выявлено, что экспертная оценка врачей высокой квалификации обладала и высокой достоверностью (чувствительность 96%, специфичность 90%), а у менее квалифицированных врачей точность диагностики ООЯ/ОЯ была существенно ниже (чувствительность 86%, специфичность 80%) [310, 311, 313]. Был сделан вывод о том, что моделирование полезно врачам средней квалификации для постановки и прогнозирования правильного диагноза.

Campbell S. в 2012 г. [202] и Kaijser J. и соавт. в 2013–2014 гг. [247, 248] опубликовали результаты, полученные Международной группой исследователей, в которых были предложены две модели логистической регрессии (ЛР-1 и ЛР-2) для определения «доброкачественности» и «злокачественности» ОЯ. Было выявлено, что распознавание типичной ультразвуковой картины опытным врачом – лучший способ охарактеризовать патологию яичников, а опеределение уровня СА-125 не улучшает диагностическую точность в предсказании злокачественно-

сти. О значимости роли врача, выполняющего УЗИ, и его квалификации свидетельствуют также Van Gorp T. [321] и Fischerova D. [218].

По мнению Campbell S. [202], пока нет никаких доказательств тому, что скрининг мог бы снизить уровень смертности от РЯ. Для решения этой задачи необходима модель, которая позволяла бы принимать решение о предпочтительном виде лечения: оперативном либо консервативном.

Valentin L. с соавт. [318], принимавшие участие в ЮТА, опубликовали данные 1 148 пациенток постменопаузального возраста с образованиями в проекции малого таза диаметром 5 см и менее, имеющих, по данным УЗИ, типичные признаки «доброкачественности» образования: эхонегативные, однокамерные опухоли имелись в 0,96% наблюдений РЯ. Многие пациентки, имеющие эхонегативные, однокамерные, аваскулярные образования, были исключены из дальнейшего исследования; им было рекомендовано наблюдение 1 раз в год. Возможно, если бы они подверглись оперативному лечению, процент выявления раннего РЯ был бы выше.

При диагностике метастатического РЯ у небеременных Calster B. V. и соавт. [201] изучили 3 клинических предиктора (возраст пациентки, уровень в крови СА-125, тип медицинского учреждения) и 5 ультразвуковых маркеров (максимальный диаметр образования, доля в нем плотной ткани, наличие кистозных локусов, наличие акустических теней, асцит). Результаты этого многоцентрового исследования, по мнению авторов, позволяют дифференцировать ДОЯ и ЗОЯ, а также IV стадию РЯ.

Таким образом, с целью улучшения ранней диагностики РЯ на протяжении многих лет учеными разных стран велись поиски новых методов обследования, в том числе более чувствительных онкомаркеров.

Представленный алгоритм (рис. 1) свидетельствует о том, что с помощью логрессионных моделей можно значительно повысить качество дифференциальной диагностики ООЯ/ОЯ у небеременных и сократить время обследования до принятия решений. Сейчас эти протоколы обследования пациенток используются в большинстве стран Евросоюза.

Большинство (73–86%) ООЯ/ОЯ выявляются во время беременности при проведении первого акушерско-гинекологического и ультразвукового исследования, в основном, из-за нерегулярного наблюдения у гинеколога, проведения консервативного лечения и отказа от предложенного оперативного вмешательства до беременности. Срок беременности при выявлении ООЯ/ОЯ составляет от 6 до 25 (в среднем 13) недель [28, 81, 122, 166]. Частота обнаружения образований яичников у беременных в I триместре составляет до 70%, во II триместре – до 25%. Реже всего патологию яичников выявляли в III триместре, что было связано, как правило, с поздней обращаемостью в медицинские учреждения. Информация о наличии данной патологии имела у 5–8% беременных.

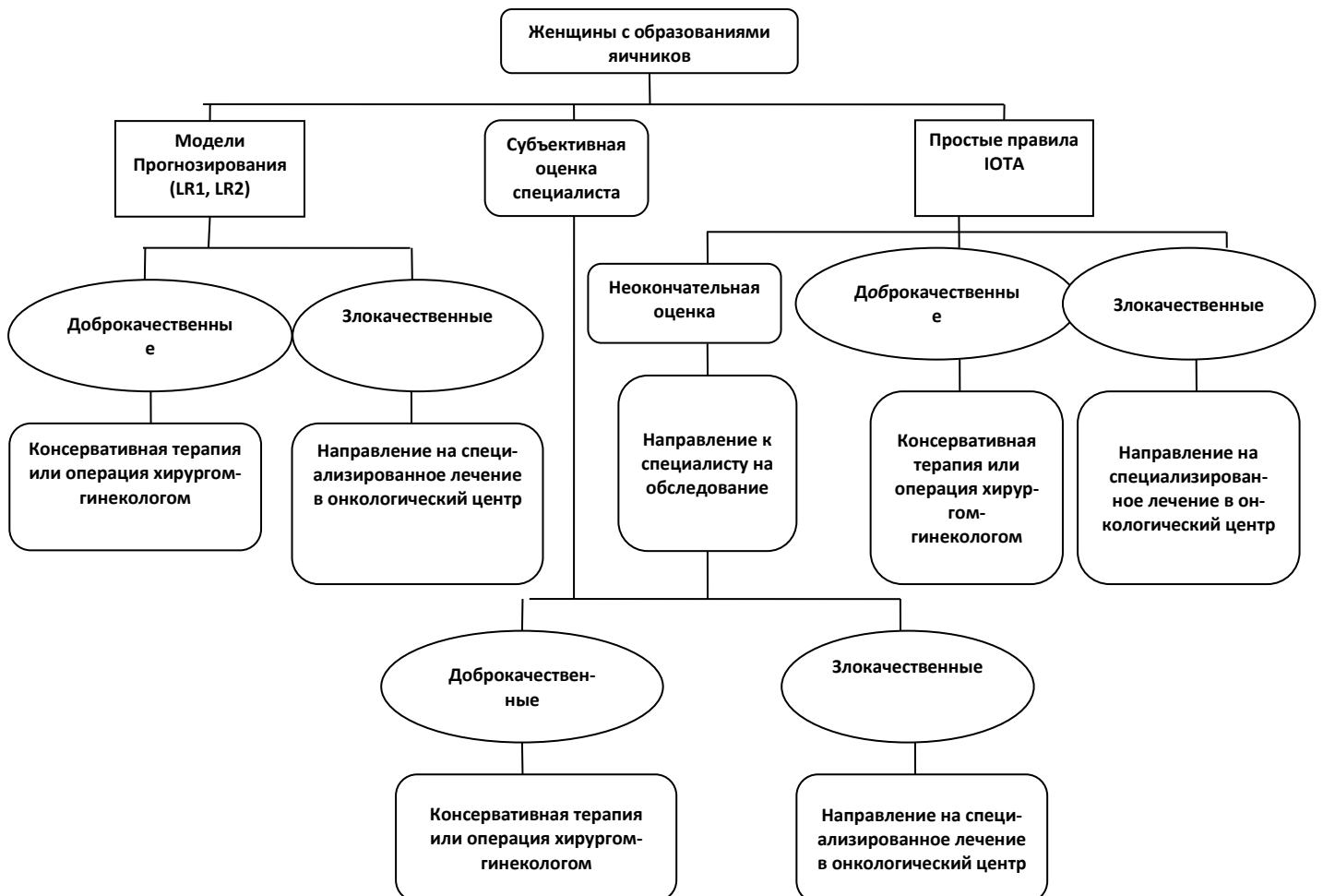


Рис. 1. Алгоритм обследования пациенток с образованиями придатков матки (247)

Трансвагинальное УЗИ является стандартом диагностики ОЯ у беременных [24, 141, 196]. Использование УЗИ у беременных, страдающих ООЯ/ОЯ, позволяли в начале беременности выявлять кисты яичников небольших размеров (5–6 см), которые часто являлись функциональными и регрессировали спонтанно в течение нескольких недель. В этом случае УЗИ, выполненные в динамике, позволяли установить правильный диагноз [222, 292].

Описательные ультразвуковые характеристики ООЯ/ОЯ у беременных неоднозначны. Буланов М. Н. и Горт Р. Н. [43] в половине из 10 своих наблюдений выявили признаки децидуализации эндометриоидных кист. Кисты имели низкое фиксированное расположение, неровные наружные контуры, утолщенные стенки. Большинство кист имели многокамерное строение. Во всех децидуализированных эндометриоидных кистах определялись богато васкуляризованные папиллярные разрастания с наличием в полости мелкодисперсной взвеси. Именно такой физиологический транзиторный процесс, как децидуализация эндометриоидной кисты, часто имитировал РЯ и являлся поводом для оперативного вмешательства во время беременности.

Другими опухолевидными образованиями яичников, ассоциированными с беременностью, являются текалютеиновые кисты, которые имеют схожие эхографические признаки с гиперстимулированными яичниками, при этом возможен значительный рост образований на протяжении беременности, что в сочетании с многокамерным строением и наличием взвеси зачастую является поводом для хирургического лечения из-за невозможности исключить цистаденомы серозного или муцинозного гистотипа [122].

Ряд авторов [213, 279, 287, 295] указывает на большое количество ошибок при диагностике во время беременности тератом, состоящих из ткани щитовидной железы. Wheeler T. С. и соавт. [325] свидетельствуют о том, что ЦДК в режиме цветного энергетического доплера позволяет определить доброкачественный или злокачественный характер опухоли у 50% беременных. Буланов М. Н. [43] считает, что ультразвуковое изображение и гемодинамика ПОЯ серозного и муцинозного типов у беременных не имеют какой-то особой специфики относитель-

но ЗОЯ. По мнению De Naap J. и соавт. [214], признаками ДОЯ у беременных являются однокамерность, наличие акустических теней, небольшое гладкое многокамерное образование, отсутствие кровотока в центральной части опухоли. Признаками ЗОЯ являются солидное строение, неправильная форма опухоли, наличие асцита, 4 и более папиллярных разрастания, многокамерное образование больших размеров с наличием выраженного кровотока в центральной части опухоли и низким индексом сосудистого сопротивления. Biggs W. S. и соавт. [196] разработали протокол для обследования беременных, при использовании которого необходимо определять размеры опухоли, ее структуру (кистозная, солидная, кистозно-солидная, солидно-кистозная), архитектонику (наличие перегородок, наличие разрастаний или сосочковые структуры на наружной или внутренней поверхности), наличие асцита в брюшной полости или малом тазу. Многочисленными исследователями [74, 76, 160] установлено, что ни один из существующих методов УЗИ не способен кардинально решить проблему ранней диагностики РЯ. Так, например, трансвагинальное УЗИ при достаточно высокой чувствительности остается низкоспецифичным методом диагностики [74, 76, 77, 146, 284]. Вопрос о возможности выявления РЯ на ранних стадиях заболевания остается недоказанным [32, 74, 76, 117, 128, 211]. Неудовлетворительная эффективность УЗИ для определения характера неоплазии яичника и определения злокачественности послужили основанием для его дальнейшего усовершенствования [175, 180].

Таблица 1 – Специфические ультразвуковые признаки образований яичников при беременности

Характер образования	Ультразвуковые признаки
Простая киста	Анэхогенная киста без перегородок или вегетаций
Эндометриозо-подобное или желтое тело-подобное образование	Гипоэхогенное содержимое, гомогенное или трабекулярное, без папиллярных разрастаний
Дермоид-подобное образование	Комбинация гиперэхогенного и гипоэхогенного содержимого; тени
Сложное доброкачественное образование	Перегородки, густое содержимое, но без папиллярных разрастаний
Пограничный	Гладкая капсула, наличие внутри кистозных

	папиллярных разрастаний, отсутствие макроскопических твердых частей
Подозрительное	Твердые части, капсула или граница неправильной формы, асцит, неравномерная васкуляризация

Zanetta G. и соавт. [329] описали ряд специфических ультразвуковых признаки образований яичников при беременности (Таблица 1).

На сегодняшний день многоцентровые рандомизированные исследования о влиянии беременности на течение онкологического заболевания, в том числе яичниковой локализации, не проводились. В связи с редкой встречаемостью ЗОЯ во время беременности в литературе описываются единичные наблюдения и малые, в основном ретроспективные, серии исследований в данной области. Также еще ни одна клиника не располагает достаточным количеством наблюдений для определения точности эхографической диагностики новообразований яичников у беременных, несмотря на неоспоримые преимущества методов УЗИ во время беременности [14, 112, 118, 122, 214, 238]. Достоинствами ультразвуковой эхографии являются неинвазивность, высокая информативность в выявлении непальпируемых образований, возможность неоднократного применения и безопасность для матери и плода [21, 118, 122, 170, 181, 214, 238, 308]. Однако в силу присущей субъективности данного метода, а также высокой изменчивости всех гормонозависимых тканей в процессе беременности имеются ошибки при дифференциальной диагностике новообразований яичников у беременных.

Таким образом, на основании литературных данных можно сделать заключение, что ультразвуковая дифференциальная диагностика ООЯ/ОЯ во время беременности на сегодняшний день по-настоящему не разработана.

1.5 МРТ и КТ диагностика.

Рентгеновская КТ и МРТ применяются при определении анатомических признаков и морфологических изменений опухолей, стадии опухолевого процесса, для выявления рецидивов и метастазов [3, 21]. Если КТ имеет преимущества в определении перитонеального распространения, то МРТ – в определении пораже-

ния лимфатических узлов. С помощью КТ и МРТ уточняется характер поражения, производится оценка стадии злокачественного заболевания и его операбельности.

Во многих исследованиях [4, 27, 55, 79, 110, 219, 262], посвященных дифференциальной диагностике образований яичников при помощи КТ, отмечается высокая чувствительность метода. По мнению Сидоровой И. С. и соавт. [151], в дифференциальной диагностике опухолей яичников МРТ также позволяет поставить правильный диагноз в 97% наблюдений. Некоторые авторы [79, 110, 145, 146] указывают на возможность визуализации ОЯ небольших размеров (1,7–2 см в диаметре).

Согласно рекомендациям Европейского сообщества по медицинской онкологии (ESMO) основным методом дооперационного стадирования и соответственно оценки резектабельности РЯ является КТ с внутривенным контрастированием [260, 261, 277]. Преимуществом метода является: быстрота выполнения, широкая доступность и быстрота выполнения при относительно высокой точности.

Компьютерная томография характеризуется низкой тканевой контрастностью при исследовании органов малого таза и наличием лучевой нагрузки, что существенно ограничивает возможность данного метода в дифференциальной диагностике образований яичников. Для оценки внутренней структуры образования при КТ требуется дополнительное введение йодсодержащих контрастных препаратов, что увеличивает риск нефрогенных осложнений и реакций гиперчувствительности.

Применение КТ у беременных при наличии абдоминальных болей, не относящихся к акушерству, считается эффективным и относительно безопасным методом, но подвергающим облучению мать и плод, по крайней мере, в дозе 0,02–0,04 зиверта за одно исследование. Контрастные вещества могут проникать через плацентарный барьер. По этой причине, а также из-за недостаточной изученности их эффектов и из-за высокой лучевой нагрузки на плод использовать КТ у беременных можно только в исключительных отдельных случаях. Высокая стоимость исследования также не позволяет использовать КТ в качестве скринирующего метода [162, 221, 222, 238]. По мнению Урманчевой А. Ф. [168], КТ должна быть ис-

ключена из обследования беременных как метод, несущий ионизирующее излучение.

К дополнительным методам визуализации относится МРТ. Этот метод позволяет более точно установить источник опухоли, изучить её структуру и определить распространённость патологического процесса. Он имеет неоспоримые преимущества у пациенток с сомнительными результатами УЗИ, позволяет более эффективно дифференцировать доброкачественные и злокачественные поражения яичников. Имеются данные [122, 214, 222, 238], что результаты МРТ не меняются при увеличении срока беременности и больших размерах опухоли и являются заключительным этапом диагностики различных образований яичников, уникальным методом в определении топографо-анатомических особенностей обнаруженных изменений и распространённости процесса, выявлении рецидивов и метастазов. МРТ незаменима для планирования доступа и объёма оперативного вмешательства при наличии «неопределённых» масс в малом тазу и выраженном спаечном процессе с вовлечением соседних органов.

Большой интерес к МРТ обусловлен огромными потенциальными возможностями метода [21, 105, 153]. Однако следует отметить, что подход различных авторов к проведению МРТ при подозрении на злокачественный опухолевый процесс различается. Одни исследователи предлагали различные варианты комбинации импульсных последовательностей. Другие отмечали необходимость введения контрастного вещества и обсуждали временные рамки получения постконтрастных изображений у небеременных пациенток. При этом отсутствует стандартизованный подход к выполнению МРТ, нет оптимальных протоколов исследования и анализа полученных данных при дифференциальной диагностике ДОЯ и ЗОЯ, стадирования и оценки эффективности лечения даже вне беременности. Одни авторы считают решающим критерием характер контрастного усиления образования, другие – морфологические характеристики опухоли. Кроме того, дифференциально-диагностические критерии опухолей различных гистологических типов находятся на стадии разработки [153, 162].

Магнитно-резонансная томография как дополнительный метод для диагностики образований яичников используется во время беременности при неоднозначных заключениях УЗИ о характере опухоли, недостаточных для выбора адекватной тактики, при больших размерах опухоли или высокой вероятности малигнизации и распространенности процесса. Данная методика используется со II триместра беременности из-за опасности тератогенного эффекта магнитных полей на ранних сроках и без использования контрастных средств на протяжении всей беременности [168, 214, 238, 264, 308].

Чувствительность и специфичность МРТ, по данным Кулакова В. И. и соавт. [106], составляют 90 и 98%. В исследованиях Arrive L. и соавт. [191] чувствительность оказалась практически такой же, а специфичность значительно ниже (88 и 60% соответственно). По данным Mascaretti G. и соавт. [271] точность метода при диагностике ДОЯ достигает 93%.

Большинство исследователей отмечают высокую информативность МРТ в описании внутренней архитектоники ООЯ/ОЯ. Однако некоторые из них [190, 200, 245] считают, что МРТ не может служить скрининирующим методом при диагностике ОЯ, являясь сугубо исследовательской методикой.

Чрезвычайно перспективным является использование МРТ для идентификации ЗОЯ. Исследования Medl M. и соавт. [273] показали, что МРТ позволяет дифференцировать доброкачественный характер процесса от злокачественного в 97% наблюдений. По мнению Kainz C. и соавт. [249], метод МРТ, благодаря высокой тканевой специфичности и возможности получения мультипланового изображения, является наиболее информативным методом диагностики рецидивов РЯ. При этом было показано [162], что специфичным признаком эпителиальных новообразований яичников при использовании МРТ являются папиллярные разрастания.

При выявлении солидных компонентов опухоли должны использоваться контрастные вещества (гадолиний, гадотиредол, гадобутрол). В исследованиях, проведенных на животных, было показано, что гадолиний вызывает тератогенный эффект и проникает через плацентарный барьер, где он экскретируется почками плода в амниотическую жидкость.

1.6 Пункционная биопсия.

В гинекологической практике используется аспирационная пункция тонкой иглой с цитологическим исследованием пункционного материала. Применение пункционного метода диагностики под контролем УЗИ является высокоинформативным методом, позволяющим определить морфологический тип ОЯ. Цитологический метод диагностики широко используется на этапе обследования больных в условиях поликлиники и стационара, а также во время оперативного вмешательства. При биопсии получают гистологические материалы из яичников, лимфатических узлов, дугласова пространства [53, 66, 161, 184]. При овариальных опухолях тонкоигольная пункционная биопсия (ТПБ) под контролем УЗИ позволяет получить тканевые характеристики новообразования без выполнения хирургического вмешательства, а при операбельности процесса выбор типа вмешательства и его объём решается в каждом конкретном случае [16].

Вместе с тем, несмотря на то, что ТПБ под контролем УЗИ лучше других методов гистопатологической оценки новообразований соответствует запросам современной онкологической клиники, и на большой опыт применения в онкологических клиниках мира, имеются определенные противоречия в оценке значения ТПБ для диагностики и контроля эффективности лечения образований яичника [16, 246, 265, 296, 297, 298, 309, 332]. ТПБ может способствовать диссеминации опухолевого процесса в брюшной полости, увеличивая стадию заболевания. Поэтому эту процедуру необходимо проводить очень осторожно, как крайний вариант диагностики, когда все другие методы себя исчерпали.

1.7 Онкомаркеры.

При дифференциальной диагностике ООЯ/ОЯ у небеременных используются пороговые значения онкомаркеров. В настоящее время общепризнанным протоколом обследования небеременных является: 1) трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ с ЦДК; 2) определение уровня онкомаркера СА-125 в периферической крови пациенток [5, 33, 62]. Для повышения диагностической значимости онкомаркеров были разработаны комплексные диагностические системы.

Наибольшее распространение получили RMI (индекс риска малигнизации), ROMA (алгоритм определения риска злокачественного процесса в яичниках) и OVA1-тест. Для проведения количественной оценки риска малигнизации используется алгоритм RMI (Risk of Malignancy Index), основанный на данных УЗИ, уровне СА-125 и менопаузальном статусе, выраженных в условных баллах. В 1990 г. Jacobs I. и соавт. [244] была предложена усовершенствованная версия RMI2. По мнению многих авторов [62, 167, 244], эта версия служит для определения необходимости хирургического лечения, а не для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями и РЯ и не для разделения пациенток на группы с низким и высоким риском малигнизации.

В качестве онкомаркера с 2008 г. используется HE-4 (Human Epididymis protein 4) при расчете вероятности злокачественного характера новообразований яичников в составе алгоритма ROMA. Повышенная экспрессия HE-4 наблюдается в большинстве образцов серозного и эндометриоидного РЯ и практически не обнаруживается при муцинозном типе злокачественной эпителиальной опухоли, имеет высокую чувствительность на ранних стадиях рака [47, 140, 148]. Исследование Huhtinen K. [241] подтвердило, что HE-4 высокоспецифичен при диагностике РЯ и эндометриоидных кист. Панель OVA1, одобренная FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США), с 2009 г. используется в качестве дополнения к клиническому осмотру и методам лучевой диагностики у пациенток, уже подготовленных к оперативному лечению, а также для выявления ЗОЯ. Оценка риска в этой панели производится по шкале от 0 до 10 [80, 140].

У беременных значение онкомаркеров в крови при диагностике ООЯ/ОЯ малоизучено и противоречиво. Определение их уровня в крови беременных является одним из методов дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников. Наибольшее значение в диагностике ЗОЯ имеют антигены, ассоциированные с мембранами опухолевых клеток, ведущая роль среди которых принадлежит мукогликопротеину СА-125. Магницкая Н. А. и

соавт. [118] отмечают высокую информативность этого маркера при диагностике ЗОЯ у беременных.

По некоторым данным [193, 251], опухолевый антиген СА-125 не имеет диагностического значения во время беременности. Такие маркеры, как бета-ХГЧ и АФП, скорее указывают на пренатальные повреждения плода, чем на патологию яичников у матери [221, 264].

Затруднения в дифференциальной диагностике ООЯ/ОЯ во время беременности связаны еще с тем, что все исследуемые предикторы являются неспецифическими (онкофетальными), зависят от уровня биологически активных веществ в организме пациенток, коррелируют как с развитием ОЯ, так и самой беременностью. Поэтому диагностика ранних онкологических повреждений яичников является наиболее трудной.

В литературе имеются работы морфологов [290], свидетельствующие о том, что в процессе беременности происходит децидуальная трансформация, представляющая собой образование децидуальной ткани с гипертрофией клеток эндометриальной стромы при воздействии прогестерона, способствующего адаптации слизистой тела матки к беременности. При этом многие исследователи [236, 285, 293, 301] считают, что децидуальную трансформацию эндометриоидных гетеротопий яичников, червеобразного отростка, висцеральной брюшины и шейки матки следует рассматривать как физиологическое преобразование гормонозависимых плюропотентных клеток при наступлении беременности. Так, Takeuchi M. и соавт. [305] описали самопроизвольно регрессирующую после родов эндометриому, диагностированную во время беременности при помощи МРТ. Имеются сведения, что эстрогены стимулируют пролиферацию в клетках, содержащих эстрогеновые рецепторы. Lindgren P. R. и соавт. [267] обнаружили одновременную экспрессию b-эстрогеновых рецепторов (ERa/ERb), а также прогестеронового рецептора (PR) во всех типах овариальной карциномы, кроме муцинозной. Помимо этого, также было выявлено снижение соотношения ERa/ERb в ткани злокачественных опухолей, включая серозные пограничные опухоли, по сравнению с неизменной овариальной тканью. Gerdes J. и соавт. [220] установили, что уровень

маркёра клеточной пролиферации ki-67 обратно пропорционален экспрессии PR и ERb, что объясняло возникновение пограничных опухолей во время беременности. Известно, что эстрогены стимулируют пролиферацию раковых клеток, а прогестерон – препятствует их развитию. Имеются данные об увеличенной частоте выявления РЯ во время беременности по сравнению с небеременными пациентками и более агрессивным течением ПОЯ у беременных. Предполагается, что беременность может изменять морфологические признаки РЯ.

При исследовании влияния плацентарных факторов, эстрогенов и прогестерона на фенотип клеток карциномы Amitai I. и соавт. [188] было установлено, что плацентарные факторы способствуют пролиферации и миграции атипических клеток.

Таблица 2 – Диагностическая ценность опухолевых маркеров во время беременности [170]

Диагностический тест	I триместр	II триместр	III триместр
УЗИ	+	+	+
МРТ	Не рекомендуется	+	+
Рентген, КТ	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется
СА-125	До 1250 МЕ/мл	До 35 МЕ/мл	До 35 МЕ/мл
ЛДГ	+	+	+
АФП	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны
ХГЧ	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны	Крайне вариабельны

У беременных диагностическая ценность опухолевых онкомаркеров большинством исследователей подвергается сомнению из-за высокой вариабельности значений СА-125, особенно в I триместре беременности. Использование плацентарных и онкофетальных антигенов (АФП и ХГЧ) в качестве онкомаркеров, по многим данным [214, 238, 327], также неэффективно из-за выраженных колебаний их значений. Диагностическая ценность опухолевых маркеров и инструментальных методов во время беременности представлена в таблице 2.

VEGF – проангиогенный фактор, оказывающий влияние на нормальный и патологический неоангиогенез в яичниках [189, 243]. Биологические эффекты VEGF зависят от мембранных рецепторов, роль которых различна. Например, VEGFR1 индуцирует протеазную активность в эндотелиальных клетках, увеличивает миграцию макрофагов в опухолевую ткань. VEGFR2 повышает дифференцировку, пролиферацию и миграцию клеток эндотелия сосудов [192]. Ряд работ свидетельствует о том, что VEGF не только обладает проангиогенной активностью, но и участвует в регуляции пролиферации опухолевых клеток [209, 268]. В последние годы доказано, что исходные значения VEGF в крови больных ЗОЯ достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами и больными ДОЯ [78, 121]. Рассчитаны пороговые значения VEGF, составляющие более 500 пг/мл.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови является одним из средств коммуникации между клетками иммунной системы [125]. Этот мультифункциональный цитокин регулирует рост и дифференцировку клеток различных тканей и играет важную роль в иммунном ответе воспалительного процесса [195]. Интенсивность продукции ИЛ-6 опухолевыми клетками может быть очень высока [125]. Это делает возможным использование его определения у онкологических больных в качестве прогностического теста. Во многих работах [65, 78, 95, 121] установили, что пороговые значения ИЛ-6, превышающие 8,1 пг/мл, являются информативными для распознавания характера новообразований яичников. При этом доказано, что повышение VEGF и ИЛ-6 выше пороговых значений указывает на злокачественный характер опухоли: чувствительность теста по двум маркерам составила 75%, специфичность 91,5%.

sFas – растворимый опухолевый антиген, концентрация которого в сыворотке крови является показателем апоптоза, в том числе и при онкологических заболеваниях [214]. По данным Степановой Е. В. и соавт. [157], экспрессия sFas выявлена у преобладающего числа больных РЯ. При этом высокая способность поверхностного эпителия яичников к малигнизации связана с пролиферацией этих клеток под действием гормонов во время овуляторного цикла или беременности, что увеличивает в них возможность мутаций. Результаты исследований Манухина

И. Б. и соавт. [121] не выявили существенной разницы в уровнях sFas в зависимости от гистологического строения опухолей. Однако уровни sFas были достоверно выше у больных старше 40 лет с большими по размеру пограничными и злокачественными образованиями, чем в контрольной группе.

В доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, в которых бы определяли значения комплексных диагностических индексов и панелей, а также показателей ангиогенеза и апоптоза у беременных с неоплазиями яичников.

1.8 Лечебная тактика у беременных с опухолями яичников.

Позднее обнаружение онкологического заболевания во время беременности и откладывание адекватного лечения может привести к трагическим последствиям как для матери, так и для плода. Прерывание беременности может и не улучшить прогноз заболевания и быть невыполнимым из-за категорического настроения женщины на пролонгирование беременности. Ни отечественные, ни зарубежные источники литературы не дают однозначных рекомендаций на эту тему в связи с очевидной неэтичностью проведения клинических исследований и отсутствием убедительных научных данных. Тактические решения о лечении ЗОЯ, ассоциированных с беременностью, должны приниматься индивидуально на медицинских консилиумах с участием акушеров-гинекологов, онкологов, педиатров, психологов и самой пациентки с членами её семьи [96, 112, 136, 137, 150, 239].

На сегодняшний день проблема сочетания ООЯ/ОЯ и беременности остается актуальной из-за откладывания женщинами планирования семьи на более поздний срок и увеличения в связи с этим частоты возникновения разнообразных опухолей, трудностей при зачатии и течении беременности. Являясь самой уязвимой категорией больных, беременные женщины зачастую отказываются от лечения или откладывают его на послеродовой период, тем самым подвергая риску своё здоровье и жизнь плода. В связи с этим требуются дальнейшие исследования и разработки в выборе оптимальных методов диагностики и лечения.

Как известно, в онкологии при наличии образований, зарегистрированных с помощью любых диагностических методов и подозрительных в отношении злокачественности, в дальнейшем производится уточнение диагноза с помощью биопсии и морфологических исследований, а также стадирование с помощью сцинтиграфии и КТ с контрастированием. От результатов этих исследований зависит выбор методики лечения и объем оперативного вмешательства. В акушерской практике изотопные и рентгеноконтрастные методы диагностики имеют ограничения.

Ежегодно в США выполняется 289 000 операций по поводу ОЯ [274]. Для правильного лечения желательно заранее знать характер ЗОЯ [204]. В США лапароскопическая хирургия ранних стадий рака противопоказана из-за риска генерализации процесса [323]. Лечение большинства доброкачественных образований рекомендуют проводить с помощью малоинвазивной хирургии, при которой требуется кратковременная госпитализация, а реабилитация происходит значительно быстрее [6, 7, 8, 10, 11, 15, 159, 203, 205, 263, 272].

При перекруте яичника или ножки опухоли Nasson J. и соавт. [231] рекомендовали после деторсии и оценки жизнеспособности яичника в обязательном порядке устранять причину возможного рецидива (производить цистэктомию или опорожнение кистозных образований, овариопексию, укорочение яичниковой связки).

При ДОЯ для сохранения детородной функции целесообразным является проведение цистэктомии или резекции яичника вместо аднексэктомии и без биопсии контрлатерального яичника [13, 14, 317].

При редких опухолях (фибrome, аденофибrome, цистаденофибrome, текоме) рекомендуют аднексэктомию на стороне поражения и биопсию второго яичника [133].

Наиболее дискутируемой является хирургическая тактика при ПОЯ и ЗОЯ у беременных. Подход к лечению этой группы больных радикально изменился в связи с широким внедрением в практику высокоинформативных неинвазивных методов исследования, возможности срочного патоморфологического исследова-

ния замороженных срезов, накоплением информации о структуре злокачественных опухолей у беременных.

Имеется мнение [9, 71, 129, 182], что, несмотря на присутствие в некоторых пограничных серозных опухолях признаков злокачественности, течение заболевания всё же бывает относительно благоприятным. Поэтому в ряде случаев пациенткам репродуктивного возраста с ПОЯ следует выполнять консервативные операции с сохранением ткани яичника. Подобная тактика позволяет сохранять репродуктивную функцию, однако поддерживается не всеми онкологами. Большинство онкологов с осторожностью относятся к ультраконсервативным операциям (двусторонняя резекция яичников), выполняемым пациенткам с двусторонними ПОЯ, желающим реализовывать репродуктивный потенциал. Риск рецидива после резекции яичника, пораженного пограничной опухолью, существенно выше, чем при выполнении аднексэктомии. Данная категория больных должна быть информирована о существенно более высокой частоте рецидивов и находиться под строгим динамическим наблюдением [72, 129].

Большинство отечественных и зарубежных онкологов [1, 26, 70, 107, 108, 126, 154, 165, 169, 177, 242, 315], считают, что стадирование злокачественных герминогенных опухолей и РЯ проводится по системе FIGO/TNM и заключается в исследованиях обоих яичников, парааортальных и тазовых лимфоузлов, брюшины, а также большого сальника.

Объем первичного хирургического вмешательства зависит от возраста пациентки, распространенности опухолевого процесса и гистологического типа опухоли. В каждом конкретном случае может быть реализован либо органосохраняющий, либо радикальный подход. У пациенток молодого возраста с ОЯ до проведения оперативного вмешательства должны быть использованы все диагностические методы, в том числе выполнение биопсии, МРТ и определение опухолевых маркеров [165]. Минимальным объёмом хирургического лечения при наличии злокачественных опухолей и опухолей яичников низкой степени злокачественности является односторонняя аднексэктомия с резекцией контрлатерального яичника и оментэктомией (для эпителиальных опухолей), для герминогенных опухо-

лей дополненная ревизией забрюшинных лимфоузлов и иссечением подозрительных парааортальных и подвздошных лимфатических узлов [177]. Органосохраняющие операции проводятся с соблюдением всех принципов хирургического стадирования (в том числе и при наличии ПОЯ): тщательной ревизией органов брюшной полости и малого таза, цитологическим исследованием асцитической жидкости или смывов из брюшной полости и малого таза, мультифокальной биопсией брюшины и оментэктомией. При муцинозных опухолях рекомендуется выполнение аппендэктомии для исключения овариальных метастазов первичной опухоли аппендикса. Вопрос о необходимости лимфаденэктомии и её объема до последнего времени остаётся дискуссионным, каждая клиника придерживается своей тактики. Большинство ведущих мировых клиник отказались от забрюшинной лимфаденэктомии как от рутинного этапа хирургического стадирования ПОЯ и рассматривают необходимость её проведения при распространенных формах заболевания с наличием увеличенных или явно метастатических лимфоузлов. Лимфодиссекция не является необходимой при герминогенных опухолях яичников, вместе с тем увеличенные парааортальные и тазовые лимфоузлы должны были удалены [177]. По мнению одних авторов, проведение систематической лимфаденэктомии при РЯ приводит лишь к увеличению времени до прогрессирования заболевания, но не общей продолжительности жизни. Другие авторы утверждают, что такие операции травматичны и сопряжены с серьезными осложнениями. Однако в опубликованном в 2010 г. мета-анализе исследований влияния забрюшинной лимфаденэктомии на отдаленные результаты лечения пациенток было продемонстрировано, что показатели выживаемости были лучше при обязательном проведении лимфаденэктомии как при ранних, так и при распространенных стадиях заболевания [250].

Многие авторы [86, 87, 88, 124, 129, 163, 165, 168, 176, 212, 229, 331] считают, что всем пациенткам с ОЯ, подозрительными в отношении малигнизации необходимо интраоперационно проводить гистологические исследования. Установление диагноза ПОЯ в ходе операции является непростой задачей для патоморфолога и требует от него высокой квалификации и опыта, особенно при вы-

полнении множественных срезов (при больших размерах опухоли) и при опухолях с переменным строением. Примерно трети пациенток требуется уточнение характера опухолевого процесса с помощью планового гистологического исследования при проведении дифференциального диагноза [129].

Мартынов С. А. и соавт. [122] считают, что до операции в акушерстве трудно определить характер ООЯ/ОЯ, поэтому врачебная тактика заключается в том, что все образования, похожие на цистаденомы, опухоли солидной структуры или подозрительные в отношении злокачественности должны быть прооперированы безотлагательно, независимо от срока беременности и размеров опухоли. При этом возможность проведения срочного гистологического исследования становится важнейшим условием выполнения адекватного объема операции. Наиболее приемлемый вариант операций при этом – аднексэктомия в комбинации с резекцией большого сальника, биопсией и резекцией контрлатерального яичника и биопсией брюшины.

В I и II триместрах лучше выполнять операции цистэктомии лапароскопическим доступом в максимально щадящем объеме [83, 122]. При перекруте придатков после деторсии оценивается жизнеспособность яичника, при его сохранности возможна овариопексия, при некрозе – удаление яичника. В остальных случаях следует максимально сохранять здоровую яичниковую ткань, проводя резекцию яичника и санацию брюшной полости.

В случае обнаружения опухоли в III триместре беременности при неосложненном течении рекомендуется отсрочить операцию до 37–38-й недели, чтобы произвести удаление опухоли одновременно с кесаревым сечением [96, 278, 328]. Сама операция складывается из кесарева сечения и оперативного вмешательства на яичнике, объем которого зависит от конкретной ситуации и данных срочного гистологического исследования.

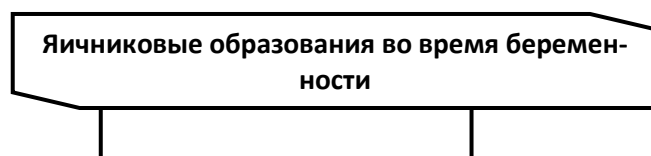
В настоящее время подавляющее число онкологов и акушеров считают, что акушерская тактика должна зависеть от следующих факторов: 1) морфологической принадлежности новообразования; 2) его величины и анатомического расположения; 3) срока беременности; 4) наличия показаний для экстренного хирурги-

ческого вмешательства (подозрение на перекрут, разрыв стенки опухоли, наличие внутрибрюшного кровотечения). В дальнейшем, помимо наличия ООЯ/ОЯ, ещё учитываются этические соображения и акушерская ситуация.

De Naan J. и соавт. [214] выполнили мета-анализ исследований у беременных с образованиями яичников и предложили следующий алгоритм обследования и лечения (рис. 2).

Если для здоровья матери нет угрозы, то для дальнейшего сохранения беременности и плода оптимальным для проведения планового хирургического вмешательства по поводу новообразований яичников является гестационный возраст плода, превышающий 16 недель, а для родоразрешения – 38 недель беременности. Небольшие ДОЯ могут быть удалены через некоторое время после физиологических родов через естественные родовые пути.

При отсутствии подозрения на злокачественный процесс и небольших размерах (4–5 см) новообразований пациентки могут быть прооперированы в более поздние сроки. При злокачественных эпителиальных опухолях объем оперативного лечения зависит от множества факторов и определяется совместным врачебным консилиумом с онкологом. При этом здоровье матери ставится на первое место, а оперативное вмешательство проводится в объеме максимальной циторедукции до гестационного возраста 22–24 недели, массы плода более 500 г и длине 25 см (параметры Минздрава РФ, отличающие новорожденного от выкидыша). Предварительно или после операции может назначаться химиотерапия.



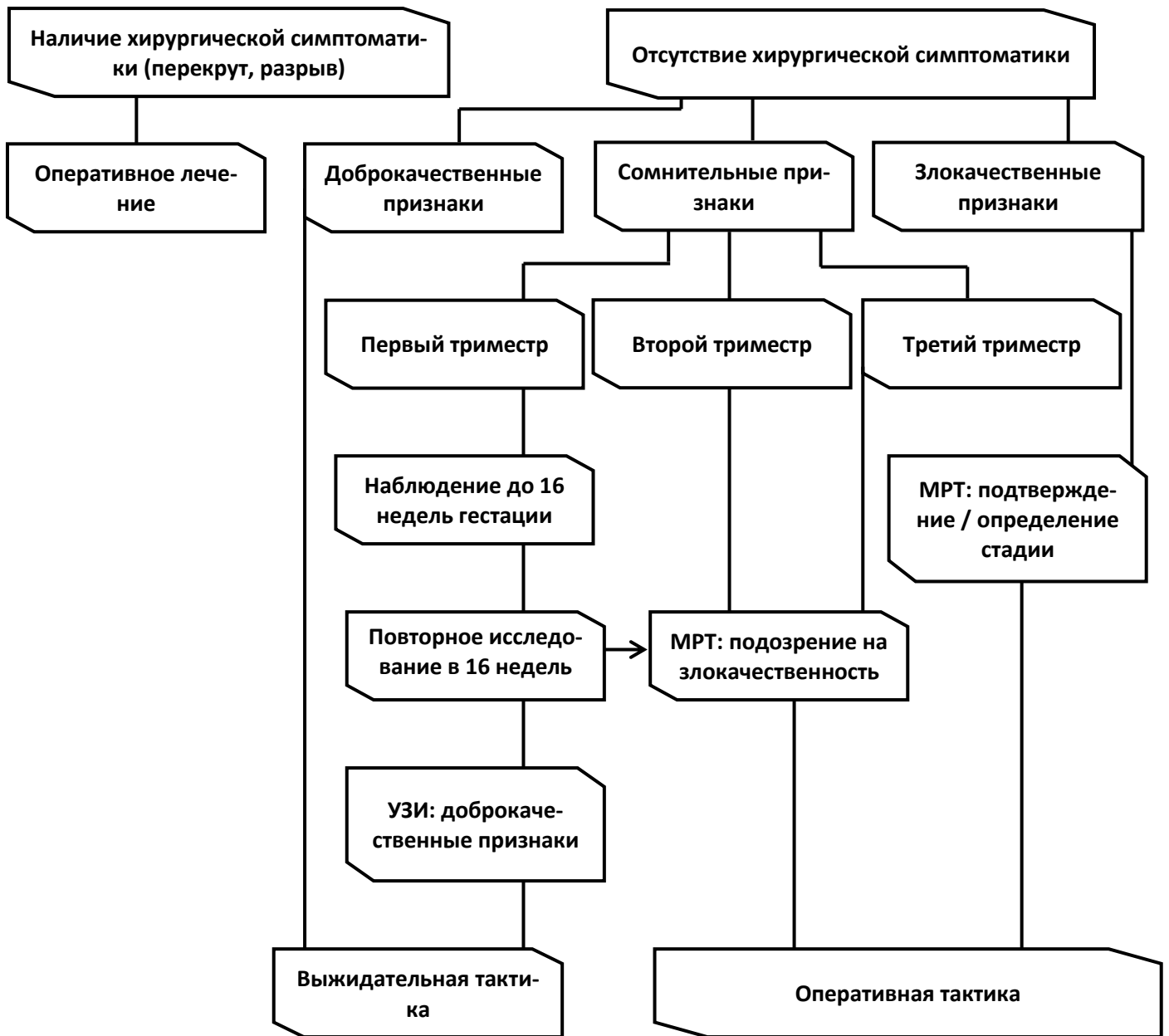


Рис. 2. Алгоритм обследования и лечения беременных [214].

При злокачественных гистологических типах опухолей в медицине существуют следующие сроки и методы родоразрешения:

В I триместре при I стадии дисгерминомы рекомендовано выполнение органосохраняющих операций. При остальных гистологических типах и стадиях необходимо выполнение стандартного комбинированного лечения (экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника с последующей ХТ).

Во II триместре необходим индивидуальный подход к выбору операции в зависимости от конкретной клинической ситуации и желания женщины.

В III триместре при достижении жизнеспособности плода выполняют кесарево сечение, а затем – операцию в стандартном для данной стадии объеме. Вопрос адъювантной ХТ при IA стадии, по данным литературы, до конца не решен. При дисгерминоме, сочетающейся с беременностью, частота рецидивов после хирургического лечения достигает 20%. Поэтому дисгерминому IA стадии целесообразно лечить хирургически. При развитии рецидива эффективна химиотерапия препаратами платины в комбинации с блеомицином и этопозидом.

После циторедуктивных операций назначается стандартная ХТ первой линии – 6 циклов производными платины, у больных неэпителиальными опухолями – 4 цикла цисплатином в комбинации с этопозидом и блеомицином [133, 164, 169, 185].

За исключением «чистых» дисгермином и «чистых» незрелых тератом IA стадии, все другие случаи злокачественных герминогенных ОЯ, диагностированные в период беременности, необходимо подвергать адъювантной химиотерапии на базе препаратов платины в связи с агрессивностью этих опухолей [18]. Вопрос о допустимости беременности и родов у молодых женщин на фоне ремиссии после окончания лечения по поводу ЗОЯ I стадии нельзя считать окончательно решенным. Принципиально такая возможность не исключается у отдельных больных, первично леченных по поводу муцинозной опухоли. Исходя из наибольшей вероятности возникновения рецидива через 2–3 года после удаления опухоли, наступление беременности нежелательно. При локализации опухоли в одном яичнике у молодых женщин, желающих иметь в будущем детей, рекомендуется выполнять одностороннее удаление придатков матки, резекцию второго яичника и большого сальника, а в дальнейшем – химиотерапию. Частота рецидивов при таком лечении начальных форм РЯ составляет 9,1%, в популяции – 23,4–27,0% [18]. Прогноз при наличии ЗОЯ при беременности зависит от гистологического типа опухоли, стадии злокачественного процесса и не отличается от прогноза в попу-

ляции небеременных пациенток, общая 5-летняя выживаемость составляет 60-75% [221].

Отсутствие многоцентровых рандомизированных исследований о влиянии беременности на течение онкологического процесса и проводимой ХТ на состояние здоровья новорожденного ставит практикующих врачей перед сложной задачей в выборе оптимальных методов диагностики и лечения при пролонгировании беременности, осложненной онкологическим заболеванием, и требует накопления опыта, методических разработок и дальнейших исследований [80, 136, 137, 142].

Ведение беременности, родов и лечение больных с ПОЯ и ЗОЯ должно согласовываться на консилиуме с участием акушера-гинеколога, онкогинеколога, химиотерапевта, неонатолога и психолога. В каждом случае тактика определяется индивидуально с учетом возраста пациентки, срока беременности, распространенности процесса, а также при условии согласия беременной с данной тактикой [34].

Глава 2. Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена в ЦПСиР г. Москвы (главный врач – акад. РАН, проф. Курцер М. А., с 2012 г. – Латышкевич О. А.) и на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Савельева Г. М., с 2018 г. – акад. РАН, проф. Курцер М. А.) ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России и в научно-исследовательском отделе раннего канцерогенеза, профилактики, диагностики и комплексного лечения онкологических заболеваний женских репродуктивных органов (зав. отделом – акад. РАН, проф. Ашрафян Л. А.) ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Дизайн исследования

За период с 2000 по 2017 гг. нами в ЦПСиР обследовано 294 беременных с различными ОЯ. Все пациентки обследованы проспективно с момента обращения до получения гистологического результата удаленных в ходе оперативного лечения новообразований.

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 на разных этапах работы было неодинаковым.

Для выявления различий между морфологическим и ультразвуковым описанием различных ОЯ у беременных в статистический анализ включили данные 197 обследованных пациенток в сроки 12–39 недель беременности. Они были обследованы проспективно, но окончательный диагноз ставился после проведения морфологического исследования удаленных материалов. Ультразвуковые признаки ООЯ/ОЯ сопоставлялись с клиническим диагнозом, определялась диагностическая ценность отдельных УЗИ-признаков для дифференциального диагноза. При этом ставилась задача отличить друг от друга ООЯ и ДОЯ. Исходя из морфологических диагнозов, эти наблюдения были разделены на две группы. Первую группу составили 80 беременных, у которых были выявлены ООЯ, из них у 25 была киста желтого тела (1-я подгруппа), у 30 – параовариальная киста (2-я под-

группа), у 25 – эндометриоидная киста (3-я подгруппа). Вторую группу составили 117 беременных, у которых зарегистрировали истинные ДОЯ, из них у 56 были обнаружены эпителиальные опухоли: у 46 – серозная и у 10 – муцинозная цистаденомы. У 61 беременной выявили герминогенные опухоли (тератомы).

Таблица 3 –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 проводилась пункционная биопсия и исследования молекулярно-биологических факторов являлись частью суммарной выборки (из 294 пациенток)</i>				

Для построения логистических регрессионных моделей были отобраны 222 беременные с различными ООЯ/ОЯ. На основании ультразвуковых и морфологических диагнозов все беременные также были разделены на 2 группы. Первую группу составили 83 беременные, у которых были выявлены ООЯ, из них у 25 была киста желтого тела, у 1 – лютеома беременных, у 1 – фолликулярная киста, у 30 – параовариальная киста и у 26 – эндометриоидная киста. Во вторую группу объединили 126 беременных, у которых были обнаружены истинные опухоли яичников: у 58 – эпителиальные опухоли (46 – серозные и 12 – муцинозные цистаденомы), у 6 – опухоли стромы полового тяжа (4 фибромы и 2 текомы), у 62 – тератомы. Помимо этого, мы обследовали 40 пациенток с ПОЯ/ЗОЯ, у 19 из которых были выявлены пограничные серозные опухоли, у 3 –муцинозные пограничные опухоли, у 8 – серозные аденокарциномы, у 3 – муцинозные аденокарциномы, у 1 – эндометриоидная аденокарцинома, у 2 – дисгерминомы, у 2 – незрелые тератомы, у 1 – андробластома, у 1 – смешанная герминогенная опухоль.

С целью оценки значимости выбранных критериев и построенных моделей в выявлении ООЯ/ОЯ у беременных нами отобраны 288 пациенток, из них 220 обследованных ранее (основной массив данных) и 68 обследованных впервые.

При изучении молекулярно-биологических факторов было обследовано 120 беременных. В зависимости от характера образований они были разделены на 3 группы: 1-я – с ООЯ (кистая желтого тела – 5, параовариальная киста – 8, эндометриодная киста – 9, текалютеиновая киста – 3), 2-я – с ДОЯ (простая серозная цистаденома – 20, серозная папиллярная цистаденома – 10, муцинозная цистаденома – 10, зрелая тератома – 20), 3-я – с ПОЯ (серозная – 2, муцинозная – 1) и ЗОЯ (аденокарцинома – 3, дисгерминома – 2, смешанная герминогенная опухоль – 1, незрелая тератома – 2). Контрольную группу составили 20 здоровых беременных.

29 беременным с ЗОЯ перед операцией проведена пункционная биопсия.

Помимо этого, нами проведен анализ историй болезни и изучены исходы беременности и родов у 294 пациенток с опухолевидными образованиями и опухолями яичников после проведения лечения. В зависимости от сроков и способов первичного хирургического лечения все наблюдения были разделены на 3 группы.

Таблица 4. 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

В 1-ю группу включено 115 пациенток (у 16 пациенток из этой группы лечение не проводилось, кисты саморедуцировались) пролеченных в первые 2 триместра беременности. Вторую группу составили 76 беременных с различными новообразованиями яичников, которым хирургическое лечение выполнено в ходе

кесарева сечения после 22 недель беременности, когда плод по закону становится новорожденным. Хирургическое лечение осуществляли лапаротомическим доступом.

В 1-й и 2-й группах хирургическое лечение осуществляли как по акушерским, так и онкологическим показаниям. Подробное описание хирургического лечения представлено в соответствующей главе.

После родов (3-я группа) оперативное лечение проведено у 119 родильниц.

Течение беременности анализировалось на основании медицинской документации в каждой из групп. При этом оценивались как клинические, так и лабораторные, и ультразвуковые данные, результаты хирургического воздействия и перинатальные исходы. Сравнительная оценка проводилась между группами; между беременными, оперированными лапароскопическим и лапаротомным доступами; между 1-й группой (беременные с образованиями яичников, оперированные в различные сроки гестации) и объединенной 2-й и 3-й группой (беременные с образованиями яичников, которым проводилось динамическое наблюдение).

Для оценки прогноза и выбора последующей лечебной тактики у пациенток с ПОЯ и ЗОЯ проводилось определение стадии опухолевого процесса в соответствии с классификацией Международной организации акушеров и гинекологов (FIGO) и Международной классификации злокачественных новообразований (TNM).

Таблица 5 – Возрастная характеристика пациенток

Группы пациенток	Количество	Возраст больных (годы)				
		18–25	26–30	31–35	36–40	41–45
ДОЯ	143	14	30	36	37	26
ПОЯ и ЗОЯ	73	9	15	22	18	9
ООЯ	71 + 16	7	21	20	12	18
ВСЕГО:	294 + 16	30	76	80	67	53

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

наших пациентов по возрасту, обследованных до и после 2010 года выявило, что за последние 20 лет произошло увеличение доли беременных позднего репродуктивного возраста с ОЯ с $24,7 \pm 11,4$ до $28,9 \pm 0,8$ лет соответственно.

Появление менструаций варьировало от 12 до 15 лет, количество беременностей – от 1 до 6. Возрастная характеристика пациенток представлена в таблице 4. Данные таблицы 4 наглядно демонстрируют, что опухоли яичников, как и опухолевидные образования, наблюдаются во всех возрастных категориях. Большинство обследованных пациенток с ДОЯ были старше 26 лет. В наши исследования попали пациентки как с истинными опухолями яичников, так и с опухолями низкой степени злокачественности (пограничными) и со ЗОЯ.

Сроки обнаружения ООЯ/ОЯ представлены в таблице 6. Так, до беременности о наличии патологического образования яичников знали 6,1, 13,3 и 12,6% женщин в исследуемых группах соответственно. Большая часть новообразований яичников была выявлена в I триместре беременности при проведении УЗИ – 37,4, 61,9 и 52,9%. Во II триместре были выявлены 55,6% ООЯ/ОЯ в I группе, 25,0% – во II группе и 34,5% – в III группе. У одной (0,9%) пациентки I группы новообразование яичника было обнаружено в III триместре. Запоздалое выявление ООЯ/ОЯ во II триместре было связано с поздней обращаемостью в медицинские учреждения.

Таблица 6 – Сроки первичного обнаружения новообразований яичников у беременных

	Срок выявления опухоли			
	До беременности	I триместр	II триместр	III триместр
I группа (n=115)	7 (6,1%)	43 (37,4%)	64 (55,6%)	1 (0,9%)
II группа (n=76)	10 (13,1%)	47 (61,9%)	19 (25,0%)	–
III группа (n=119)	15 (12,6%)	63 (52,9%)	41 (34,5%)	–
Итого (n=310)	32 (10,3%)	153 (49,4%)	124 (40,0%)	1 (0,3%)

Срок беременности при выполнении первичного оперативного

вмешательства в первой группе представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Срок беременности при выполнении первичного оперативного вмешательства в первой группе

	Способ вмешательства		
	Лс (n=35)	Лт (n=64)	Итого (n=99)
6–16 недель	21	19	40 (40,4%)
• ООЯ/ДОЯ	18	8	26
• ПОЯ/ЗОЯ	3	11	14
17–24 недели	14	40	54 (54,5%)
• ООЯ/ДОЯ	8	4	12
• ПОЯ/ЗОЯ	6	36	42
25–28 недель	–	5	5 (5,1%)
• ООЯ/ДОЯ	–	4	4
• ПОЯ/ЗОЯ	–	1	1

Критерии включения в исследование:

Беременные с ООЯ/ОЯ в I-III триместрах;

Информированное письменное согласие беременной на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

Отказ беременной от участия в исследовании;

Беременные с установленным до начала исследования онкологическим заболеванием;

Пациентки с угрозой прерывания беременности, пренатальными повреждениями плода, внутриутробным инфицированием, установленными до проведения исследования.

2.1 Характеристика клинического материала.

Изучение анамнестических данных проводилось на основании анализа преморбидного фона, характера перенесенных экстрагенитальных и гинекологиче-

ских заболеваний, сопутствующей патологии, наследственной предрасположенности.

Детально характеризовался менструальный цикл (наступление менархе, продолжительность и объем кровопотери, наличие и выраженность болевых ощущений). Состояние репродуктивной функции оценивалось по паритету, особенностям течения беременностей, родов и послеродового периода, применению методов вспомогательных репродуктивных технологий.

История настоящего заболевания оценивалась на основании анализа жалоб, клинической картины, особенностей анамнеза, информации о времени выявления ООЯ/ОЯ (до беременности, на ранних сроках, в ходе скринингового исследования), месте первичной диагностики (амбулаторно-поликлинический уровень, акушерский стационар, специализированное лечебное учреждение), ранее выставленных диагнозах, проводимом лечении и т. д. Оценивалось состояние всех органов и систем, наличие сопутствующей патологии.

Клиническое обследование и оценку гинекологического статуса проводили по общепринятой схеме.

Изучение семейного анамнеза показало, что миому матки имели ближайшие родственницы 44 пациенток. Эндометриоз имел место у родственниц 12 пациенток. Достаточную распространенность среди родственниц 1-й линии имели эндокринопатии: сахарный диабет, ожирение, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит (n=30) и гиперпластические процессы молочных желез (n=18). Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями показал наличие одного наблюдения рака шейки матки и одного – рака молочной железы, а также наличие злокачественных опухолей экстрагенитальной локализации у 5 родственниц пациенток. РЯ зарегистрирован у 4 родственниц обследованных беременных.

У всех обследованных пациенток выявлен женский тип телосложения, вторичные половые признаки были развиты правильно.

Из анамнеза пациенток установлены следующие жалобы, характеристика которых представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Жалобы обследованных пациенток

Группы пациенток	Кол-во	Характеристика жалоб				
		Боли внизу живота	Нарушение менструального цикла	Нарушение функции соседних органов	Увеличение живота	Бесплодие
ДОЯ	143	28	26	3	4	41
ПОЯ и ЗОЯ	73	8	8	7	8	2
ООЯ	71 + 16	15	9	0	2	22

Из таблицы 8 видно, что жалобы обследованных больных неспецифичны, носили различный характер и нередко сочетались между собой. Симптомы заболевания зависели от величины ООЯ/ОЯ, расположения и характера морфологической структуры. Наиболее частой жалобой больных до наступления обследуемой беременности (17,3%) были боли внизу живота различной степени выраженности. Второй по частоте жалобой до наступления настоящей беременности отмечено нарушение менструальной функции до наступления беременности у каждой девятой пациентки.

Изучение индивидуального анамнеза у пациенток выявило, что боли, как правило, предъявляли больные с объемными образованиями величиной более 7 см в диаметре.

У 5 пациенток болевой синдром был обусловлен перекрутом ножки новообразования, кровоизлиянием в полость образования.

У 4 больных основными жалобами были симптомы вирилизации. В то же время у каждой третьей наблюдаемой с ОЯ, а также у каждой второй с ООЯ отсутствовали какие-либо клинические проявления, и заболевание протекало практически бессимптомно.

Возраст наступления менархе у обследованных пациенток колебался от 10 до 15 лет. У каждой второй наблюдаемой с ДОЯ и ООЯ появление первой менструации отмечено в 13–14 лет. У каждой четвертой пациентки с ЗОЯ выявлено раннее

появление первой менструации; у каждой третьей – позднее, в возрасте старше 15 лет.

Менструальный цикл установился сразу у каждой третьей больной с ДОЯ и у каждой пятой – с ЗОЯ. Менструации были регулярными у половины обследованных больных.

У другой половины пациенток менструальная функция до беременности была нарушена в виде дисменорреи в 39 наблюдениях. При этом альгоменорреей также страдали 19 женщин, полименорреей – 20. Средняя продолжительность менструального цикла и средняя длительность менструации были сопоставимы у всех пациентов. Помимо этого, у большинства наблюдаемых с ООЯ и эндометриозом, начиная с наступления менархе, имело место нарушение менструального цикла в виде задержки менструации от 1,5 до 5,5 месяцев.

У большинства пациенток также были выявлены те или иные сопутствующие гинекологические заболевания, сведения о которых представлены в таблице 8.

Как видно из таблицы 9, воспалительные заболевания гениталий в анамнезе выявлены у многих беременных как с ООЯ, так и ДОЯ. У пациенток с ПОЯ и ЗОЯ воспалительные заболевания встречались еще чаще – у каждой третьей пациентки.

Данные о перенесенных гинекологических операциях у обследованных больных до настоящей беременности приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Структура сопутствующей гинекологической патологии у обследованных беременных

Заболевание	Количество беременных		
	ДОЯ	ПОЯ и ЗОЯ	ООЯ
Воспалительные заболевания матки и придатков	51	7	23
Заболевания шейки матки	35	2	17
Патология эндометрия	4	1	1
Миома матки	7	0	2
Гиперандрогения	2	1	1
Бесплодие 1-2	3	1	4
Отсутствие гинекологических заболеваний	37	10	30

Таблица 10 – Перенесенные гинекологические операции до настоящей беременности

Виды оперативных вмешательств	ДОЯ	ПОЯ и ЗОЯ	ООЯ	Итого
Коагуляция или иссечение очагов эндометриоза	1	1	3	5
Диатермоэлектрокоагуляция/лазер-коагуляция шейки матки	23	8	16	47
Миомэктомия	4	2	4	10
Кесарево сечение	5	1	4	10
Операции на придатках матки (резекция или удаление яичника, туботомия/эктомия)	53	11	20	84

Из перенесенных гинекологических заболеваний наибольшую частоту имели воспалительные заболевания и патология шейки матки. Эрозия шейки матки имела место у 47 женщин. Хронический сальпингоофорит был выявлен у каждой 8-й пациентки во всех группах. Лечение по поводу инфекций, передаваемых половым путем, получали 78 пациенток. Следует отметить достаточно низкий уровень сопутствующей миомы матки (n=10), что может быть объяснено молодым и средним репродуктивным возрастом большинства пациенток.

Из перенесенных оперативных вмешательств наиболее распространенными были операции на придатках матки (n=12). При этом резекция яичника или его удаление по поводу опухоли производилось у 2 пациенток. Остальные операции выполнялись по поводу внематочной беременности или бесплодия. Кесарево сечение было в анамнезе у 10 пациенток. Хирургическое лечение из-за эндометриоза перенесли 5 женщин.

Из таблицы 11 видно, что у каждой пятой пациентки имела место сопутствующая сочетанная экстрагенитальная патология. Почти все наблюдаемые с ЗОЯ страдали той или иной экстрагенитальной патологией. По исследуемым группам заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 22 женщин, в то время как заболевания мочевыделительной системы наблюдались у 28 пациенток. Заболевания эндокринной системы, представленные патологией щитовидной железы

(аутоимунный тиреоидит) в фазе медикаментозной компенсации, выявлялись у 9 женщин.

Таблица 11 – Структура сопутствующей экстрагенитальной патологии у беременных с ООЯ/ОЯ

	ДОЯ	ПОЯ и ЗОЯ	ООЯ
Артериальная гипертензия	7	3	16
Нейроциркуляторная дистония	4	0	12
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3	1	6
Патология гепатобилиарной системы	1	0	3
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8	5	9
Патология почек	13	2	13
Сахарный диабет	3	1	5
Ожирение	6	4	12
Фиброзно-кистозная мастопатия	2	3	2
Варикозная болезнь нижних конечностей	2	1	7

Из перенесенных «негинекологических» оперативных вмешательств аппендэктомия имела место у 3 пациенток, холецистэктомию перенесли 2 пациентки, секторальная резекция молочной железы была выполнена у одной пациентки.

Количество предшествующих беременностей было разным и колебалось от 1 до 6. При этом наиболее часто повторно беременные были зарегистрированы в группе ООЯ и в группе ДОЯ. Так, из 29 беременных с кистой желтого тела у 19 число предшествующих беременностей колебалось от 3 до 5. Из 12 пациентов с папиллярной цистаденомой у 8 число предшествующих беременностей варьировало от 3 до 6.

Особенности течения беременности у пациенток с различными опухолями яичников.

Наиболее частым осложнением данной беременности являлись фетоплацентарная недостаточность и хроническая анемия различной степени тяжести, выявленные в разные сроки гестации: фетоплацентарная недостаточность в 14 наблюдениях во 2-й группе, 5 – в 3-й, анемия – в 4 наблюдениях в 1-й группе, в 12 – во 2-й и в 14 – в 3-й группах. При этом частота выявления данных осложнений была достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й. Следует отметить, что в наш анализ были включены все случаи выявления фетоплацентарной недостаточности и анемии в различные сроки гестации, независимо от эффективности терапии.

Таблица 12 – Осложнения беременности

Показатель	Оперированные во время беременности (I группа)			Наблюдение (II, III группы)		
	Лс (n=35)	Лг (n=64)	Итого (n=99)	II группа (n=76)	III группа (n=119)	Итого (n=294) +16
Угроза прерывания (преждевременных родов):	18	15	33	16	20	69
• I триместр	1	1	2	2	4	8
• II триместр	3	3	6	5	6	17
• III триместр	14	11	25	9	10	44
Анемия	2	2	4	12	14	30
Фетоплацентарная недостаточность	1	1	2	14	5	21
Отеки беременных	1	2	3	7	11	21
Предлежание плаценты	0	0	0	5	0	5
Рубцы на матке	0	0	0	8	0	8
Симфизиопатия	0	0	0	3	0	3
Ретинопатия	0	0	0	7	0	7
Преэклампсия умеренная	0	0	0	9	4	13

Клинические проявления заболевания во всех группах были скудными. Периодически отмечались боли внизу живота, имеющие тупой, ноющий характер, выявлялись на момент обследования у 33 женщин 1-й группы, у 16 – 2-й и у 20 пациенток 3-й группы. Острый болевой синдром имел место у 4 пациенток 1-й

группы, что послужило показанием для выполнения экстренного оперативного вмешательства.

Признаки угрозы прерывания беременности в I триместре (см. табл. 12) регистрировались у 2 женщин 1-й группы, 2 – 2-й и 4 – 3-й группы. Во II триместре угроза прерывания беременности была выявлена у 6, 5 и 6 женщин соответственно. В III триместре частота угрозы преждевременных родов составила 25, 9 и 10 соответственно.

Отеки беременных были выявлены у 3, 7 и 11 пациенток соответственно.

Следует отметить, что течение беременности осложнилось умеренной преэклампсией у 3 пациенток из 2-й группы и у 4 – из 3-й.

Таблица 13 – Объем оперативного вмешательства

Объем операции	I группа (n=99)			II группа (n=76)	III группа (n=119)	Итого (n=294)
	Лс (n=35)	Лт (n=64)	Итого I группа			
Деторсия придатков, резекция одного яичника	2	2	4	-	-	4
Деторсия придатков, аднексэктомия	4	-	4	-	-	4
Резекция одного яичника	13	2	15	37	92	144
Резекция двух яичников	1	3	4	10	-	14
Аднексэктомия	4	4	8	7	-	15
Аднексэктомия + резекция контрлатерального яичника	-	5	5	3	-	8
Аднексэктомия + резекция контрлатерального яичника + резекция большого сальника + биопсия брюшины	7	36	43	12	-	55
Аднексэктомия + резекция контрлатерального яичника + ревизия забрюшинных лимфоузлов	-	3	3	2	-	5
Двусторонняя аднексэктомия + резекция большого сальника + биопсия брюшины	2	7	9	-	-	9
Пангистерэктомия + резекция большого сальника	-	2	2	2	-	4
Удаление параовариальной кисты	2	-	2	3	27	32

Большим разнообразием отличалось первичное хирургическое лечение и врачебная тактика в первой группе (таблица 13). Хирургическое лечение онкологических больных проводили согласно практическим рекомендациям РНЦРР С56/10 [143].

Экстренные лапароскопические операции в I триместре беременности выполнены в 6 наблюдениях из-за перекрута яичника на 180 градусов с наличием множественных кист желтых тел/текалютеиновых кист после стимуляции суперовуляции в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Операции заключались в деторсии придатков/резекции яичника, при некрозе проводилось удаление придатков. Ещё в двух наблюдениях проведены экстренные лапаротомические операции во II триместре из-за перекрута, обусловленного наличием серозной цистаденомы диаметром 10 см и кисты желтого тела диаметром 8 см.

Часто выполняемой операцией в 1-й группе была резекция одного или обоих яичников в объеме цистэктомии при ДОЯ и ООЯ (15,2 и 4%). Аднексэктомия выполнена в 8 наблюдениях (8,1%) по поводу ДОЯ больших или гигантских размеров (10–20 см в диаметре). Аднексэктомия с резекцией контрлатерального яичника выполнена у 5 (5,1%) пациенток лапаротомным доступом: при наличии в 3 наблюдениях двусторонних опухолей (по данным срочного гистологического исследования – серозные цистаденомы) и при подозрении на ПОЯ у 2 беременных по данным гистологического заключения – эндометриоидные кисты с выраженной децидуальной трансформацией стромы, периоофорит). Аднексэктомия с резекцией контрлатерального яичника и резекцией/удалением большого сальника, биопсией брюшины была выполнена во всех наблюдениях (n=43) пограничных цистаденом и злокачественных эпителиальных опухолей начальных стадий (43,5%). При выявлении муцинозного гистотипа опухоли проводилась дополнительная операция – аппендэктомия. Двухсторонняя аднексэктомия с резекцией/удалением большого сальника, биопсией брюшины выполнялась пациенткам с двусторонними ПОЯ (2 серозного типа) и 7 беременным с РЯ. Аднексэктомия с резекцией контрлатерального яичника и резекцией/удалением большого сальника, ревизией/удалением забрюшинных лимфатических узлов произведена 3 беремен-

ным с незрелой тератомой IA стадии, дисгерминомой (стадия IA) и андробластомой (стадия ПА). Пангистерэктомия с резекцией большого сальника выполнена двум пациенткам после прерывания беременности в сроке 12–13 недель при распространенных стадиях РЯ серозного типа (стадия ШС). Параовариальные кисты были удалены в двух наблюдениях.

Во 2-й группе операции на придатках матки производились после завершения кесарева сечения. Резекции одного или обоих яичников произведены у 37 (48,7%) и 10 (13,1%) беременных. В 8 наблюдениях имели место серозные цистаденомы, 9 – папиллярные цистаденомы, 11 – муцинозные цистаденомы, 16 – зрелые тератомы больших размеров и 3 – крупные лютеинизированные кисты. Удаление придатков на стороне поражения произведено в 7 наблюдениях при эндометриоидных кистах. Аднексэктомии с резекцией контрлатерального яичника произвели 3 пациенткам с эндометриоидными кистами из-за больших размеров, децидуального метаморфоза стромы, поверхностного эндометриоза. Аднексэктомии с резекцией второго яичника, резекцией/удалением большого сальника, множественной биопсией брюшины, удалением аппендикса при муцинозном гистотипе опухолей выполнены 12 пациенткам при ПОЯ и РЯ (стадия IA). Аднексэктомия с резекцией второго яичника, резекцией/удалением большого сальника, ревизией/удалением забрюшинных лимфатических узлов произведены 2 беременным при выявлении злокачественных неэпителиальных опухолей яичников: дисгерминомы и незрелой тератомы (стадия IA). Пангистерэктомии с резекцией большого сальника при сроках гестации 32 и 30 недель выполнены в 2,6%: одной пациентке с серозной аденокарциномой (стадия ШВ) и одной – со смешанной герминогенной опухолью (стадия ШС) в связи с отказом от хирургического лечения на более ранних сроках беременности.

Все операции по поводу ДОЯ в 3-й группе были выполнены в объеме резекции пораженного яичника в 77,3% наблюдений (n=92) или удаления параовариальной кисты в 22,7% наблюдений (n=27).

2.2 Методология и методы исследования.

УЗИ проводили на аппарате Voluson 530 MT (фирма Kretztechnik) и Voluson E8 (фирма General Electric) с использованием датчиков RIC 5–9 D (4–9 МГц), C1–5D (2–5 МГц) и RAB 4–8 D (2–8 МГц).

При проведении УЗИ до 12 недель беременности использовали влагалищный датчик, от 12 до 24 недель – влагалищный и абдоминальный, после 24 недель – только абдоминальный. При изучении эхоструктуры ОЯ использовали трехмерную эхографию в режиме поверхностной и мультиплановой реконструкции. Оценку васкуляризации опухолей проводили в режиме ЦДК и энергетического доплеровского картирования, для определения гемодинамических показателей использовали спектральную доплерографию.

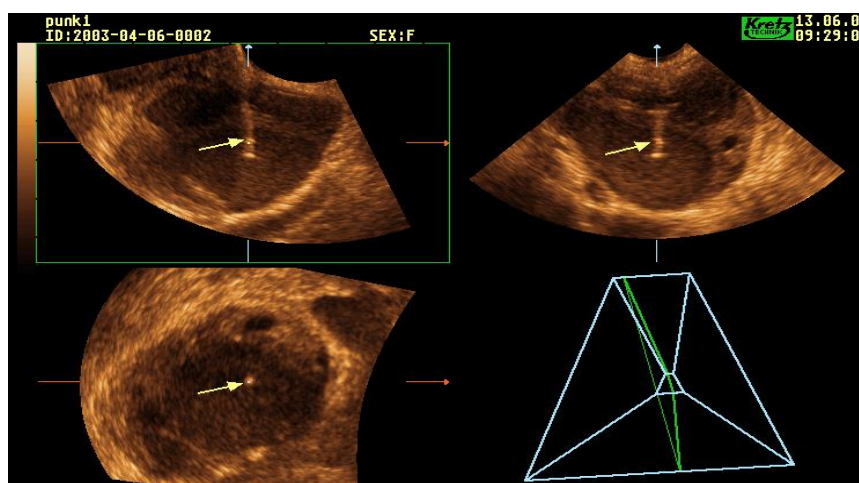


Рис. 3. Трехмерная эхограмма (мультиплановый режим). Рак яичников, стадия T1aN0M0. ТПБ. Беременность 16 недель.

Для морфологической верификации диагноза в особо сложных наблюдениях на дооперационном этапе 29 больным проводилась ТПБ новообразований яичников под контролем трехмерной эхографии. Тонкоигольную пункционную биопсию яичников проводили перед хирургическим лечением. При проведении ТПБ использовали трансвагинальный или трансабдоминальный доступ, стерильную пункционную насадку, иглу длиной 30–35 см и диаметром 1–1,6 мм. Такая методика позволяет индивидуально выбирать пункционную трассу и получать ткани для морфологического исследования из разных участков образования. 3D-эхография в режиме мультиплановой реконструкции изображения (рис. 4) позволяла видеть иглу на одном экране в трех взаимно перпендикулярных проекциях и

оценивать точность попадания иглы в «зону интереса» без изменения положения датчика. Поверхностная реконструкция давала объемную картину взаиморасположения иглы со структурами опухоли, как бы изнутри образования. При этом у 25 пациенток был получен материал для цитологического, а у 8 – для гистологического исследования. Из аспириатов готовили мазки, фиксируя их 95% спиртом; препараты окрашивали гематоксилином (Г) и эозином (Э). Полученные результаты сопоставляли с морфологическими исследованиями препаратов после хирургического лечения.

Тонкоигольная биопсия новообразований яичников проводилась в ФГБУ «РНЦРР». Пунктаты исследовали по общепринятой методике.

Полученные результаты обрабатывали совместно с С. Л. Швыревым и Ю. В. Шевченко, сотрудниками кафедры медицинской кибернетики и информатики (зав. кафедрой – акад. МАИ, проф. Зарубина Т. В.) ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

Гистологическое исследование проводили в лаборатории морфологии ЦПСИР ДЗМ (зав. лабораторией – к. м. н. Андреев А. И.).

Уровень СА-125 определяли в клиничко-диагностической лаборатории ЦПСИР ДЗМ (зав. лабораторией – к. м. н. Костюк Э. В.).

Иммуно-гистохимическую пролиферативную активность опухолей яичников 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, в лаборатории клинической биохимии (зав. лабораторией – член-корр. РАН, проф. Кушлинский Н. Е.) НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ.

Принципы математической обработки ультразвуковых данных представлены в Приложении 3. На этапе подготовки ультразвуковые и доплерометрические признаки, полученные при описании визуализируемых новообразований яичников, преобразовывались в коды.

Кодировали следующим образом:

1. Локализация: 1 – односторонняя, 2 – двусторонняя;

2. Ткань яичника: 1 – не визуализируется, 2 – визуализируется менее 1 см, 3 – визуализируется более 1 см;
3. Количество камер: 1 – однокамерное, 2 – двухкамерное, 3 – многокамерное;
4. Размер образования: 1 – 3–5 см, 2 – 6–10 см, 3 – более 10 см;
5. Толщина стенки: 1 – 1–3 мм, 2 – более 3 мм;
6. Структура: 1 – кистозная, 2 – кистозно-солидная, 3 – солидно-кистозная, 4 – солидная;
7. Содержимое: 1 – однородное жидкостное, 2 – неоднородное жидкостное со взвесью, 3 – неоднородное жидкостное с перегородками, 4 – неоднородное жидкостное с папиллярными разрастаниями, 5 – иные структуры, 6 – недифференцируемая ткань, 7 – плотная ткань;
8. Наружные контуры: 1 – четкие, 2 – нечеткие, 3 – бугристые, 4 – ровные;
9. Внутренние контуры: 1 – ровные, 2 – неровные, 3 – четкие, 4 – нечеткие, 5 – не определяются;
10. Эхогенность: 1 – высокая, 2 – средняя, 3 – низкая, 4 – анэхогенная, 5 – анэхогенная с плотным компонентом;
11. Локализация сосудов: 1 – в папиллярных разрастаниях, 2 – в стенке, 3 – в перегородках, 4 – в пристеночном компоненте, 5 – другое, 6 – не определяется, 7 – в стенке и разрастаниях, 8 – в плотном компоненте;
12. Кровоток: 1 – определяется, 2 – не определяется;
13. Характер кровотока: 1 – артериальный, 2 – венозный, 3 – мозаичный;
14. Индекс резистентности (RI): 1 – высокий (более 0,7), 2 – средний (0,5–0,7), 3 – низкий (менее 0,5), 4 – нет;
15. Пульсационный индекс (PI): 1 – высокий (более 2,25), 2 – средний (1,5–2,25), 3 – низкий (0,5–1,5);
16. Возраст (количество полных лет);
17. Порядковый номер предполагаемых родов;
18. Максимальная систолическая скорость (МСС): 1 – низкая (менее 10 см/с), 2 – средняя (10–15 см/с), 3 – высокая (более 15 см/с).

Методы статистического анализа.

Для статистической обработки данных применяли прикладной пакет программ SPSS 15.0. Использовали описательную статистику и корреляционный анализ 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.

Бинарная логистическая регрессия – непараметрический метод, в котором выделяют одну зависимую переменную и некоторое количество независимых переменных. В нашем исследовании зависимая переменная имеет бинарный вид, то есть может принимать только два категориальных значения: 1 – «истинная опухоль», 2 – «опухолевидное образование». Независимые же переменные могут быть качественными (категориальными) и количественными. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных с выводом коэффициентов регрессии для каждой переменной и ее статистической значимости. Для логистической регрессии вероятность наступления одного из событий (например, «истинная опухоль») рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{e^z}{1+e^z} = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$\text{где } z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + A;$$

X_n – значения независимых переменных; b_i – коэффициенты, расчет которых являлся задачей бинарной логистической регрессии; A – константа полученного регрессионного уравнения. Если рассчитанная вероятность имела значение мень-

шее 0,5, полагалось, что событие не наступит, в противном случае событие наступает.

Построенная таким образом модель требовала проверки. Простейшим способом являлась проверка на исходных данных. Вычислялся процент верно предсказанных с помощью модели исходов.

Проверка значимости отличия коэффициентов регрессии от нуля проводилась при помощи статистики Вальда, использующей распределение хи-квадрат и представляющей собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

Качество приближения регрессионной модели к реальной оценивали при помощи функции правдоподобия.

Loglikelihood function: $l = \prod_{i=1}^n \pi_i^{w_i y_i} (1 - \pi_i)^{w_i (1 - y_i)}$, где y_i – наблюдаемые значения.

Мерой правдоподобия служило отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции. В качестве начального значения этой величины применяли значение, которое получали для регрессионной модели, содержащей только константы. Эта величина имела распределение хи-квадрат Пирсона и показывала уровень согласованности модели регрессии со всеми независимыми переменными [240].

С целью классификации объекта в один из классов заболевания был использован линейный дискриминантный анализ. Вектор наблюдений (объект, наблюдение) – совокупность значений признаков X_1, X_2, \dots, X_{18} , относящихся к одному пациенту. В ходе построения модели строили функцию (дискриминант, или решающее правило), значение которого определяет отнесение объекта к той или иной группе. Линейная дискриминантная функция имеет вид:

$$Z = a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_n X_n,$$

где X_1, X_2, \dots, X_n – значения переменных, характеризующие состояние пациента;

a_1, a_2, \dots, a_n – коэффициенты линейной дискриминантной функции.

Значение дискриминантной функции, разделяющее две группы, всегда принимали равным 0. Задача дискриминантного анализа заключалась в построении

правила, позволяющего отнести некоторый новый вектор наблюдений к одному из классов заболеваний в том случае, когда заранее неизвестно, к какому классу он принадлежит. Точность решающих правил определялась процентом правильно классифицированных наблюдений. Другим достоинством метода дискриминантного анализа являлось включение в дискриминантную функцию параметров, наиболее важных для классификации. Для проверки точности построенных моделей использовали методы скользящего экзамена и метод bootstrap.

Скользящий экзамен позволял проверить качество полученного решающего правила. Метод заключался в следующем. Из выборки, используемой для построения дискриминантной функции, исключали одно наблюдение, дискриминантную функцию строили без него. Затем это наблюдение классифицировали полученной дискриминантной функцией. Затем исключали другой объект, строили новое решающее правило, исключенный объект классифицировали. Процедуру повторяли для всех наблюдений. Оценивали процент верно классифицированных объектов.

Метод bootstrap заключается в повторяющемся разбиении массива данных на обучающую и тестовую выборки и проверке построенных моделей. Распределение значений точности показывало случайность разбиения исходных данных на обучающую и тестовую выборки, то есть исключало возможность случайного (и неверного) увеличения точности построенных моделей. В исследовании при проверке методом bootstrap повторение разбиения проводилось 1 000 раз.

Метод дискриминантного анализа требовал соблюдения соответствия между количеством переменных (X_1 – X_{18}) и количеством наблюдений. Если m – количеством переменных, то количество наблюдений должно было приближаться к m^2 . В медицинских и биологических исследованиях бывают ситуации, когда количества наблюдений недостаточно для построения решающего правила [230].

В связи с этим построение каждой модели происходило по следующей схеме:

1. В зависимости от количества наблюдений с исследуемым новообразованием принимали решение о фильтрации или тиражировании наблюдений с исследуемым состоянием.

2. Для большинства моделей фильтрацию не использовали, тиражируемые наблюдения составляли не более 5% выборки. Тиражировали случаи для 3-й и 4-й подгруппы опухолей (муцинозная цистаденома и папиллярная цистаденома). Случаи тиражировали до достижения соотношения 50/50.
3. Для 4-й подгруппы ДОЯ ни фильтрацией, ни тиражированием было невозможно добиться достаточного соотношения случаев для построения модели. От построения модели было решено отказаться.
4. Для построения модели отбирали переменные. При отборе использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и отбор с помощью самой регрессии (по влиянию на модель включения исследуемой переменной), а также случайное добавление согласно опыту исследователя. Учитывая небольшое количество наблюдений, строили модели с количеством входных переменных, не превышающим 3.
5. Отбор лучших моделей проводили по проценту верных отнесений. Для оценки качества моделей в части исключения ошибок первого и второго рода использовали ROC-кривые.

Для оценки точности моделей, помимо собственно процента верных отнесений, учитывали параметры чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Чувствительность – доля пациентов с заболеванием 1, которые точно классифицированы моделью. Специфичность – доля пациентов с заболеванием 2, которые точно классифицированы моделью. Необходимость использования именно этих параметров наиболее актуальна для моделей с неравным разделением по наблюдениям.

ROC-кривая представляет собой график с осями x и y , где x – [1 – специфичность], y – [чувствительность]. Площадь под ROC-кривой находится в диапазоне от 0,5 до 1. Значения, стремящиеся к 1 (от 0,7 и выше), характеризуют качественные модели, к 0,5 – некачественные.

Методы морфологических исследований.

Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. Гистологическую проводку вырезанного материала

ла выполняли на гистологическом процессоре Shandon Excelsior ES. Приготовление парафиновых блоков проводили на станции для заливки биологических тканей парафином Histo Star (Thermo Scientific). С готовых парафиновых блоков делали срезы толщиной 4–6 мкм на ротационных микротомемах Н М 325 (Microm) с системой переноса срезов STS. Автоматизированную окраску срезов гематоксилином и эозином осуществляли на автомате для окрашивания микропрепаратов Shandon Varistain Gemini. Готовые гистологические препараты исследовали под микроскопом для лабораторных исследований Leica DM 2500 с цифровой камерой для микроскопии Leica DFC 320 и программным обеспечением Leica Application Suit Version 4.1.0.

Методы биохимических исследований.

Концентрацию СА-125 определяли в сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы Siemens (Германия).

Концентрацию sFas определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом, разработанным сотрудниками ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с использованием моноклональных антител против FasSA-8 LgG1(k), $(8,8 \pm 0,6) \cdot 10^7$ у. Чувствительность составила 0,3 нг/мл.

Концентрацию VEGF в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «R&D» (США). Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микроплашек «EL 800» фирмы «Bio-Tek Instruments, Ink» (США) в соответствии с инструкциями производителя.

Концентрацию ИЛ-6 измеряли иммуноферментным методом ELISA «сэндвичевого» типа с использованием реактивов компании «R&D» (США) согласно протоколу исследования. Все расчеты количественных уровней ИЛ-6 измеряли в пг/мл. Аналитическая чувствительность метода равна 1 пг/мл.

Методология принятия решений.

Как известно, в онкологии при наличии новообразований, зарегистрированных с помощью любых диагностических методов, подозрительных в отношении злокачественности, производится уточнение диагноза с помощью биопсии и морфологических исследований, а также стадирование при помощи УЗИ, сцинтиграфии и КТ с контрастированием. От результатов этих исследований зависит выбор методики лечения и объем оперативного вмешательства. В акушерской практике изотопные и рентгеноконтрастные методы диагностики имеют ограничения, пункция образований яичников применяется крайне редко.

Таблица 14 – Решающее правило для дифференциальной диагностики ООЯ/ОЯ у беременных (находится у врача УЗИ)

Параметр	Ультразвуковые признаки	Количество баллов
Структура	кистозно-солидная или солидно-кистозная или солидная <input type="checkbox"/>	1 балл
	кистозная <input type="checkbox"/>	0 баллов
Строение (количество камер)	Двухкамерное или многокамерное <input type="checkbox"/>	1 балл
	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 ультразвуковом исследовании 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.

Для определения врачебной тактики пользовались разработанными нами решающими правилами (таблица 14).

Модель показала 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.

Нами разрабатывалась методика рационального ведения беременности у пациенток с новообразованиями яичников, которая заключалась в сохранении беременности до максимально возможного срока только при наличии признаков доброкачественности наблюдаемого процесса. При наличии хирургических показаний или подозрении на злокачественный процесс оперативное лечение проводилось в любые сроки беременности. Определяющим основанием для проведения хирургического лечения являлось заключение консилиума. Критерием правильной диагностики служил только гистологический диагноз.

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 консилиум учитывал предварительный диагноз ультразвукового исследования образований, клиническое течение, хирургические показания и акушерскую ситуацию. Если мнение экспертов не совпадало с предварительным ультразвуковым диагнозом относительно признаков злокачественности, то главным в определении тактики ведения

таких пациенток было решение консилиума, которое всегда склонялось к оперативному вмешательству и взятию биопсии. Для определения характера ОЯ при подозрении на малигнизацию до морфологической верификации у беременных с новообразованиями яичников использовали уровни СА-125, VEGF и ИЛ-6, рассчитанные Манухиным И. Б. и соавт. [121] с исходным пороговым значениями VEGF, превышающими 500 пг/мл, и ИЛ-6 – превышающими 8,1 пг/мл. При этом специфичность теста, по данным авторов, составляла 91,5%, а чувствительность – 75%.

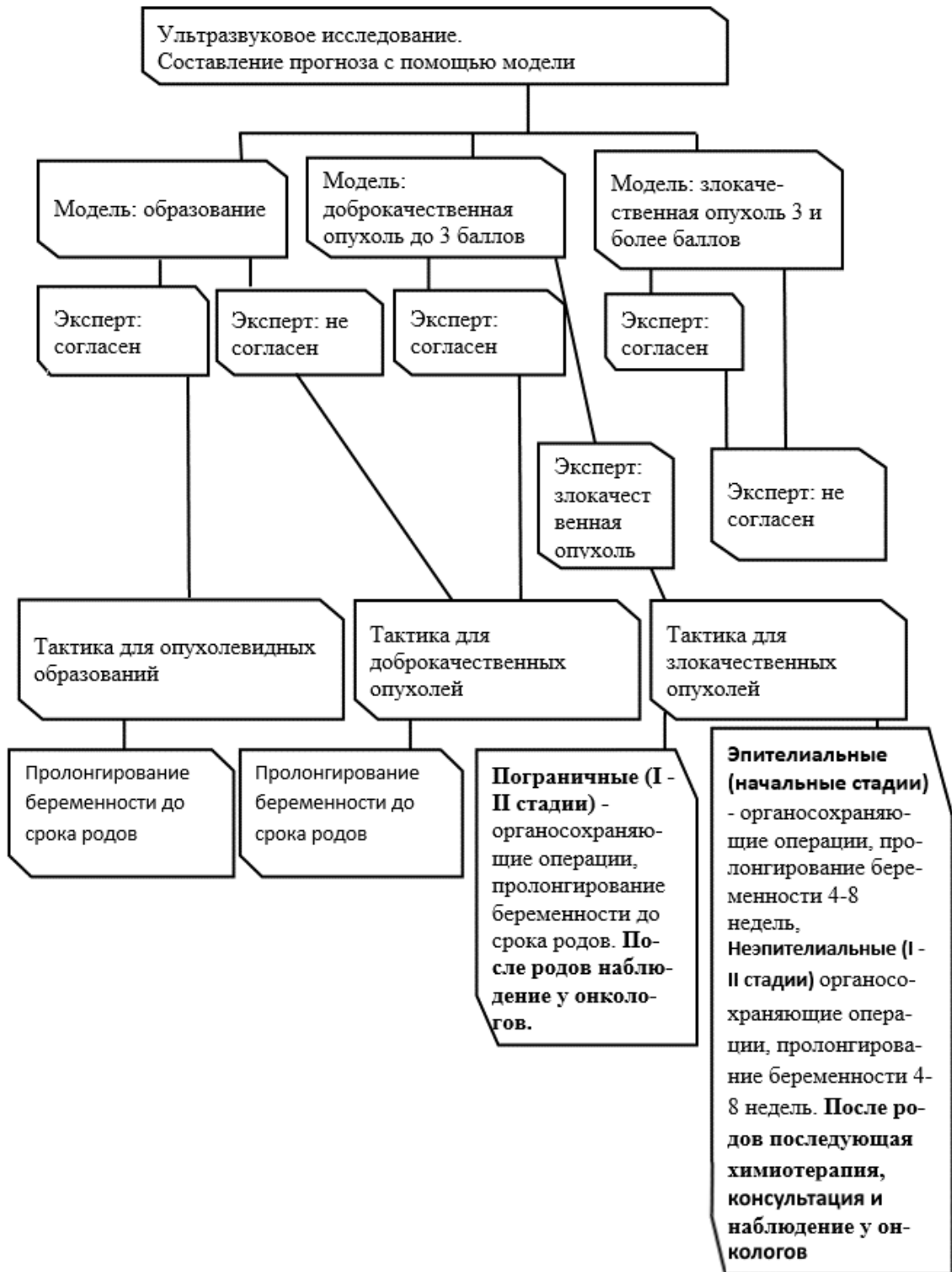


Рис. 4. Алгоритм принятия решений при определении врачебной тактики путем составления прогноза с помощью диагностических моделей.

При оценке результатов научного исследования обычно используется сравнение с контрольной группой, в которой при совпадающих нозологиях не были применены исследуемые методики лечения. В нашем исследовании контрольные-

ми могли быть беременные, которые, несмотря на возможность пролонгирования, выбрали бы экстренное хирургическое вмешательство. И, наоборот, беременные, имеющие показания к операции, отказались бы от хирургического лечения. Наша работа по своему направлению в первую очередь являлась клинической, а научный и экспериментальный характер в ней имел вторичное значение. Рассматривая работу как научный эксперимент, мы проводили **ЛИНЕЙНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**. Все пациентки, у которых нам удавалось определить отсутствие экстренных медицинских показаний к операции, были поставлены в известность о выборе между экстренным вмешательством или пролонгированием беременности, и во всех случаях был выбран второй вариант.

Согласно постановлению правительства РФ №522 от 12.08.2007 г. «Об определении степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» (приложение к приказу №194н от 24.04.2008 г. «Медицинские критерии определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» (п. 6.7), прерывание беременности классифицируется как тяжкий вред здоровью. Нанесение тяжкого вреда здоровью по неосторожности является составом преступления, согласно статье 118 Уголовного кодекса РФ (ч. 1, ч. 2).

Исходя из вышеизложенного, по этическим соображениям и с учетом законов РФ у нас не могло сформироваться истинной контрольной группы. Для проверки результативности примененных методик мы использовали **ПЕРЕКРЕСТНОЕ СРАВНЕНИЕ**, когда существующая группа сравнивается с прогностическими результатами лечения традиционным методом у участниц этих же групп. При таком делении истинную группу составили беременные, которым мы проводили обследование и хирургическое лечение на основании нашего прогноза, прогностическую (группу сравнения) – те же беременные, оперативное лечение которым могло быть проведено на основании общепринятого УЗИ в более ранние сроки беременности. Результаты в группе сравнения получены путем пересчета большего количества пациентов и истинного процентного соотношения результатов родов в нашем лечебном учреждении. В последующем эти наблюдения являлись

контролем для определения клинического значения, предложенной методики дифференциальной диагностики новообразований яичников у беременных.

Глава 3. Современные возможности ультразвуковой диагностики различных опухолей яичников у беременных

Количество обследованных пациенток и гистологическая структура выявленных новообразований яичников представлены в таблице 15.

Таблица 15 – 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

Шестнадцать кист желтого тела саморедуцировались.

3.1. Семиотика новообразований яичников у беременных.

При первичном исследовании наиболее распространенные УЗИ описательные морфологические характеристики образований приходилось дифференцировать между собой в пределах даже одной нозологической группы.

Кисты желтого тела у беременных при сроке беременности до 16 недель в 10 из 25 наблюдений отличались разнообразием эхографической картины. В 6 наблюдениях регистрировалась полностью анэхогенная и однородная структура с наличием небольшого количества участков мелкосетчатого строения. У 4 обследованных беременных кисты имели неровные внутренние контуры. В образованиях было обнаружено содержимое в виде неоднородной мелкодисперсной взвеси, тонкие перегородки неправильной формы, большое количество пристеночных включений повышенной эхогенности, располагающихся по всему периметру кисты, иногда они занимали значительную часть полости кисты (скопление гемосидерина и фибрина). На эхограммах неизменная ткань яичника визуализировалась в виде участков менее 1 см, неоднородное содержимое полостей, в том числе и пристеночные структуры, являлись аваскулярными при ЦДК. В связи с этим возникала необходимость у этих 6 пациенток дифференцировать кисты желтого тела с фолликулярными кистами, а при наличии взвеси и эхогенных пристеночно расположенных структур у 4 из них – с эндометриоидными кистами и папиллярными цистаденомами.

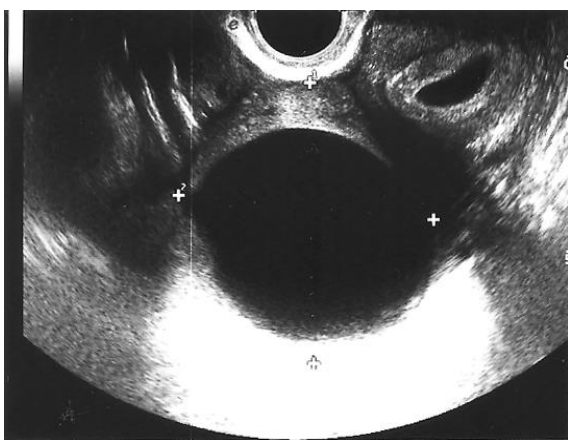


Рис. 5. Эхограмма кисты желтого тела. Поперечное ТВ-сканирование.

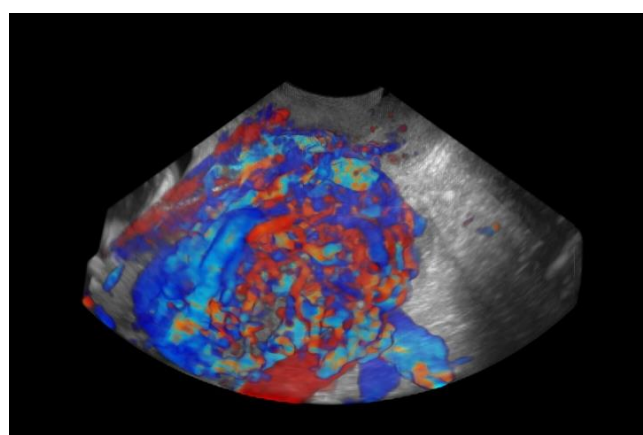


Рис. 6. Киста желтого тела. Элементы мозаичного кровотока в стенке кисты. Цветное доплеровское картирование (3D).



Рис. 7. Эхограмма кисты желтого тела с геморрагическим содержимым. Поперечное ТВ-сканирование.



Рис. 8. Эхограмма кисты желтого тела с геморрагическим содержимым. Продольное ТВ-сканирование.

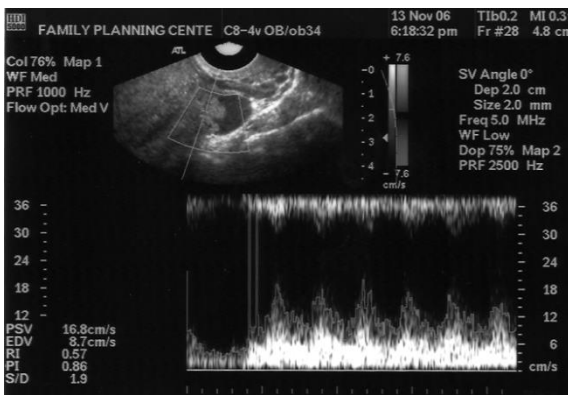


Рис. 9. Допплерограмма сосудов стенки кисты желтого тела. Поперечное ТВ-сканирование. Кривая артериального кровотока. PI – 0,86; RI – 0,57.

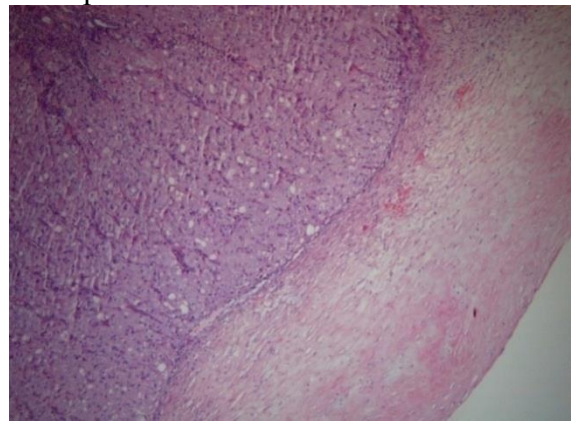


Рис. 10. Киста желтого тела с гиалинозом. (Г–Э), х50.

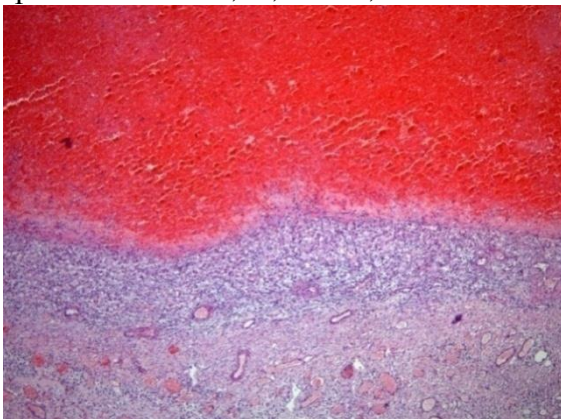


Рис. 11. Киста желтого тела с кровоизлиянием, Г–Э, х50.

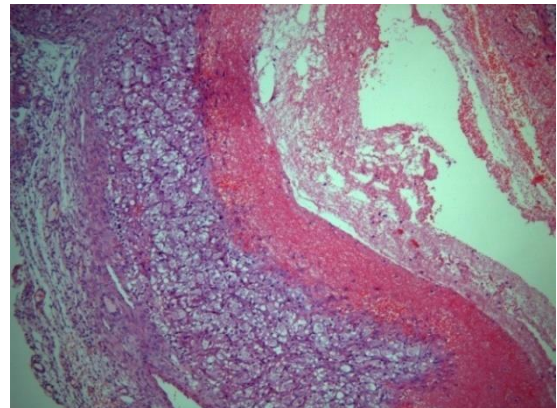


Рис. 12. Киста желтого тела с кровоизлиянием, Г–Э, х50.

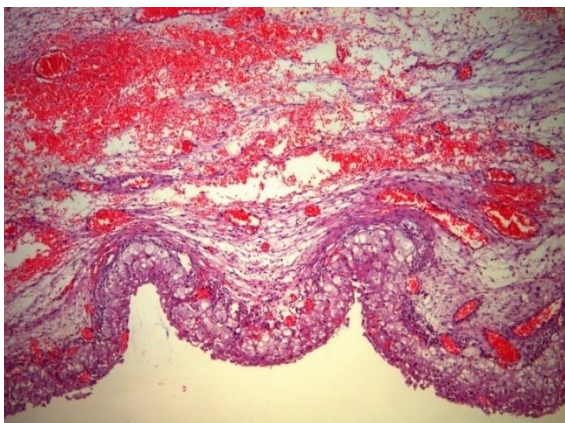


Рис. 13. Киста желтого тела с кровоизлиянием, Г-Э, х50.

Параовариальные кисты у беременных в своем эхографическом изображении в большинстве наблюдений (в 18 из 30) визуализировались как анэхогенные образования, расположенные отдельно от яичника или вплотную прилежащие к нему. При больших размерах (более 10 см в диаметре) образования визуализировать яичник не представлялось возможным у 5 беременных, что приводило к диагностическим сложностям. Также у 4 пациенток при наличии на внутренней поверхности кисты пристеночных компонентов губчатой структуры и взвеси, особенно при расположении кисты вплотную к яичнику или при отсутствии визуализации яичника (при больших размерах – более 10 см в диаметре), возникали трудности в дифференциации параовариальных кист и серозных папиллярных цистаденом. В 3 наблюдениях в параовариальных кистах определялась гиперэхогенная, смещаемая при перкуссии, мелкодисперстная взвесь. Отличие этого образования состояло в том, что оно регистрировалось в большинстве наблюдений отдельно от яичника.



Рис. 14. Параовариальная киста. Продольное ТВ-сканирование.

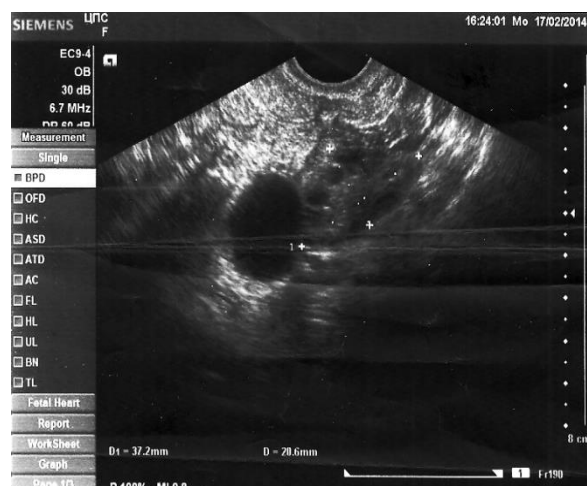


Рис. 15. Параовариальная киста. Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 16. Папиллярная цистаденома, развившаяся в параовариальной кисте. Продольное ТВ-сканирование.

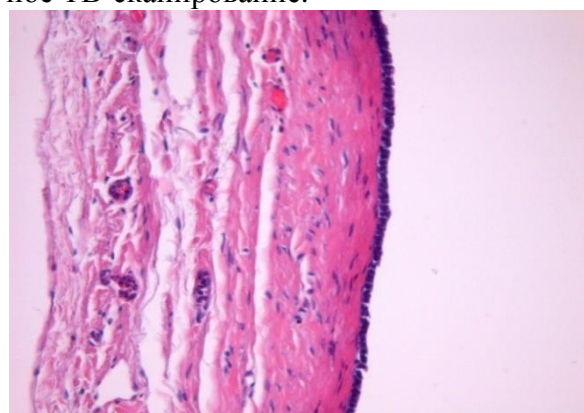


Рис. 17. Параовариальная киста, Г-Э, x50.

Текалютеиновые кисты у беременных в 3 наблюдениях выявлялись на сканограммах как многокамерные анэхогенные образования больших размеров, чаще двухсторонние, с признаками кровоизлияния (взвесь, аваскулярные линейные и эхогенные включения неправильной формы) в некоторых кистозных полостях. В одном из 3 наблюдений такую кисту пришлось дифференцировать с серозной цистаденомой при многокамерном ее строении.

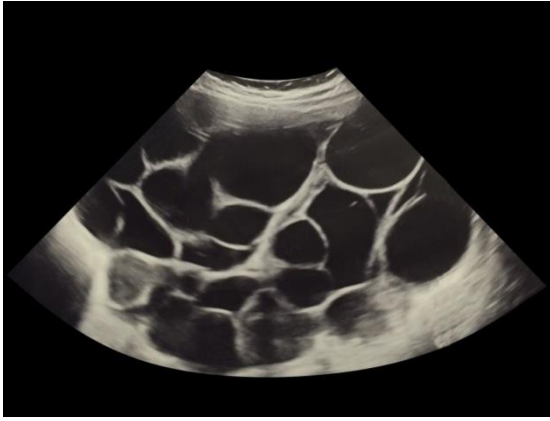


Рис. 18. Текалютеиновые кисты.
ТА-сканирование.



Рис. 19. Текалютеиновые кисты.
ТА-сканирование.



Рис. 20. Текалютеиновые кисты.



Рис. 21. Текалютеиновые кисты.

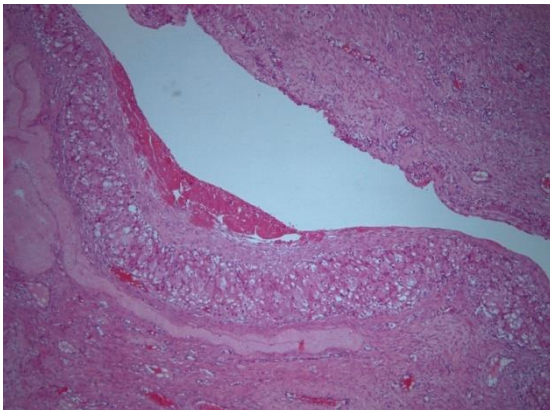


Рис. 22. Стенка hyperreactioluteinalis – кисты, лишенная клеток гранулезы, с лютеинизацией theca interna. Г-Э, x50.

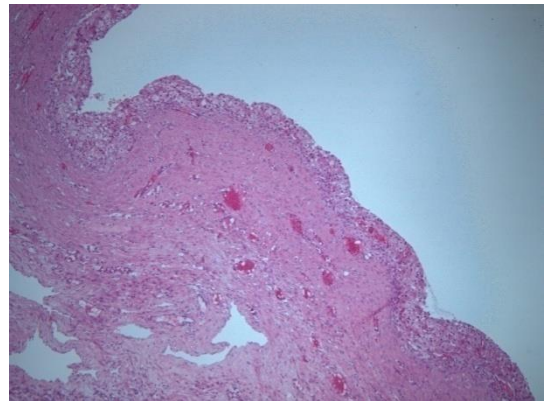


Рис. 23. Стенка кисты, лишенная клеток гранулезы, с лютеинизацией theca interna. Г-Э, x50.

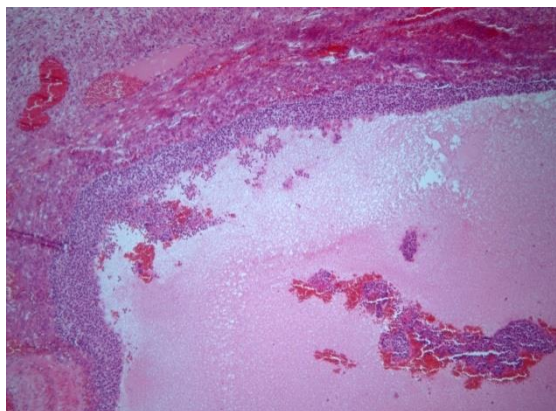


Рис. 24. Стенка кисты с сохраненными клетками гранулезы. Г–Э, х50.

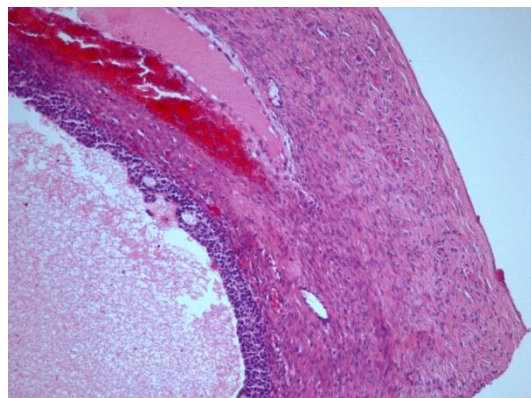


Рис. 25. Стенка кисты с сохраненными клетками гранулезы. Г–Э, х100.

Эндометриоидные кисты у 15 из 26 беременных при «характерной» эхографической картине (расположение сбоку или сзади от матки, наличие утолщенной стенки, создающей эффект двойного контура, наличие несмещаемой мелкодисперсной взвеси – симптом матового стекла) на эхограммах имели крайне неоднородную внутреннюю структуру с различными акустическими проявлениями. В 12 из 26 наблюдений были пристеночные гиперэхогенные и средней эхогенности включения (сгустки крови) и множественные зоны губчатого строения с мелкобугристым контуром на внутренней поверхности образования (складки слизистой и хорошо васкуляризованные псевдопапиллярные структуры – децидуальная трансформация стромы). Во всех кистах была обнаружена васкуляризация во внутрикистозных папиллярных разрастаниях, в утолщенной стенке и в перегородках (при многокамерном варианте строения) с $RI\ 0,37-0,55$. У 12 обследованных эндометриоидные кисты имели схожее строение с истинными опухолями яичников, муцинозными цистаденомами, зрелыми тератомами с дермоидным бугорком и серозными папиллярными и пограничными цистаденомами. В 3 наблюдениях на сканограммах эндометриоидные кисты были похожи на серозные цистаденомы: округлой формы, гипоэхогенные образования с наличием небольшого количества взвеси, аваскулярные при ЦДК.

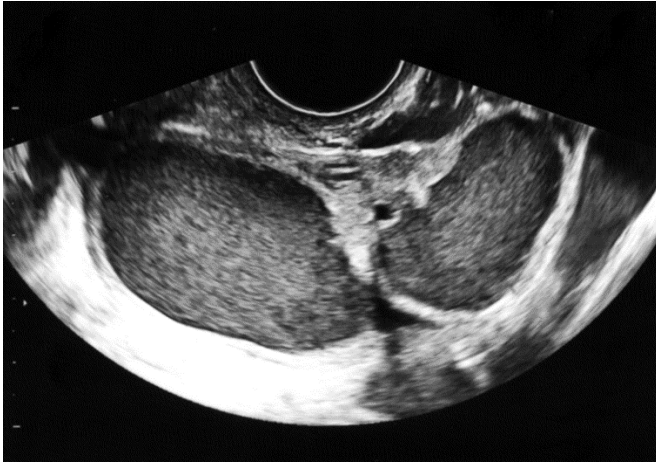


Рис. 26. Эндометриоидная киста (симптом «матового стекла» и участки децидуального метаморфоза). Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 27. Эндометриоидная киста (децидуальный метаморфоз). Поперечное ТВ-сканирование.

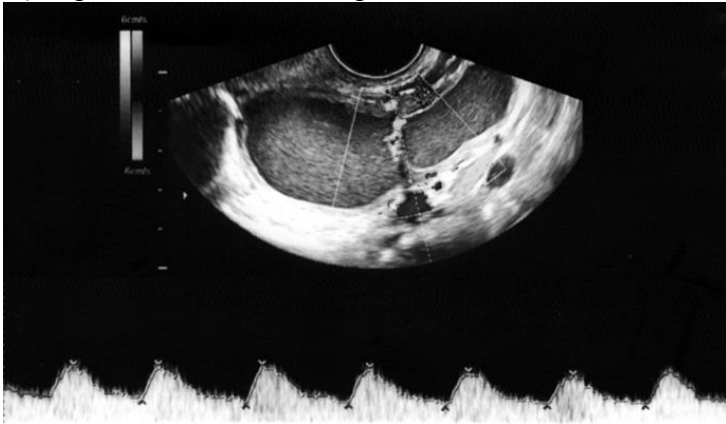


Рис. 28. Допплерограмма эндометриоидной кисты. Продольное ТВ-сканирование. Кривая артериального кровотока. RI – 0,51.

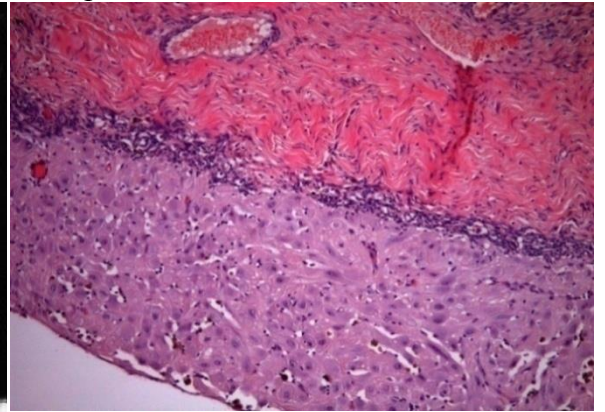


Рис. 29. Эндометриоидная киста яичника с децидуальным метаморфозом стромы. Г–Э, x100.

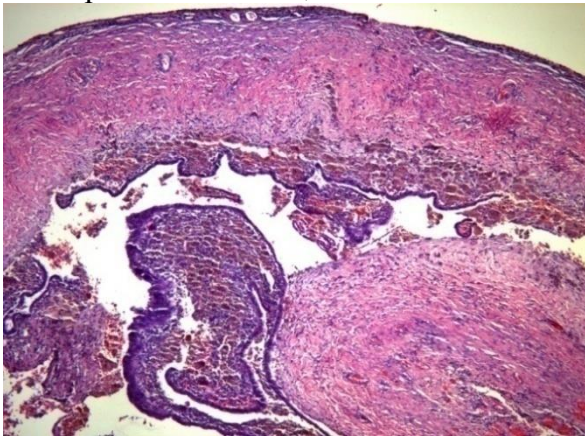


Рис. 30. Эндометриоидная киста яичника с кровоизлияниями в строме, децидуальный метаморфоз отсутствует. Г–Э, x50.

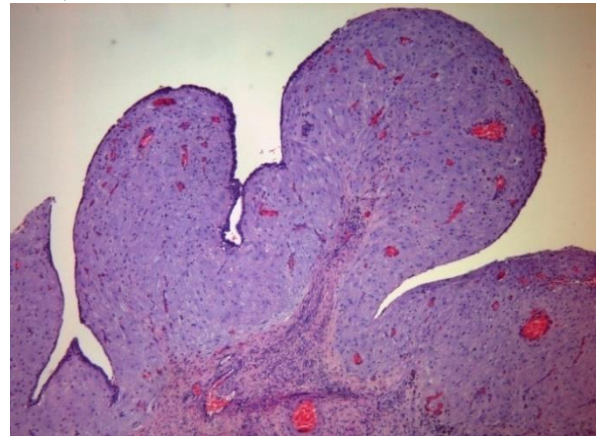


Рис. 31. Эндометриоидная киста с выраженным децидуальным метаморфозом и формированием псевдососочковых структур. Г–Э, x50.

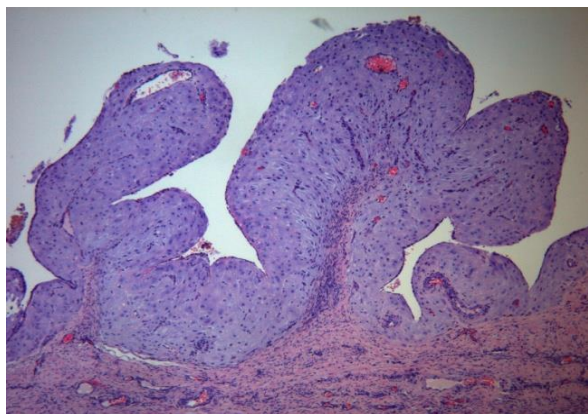


Рис. 32. Эндометриоидная киста с выраженным децидуальным метаморфозом и формированием псевдососочковых структур. Г–Э, х50.

Фибромы у беременных в 2 наблюдениях были представлены опухолями, преимущественно солидного строения, аваскулярными при ЦДК, низкой эхогенности, овальной или округлой формы, расположенными сбоку от матки и выше ее дна. Поскольку схожая эхографическая картина наблюдалась у 2 беременных при миоме матки с субсерозным расположением миоматозного узла, то возникала необходимость в дифференциальной диагностике этих двух патологических состояний. В одном наблюдении при небольших размерах опухоли (6 см в диаметре) визуализация ткани яичника наряду с опухолью позволила правильно диагностировать фиброму яичника.



Рис. 33. Эхограмма фибромы яичника. Продольное ТВ-сканирование.

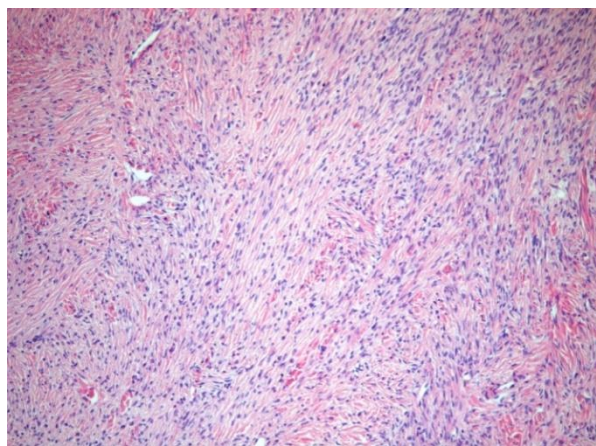


Рис. 34. Фиброма яичника. Г–Э, х100.

Зрелые тератомы у беременных на сканограммах отличались полиморфизмом эхографического изображения с различным сочетанием жидкостного и плот-

ного компонентов в любом сроке беременности. Наиболее часто встречались опухоли с кистозной формой ультразвуковой структуры, со смешанным строением и преобладанием плотного компонента. Тератомы яичников в 50 из 62 наблюдений были представлены односторонними опухолями. При небольших размерах (до 2 см в диаметре) опухоль не выступала над поверхностью яичника и располагалась сбоку и сзади от матки. Опухоли больших размеров (более 6 см в диаметре) не позволяли визуализировать ткань яичника и располагались чаще всего сбоку и выше дна матки. Важным диагностическим признаком этих опухолей являлся дермоидный бугорок, на сканограммах – плотный компонент высокой эхогенности на внутренней поверхности опухоли. При больших размерах и многокамерном строении опухоли (12 наблюдений) из-за визуализации только одной из камер не всегда удавалось выявлять дермоидный бугорок. У 4 обследуемых имел место выраженный полиморфизм внутреннего строения зрелых тератом: наличие взвеси, плотных включений губчатой структуры, перегородок различной толщины, множественных штриховых и тонких линейных включений, уровня расслоения анэхогенного и гиперэхогенного компонентов образования. У этих беременных тератомы были ошибочно приняты за серозные и муцинозные цистаденомы (в том числе и папиллярные). В одном наблюдении струма яичника: трехкамерная кистозная опухоль имела на эхограмме пристеночный компонент мелко-губчатого строения средней эхогенности с диаметром основания 1,5 см (тиреоидная ткань) и была ошибочно идентифицирована как муцинозная папиллярная цистаденома.

В 6 наблюдениях возникали трудности при дифференцировке кистозных тератом и серозных цистаденом. Четкие ровные внутренние контуры образования были характерны для серозной гладкостенной цистаденомы. При использовании ЦДК отмечалось либо наличие единичных цветовых локусов периферического кровотока (RI 0,4–0,6), либо аваскулярность опухоли.

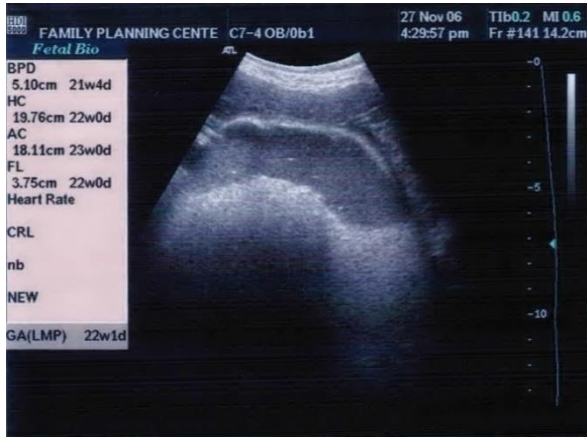


Рис. 35. Эхограмма зрелой тератомы яичника. Поперечное ТВ-сканирование.

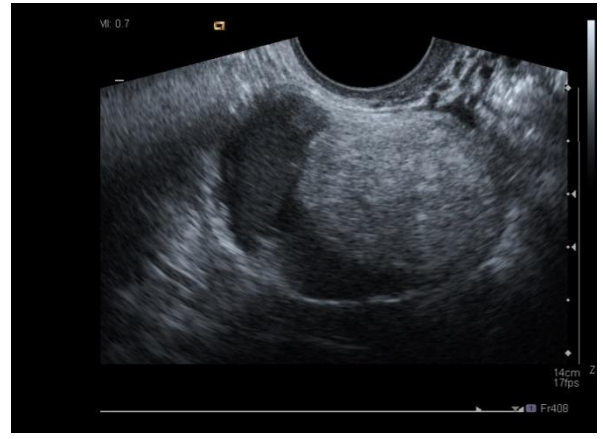


Рис. 36. Эхограмма зрелой тератомы яичника. Поперечное ТВ-сканирование.



Рис. 37. Эхограмма зрелой тератомы яичника («опухоль-невидимка»). Поперечное ТА-сканирование.



Рис. 38. Эхограмма струмы яичника (зрелая тератома с преобладанием тиреоидной ткани). Продольное ТА-сканирование.

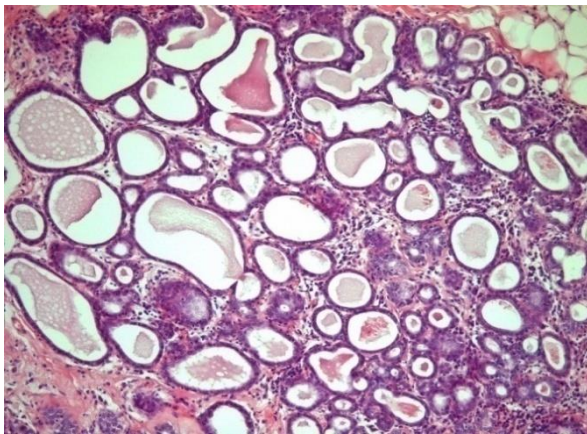


Рис. 39. Струма яичника. Участок тиреоидной ткани с множественными фолликулами, заполненными коллоидом. Г-Э, x100.



Рис. 40. Эхограмма зрелой кистозной тератомы. Продольное ТА-сканирование.



Рис. 41. Зрелая кистозная тератома яичника с преобладанием муцинозного компонента (Макроскопическая картина).



Рис. 42. Паренхиматозный бугорок в зрелой кистозной тератоме (Макроскопическая картина).

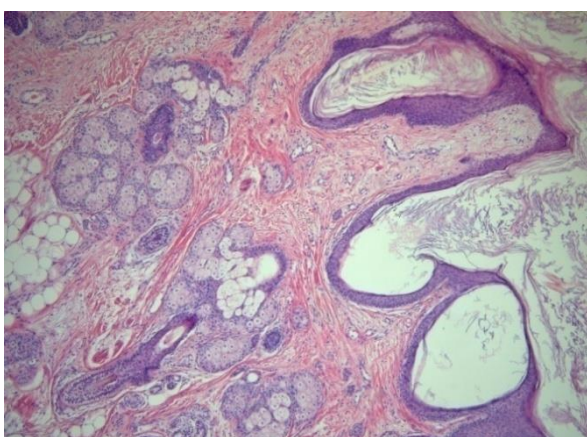


Рис. 43. Зрелая тератома яичника: паренхиматозный бугорок с элементами кожи. Г-Э, x100.



Рис. 44. Зрелая тератома яичника. Интраоперационное фото.

Незрелые тератомы у беременных в двух наблюдениях на сканограммах до 16 недель беременности были представлены гипervasкуляризованными образованиями солидно-кистозной структуры. У одной беременной в 21 неделю беременности была выявлена солидная структура неправильной формы, с неровными контурами, сопровождающаяся асцитом. При проведении доплерографии регистрировался мозаичный тип кровотока с центральным и периферическим расположением цветовых локусов. В обоих наблюдениях был установлен ошибочный диагноз пограничной серозной папиллярной цистаденомы с подозрением на малигнизацию.



Рис. 45. Эхограмма незрелой тератомы. Стадия IA (Grade 2). Поперечное ТВ-сканирование.



Рис. 46. Эхограмма незрелой тератомы. Стадия IA (Grade 2). Продольное ТА-сканирование.

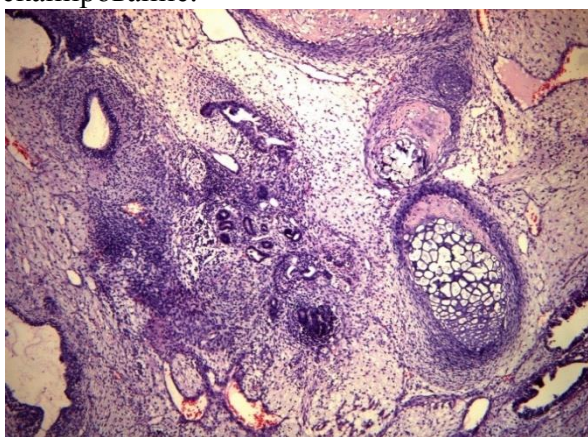


Рис. 47. Незрелая тератома яичника. Г-Э, х50.

Цистаденомы яичников у беременных в подавляющем большинстве (46 из 76) наблюдений были представлены гладкостенными серозными цистаденомами. Это были односторонние анэхогенные опухоли кистозной структуры с ровной и гладкой внутренней поверхностью, чаще однокамерные, их величина колебалась от 5 до 20 см. Иногда на сканограммах определялись локальные утолщения стенки, единичные перегородки и мелкодисперсная смещаемая взвесь. В 5 наблюдениях пристеночное скопление гиперэхогенной взвеси, осевшей в виде пристеночного компонента, создавала впечатление наличия папиллярных структур. При этом пристеночные компоненты оставались аваскулярными при приведении доплерографии.

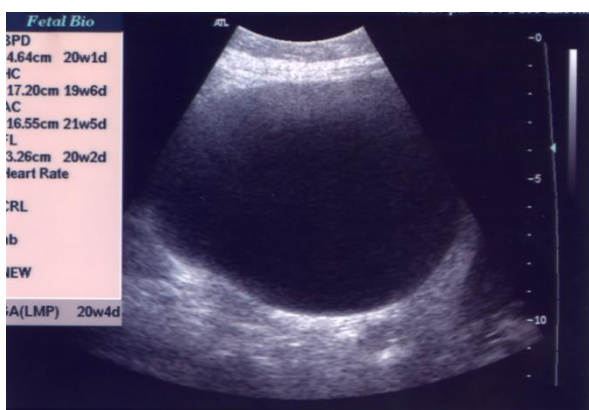


Рис. 48. Эхограмма серозной цистаденомы. Поперечное ТА-сканирование.

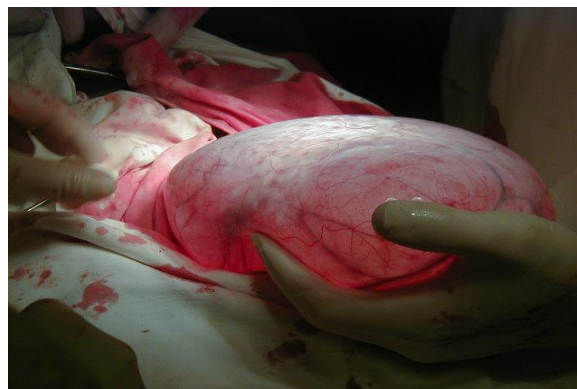


Рис. 49. Серозная цистаденома. Интраоперационное фото.

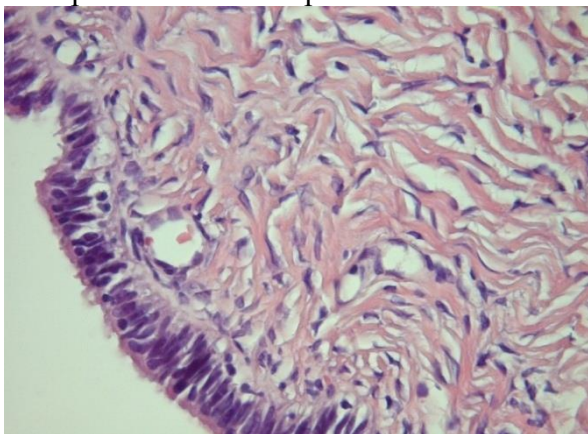


Рис. 50. Серозная цистаденома яичника. Г-Э, x200.

Папиллярные цистаденомы. У 8 пациенток в сроки 8–12 недель и у 4 – в 16–20 недель беременности выявили эхоструктуры кистозного строения с внутрипросветными пристеночными включениями-вегетациями, различными по величине и количеству. В 3 из 12 наблюдений эти образования приходилось дифференцировать с муцинозными цистаденомами, когда имелись взвесь и перегородки, в основном единичные, реже множественные. Цветовое доплеровское картирование у большинства образований выявляло сосуды с $RI > 0,5$ в капсуле и папиллярных разрастаниях.

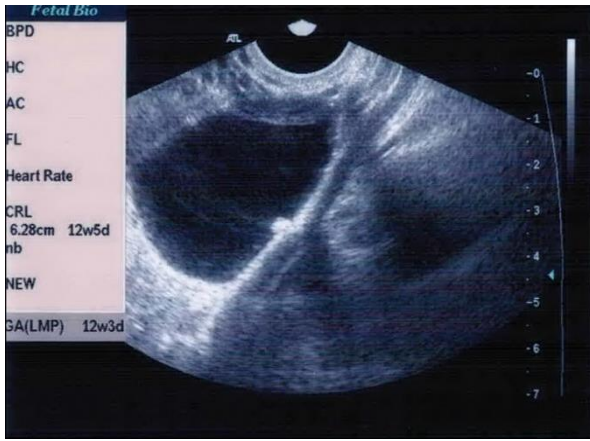


Рис. 51. Эхограмма папиллярной серозной цистаденомы. Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 52. Эхограмма папиллярной серозной цистаденомы. Поперечное ТВ-сканирование.



Рис. 53. Эхограмма папиллярной серозной цистаденомы. Поперечное ТВ-сканирование.



Рис. 54. Серозная папиллярная цистаденома яичника. Г-Э, х50.

Муцинозные цистаденомы при УЗИ в 3 наблюдениях в сроки 8–16 недель и в 4 – в 16–22 недели беременности определялись на сканограммах как многокамерные образования больших размеров (до 25–30 см в диаметре), расположенные сбоку и выше дна матки, с перегородками различной толщины (до 5–10 мм), с большим количеством эхогенной взвеси. В 5 из 7 наблюдений перегородки располагались на отдельных участках кистозной полости и тогда, при компактной визуализации множественных перегородок, создавалось впечатление наличия плотного компонента, что и приводило к необходимости дифференциации со зрелыми тератомами, эндометриоидными кистами и серозными папиллярными цистаденомами. При цветовой доплерографии выявлялись сосуды в капсуле и перегородках опухоли ($RI > 0,5$).



Рис. 55. Эхограмма муцинозной цистаденомы. Продольное ТА-сканирование.



Рис. 56. Эхограмма муцинозной цистаденомы. Продольное ТВ-сканирование.

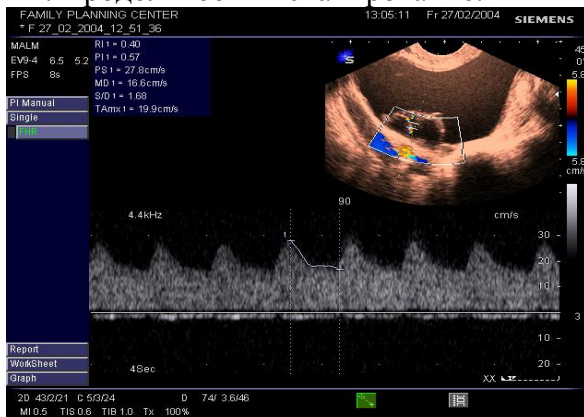


Рис. 57. Допплерограмма стенки сосуда муцинозной цистаденомы. Продольное ТВ-сканирование. Кривая артериального кровотока. PI – 0,57; RI – 0,40.

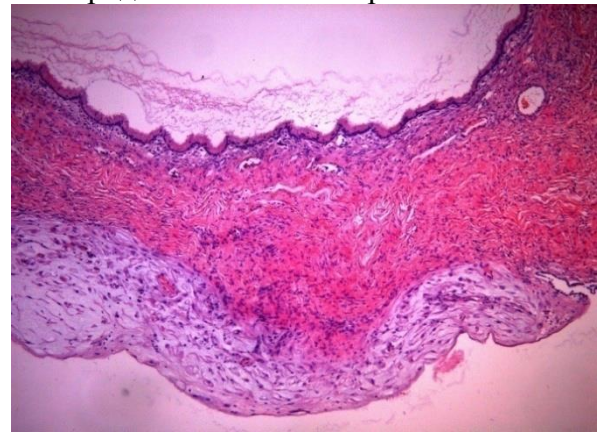


Рис. 58. Муцинозная цистаденома яичника с децидуальным метаморфозом в стенке. Г–Э, x50.

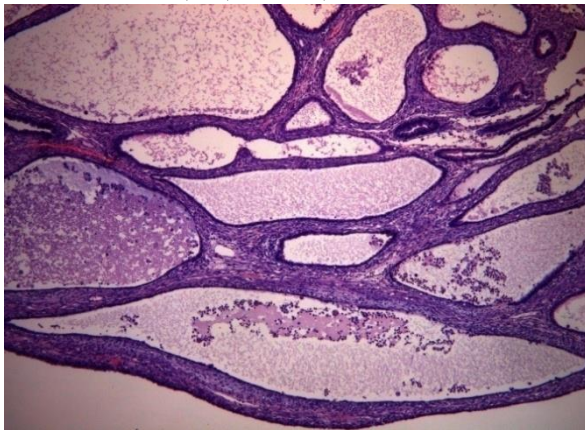


Рис. 59. Муцинозная цистаденома яичника с фиброзными структурами. Г–Э, x50.



Рис. 60. Муцинозная цистаденома яичника. Интраоперационное фото.

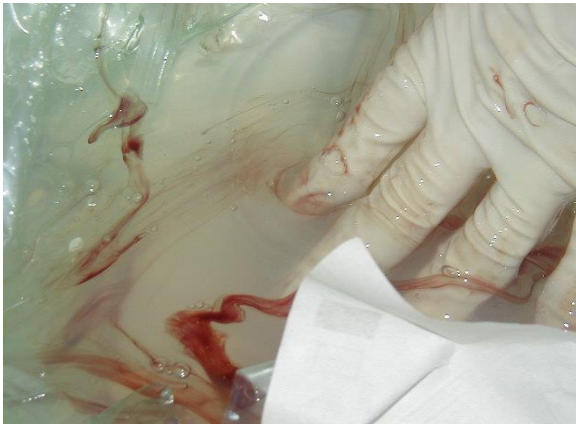


Рис. 61. Муцин.



Рис. 62. Эхограмма муцинозной папиллярной цистаденомы. Продольное ТВ-сканирование.

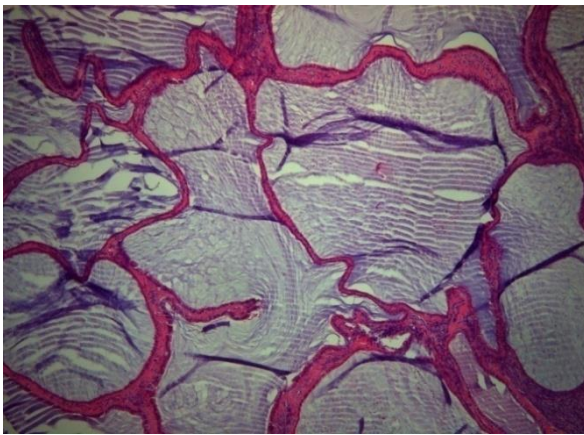


Рис. 63. Муцинозная папиллярная цистаденома. Участок с фиброзными структурами. Г-Э, х50.

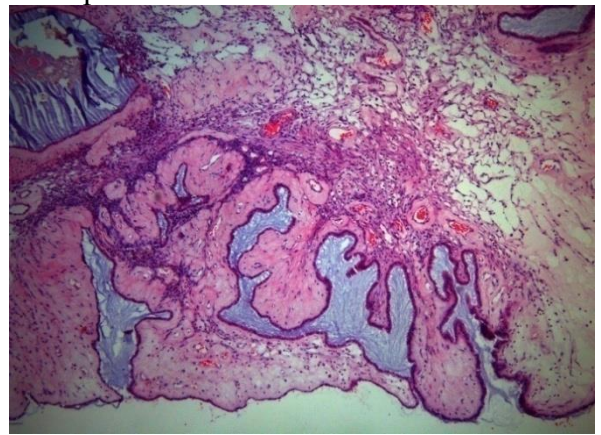


Рис. 64. Муцинозная папиллярная цистаденома яичника. Участок стенки с сосочковыми разрастаниями. Г-Э, х50.

При **ПОЯ** у 8 из 22 обследованных преобладал солидно-кистозный тип строения. Эхографическими признаками (в 6 из 8 наблюдений) являлись: многокамерный тип строения, наличие мелко- и среднедисперсной взвеси, множественных пристеночных папиллярных разрастаний большого диаметра (в 4 наблюдениях сливного характера). Для муцинозного типа опухоли характерными особенностями на эхограммах являлись большое количество различных по толщине перегородок, мелкочаеистых структур по типу «пчелиных сот», наличие взвеси муцина в виде эхогенных включений точечной, линейной и неправильной формы в сочетании с асцитом. При доплерографии выявлялась центральная и периферическая гиперваскуляризация с мозаичным типом кровотока ($RI < \text{или} = 0,4$).

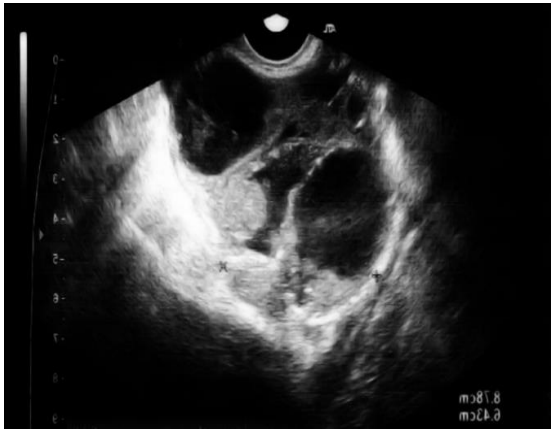


Рис. 65. Эхограмма пограничной серозной папиллярной цистаденомы яичника. Стадия IA. Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 66. Эхограмма пограничной серозной папиллярной цистаденомы яичника. Стадия IA. Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 67. Эхограмма пограничной серозной папиллярной цистаденомы яичника. Стадия IA. Поперечное ТВ-сканирование.

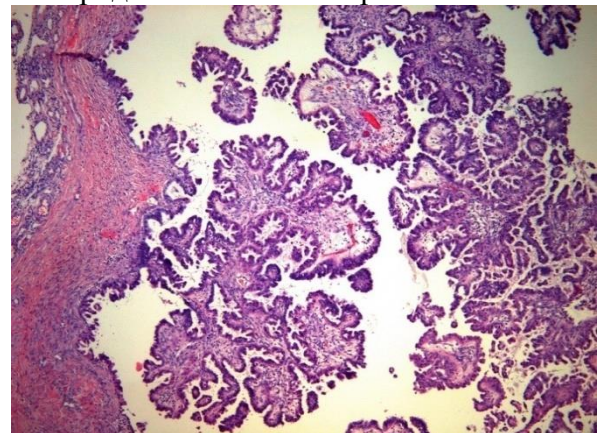


Рис. 68. Серозная папиллярная пограничная цистаденома яичника. Г-Э, х50.



Рис. 69. Серозная папиллярная пограничная цистаденома яичника. Наружная поверхность.

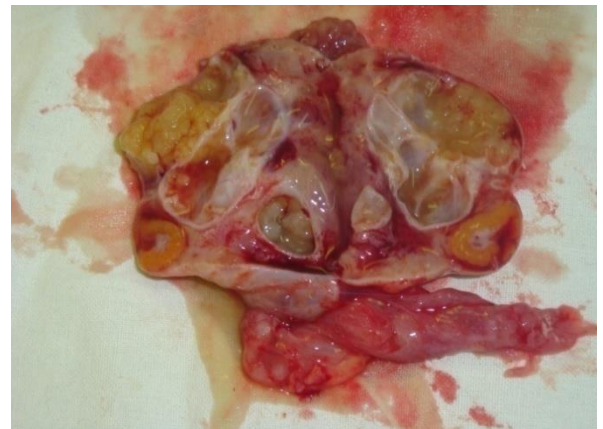


Рис. 70. Серозная папиллярная пограничная цистаденома яичника. Вид опухоли на разрезе.



Рис. 71. Эхограмма муцинозной пограничной цистаденомы яичника. Стадия IA. Поперечное ТВ-сканирование.

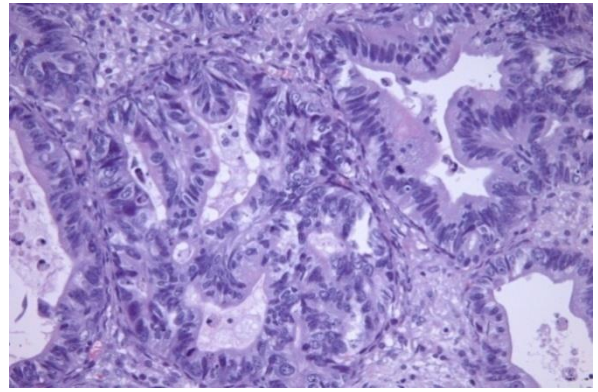


Рис. 72. Муцинозная пограничная цистаденома яичника. Г–Э, x200.

Андробластома (в единственном наблюдении в сроке 9 недель беременности) на эхограмме была представлена односторонней опухолью солидного типа небольшого размера (диаметром 4 см) с несколькими гипоэхогенными (кистозными) включениями диаметром до 5 мм и гиперэхогенными тяжами с точечными гиперэхогенными включениями. Нами ошибочно была принята за герминогенную опухоль. При ЦДК выявлялось множество локусов кровотока в центральной части солидного компонента с наличием мозаичного типа кровотока и низкими показателями индекса резистентности (RI 0,24).

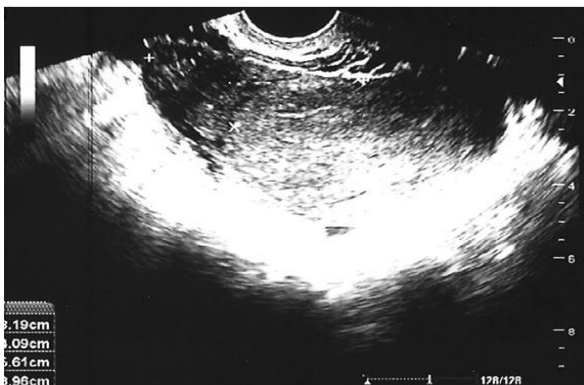


Рис. 73. Эхограмма андробластомы яичника. Стадия IA. Продольное ТА-сканирование.

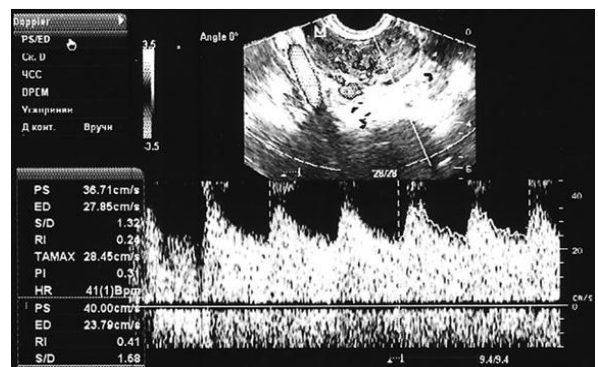


Рис. 74. Допплерограмма в солидном компоненте андробластомы яичника. Продольное ТВ-сканирование. RI – 0,31; RI – 0,24.

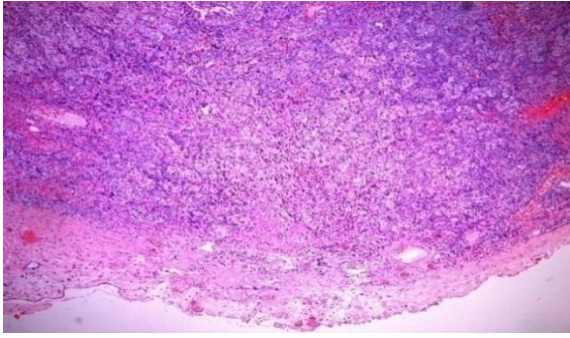


Рис. 75. Опухоль Сертоли-Лейдига (андробластома) яичника низкой дифференцировки. Г-Э, х50.

Дисгерминомы в 2 наблюдениях (в сроки беременности 8 и 12 недель) визуализировались на сканограммах как односторонние опухоли неправильной формы солидного строения, с бугристыми наружными контурами, с чередованием участков средней и повышенной эхогенности различной формы и диаметра. При проведении ЦДК преобладали цветовые локусы венозного кровотока, однако в центральной части имелись цветовые локусы артериального кровотока со средними показателями $RI < 0,4$.



Рис. 76. Эхограмма дисгерминомы яичника. Стадия IA. Продольное ТВ-сканирование.

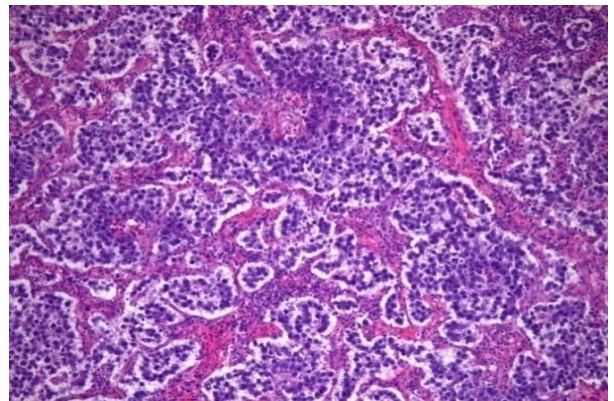


Рис. 77. Дисгерминома яичника. Г-Э, х100.



Рис. 78. Эхограмма дисгерминомы яичника. Стадия IA. Продольное ТВ-сканирование. Локусы кровотока.



Рис. 79. Макропрепарат. Дисгерминома яичника.

Рак яичников (45 наблюдений). У 8 беременных серозные аденокарциномы на эхограммах регистрировались как одно- и двухкамерные образования смешанной эхоструктуры.



Рис. 80. Эхограмма серозной карциномы яичника. Стадия IA (T1aN0M0). Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 81. Эхограмма серозной карциномы яичника. Стадия IA (T1aN0M0). Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 82. Эхограмма серозной карциномы яичника. Стадия IA (T1aN0M0). Продольное ТВ-сканирование.

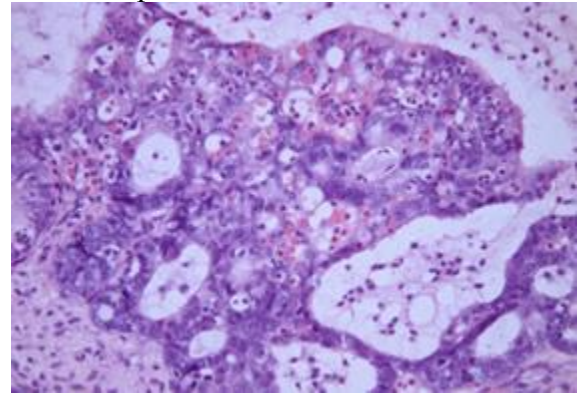


Рис. 83. Серозная карцинома яичника. Г-Э, x200.

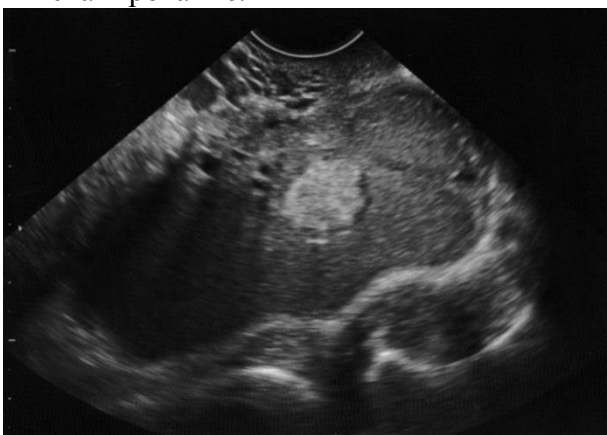


Рис. 84. Эхограмма эндометриоидной карциномы яичника. Стадия IB (T1bN0M0). Продольное ТВ-сканирование.



Рис. 85. Эхограмма эндометриоидной карциномы яичника. Стадия IB (T1bN0M0). Продольное ТВ-сканирование.

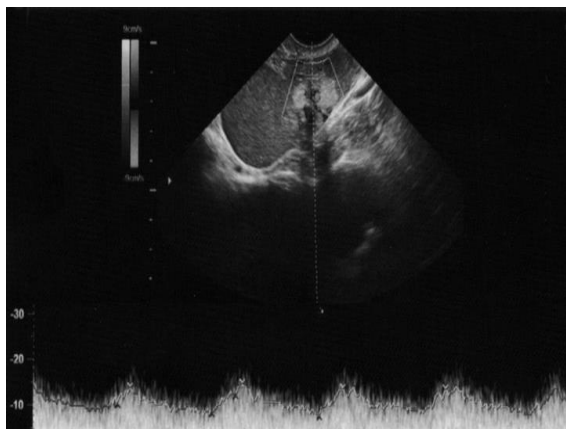


Рис. 86. Допплерограмма эндометриоидной карциномы яичника. RI – 0,36. Стадия IB (T1bN0M0). Продольное ТВ-сканирование.

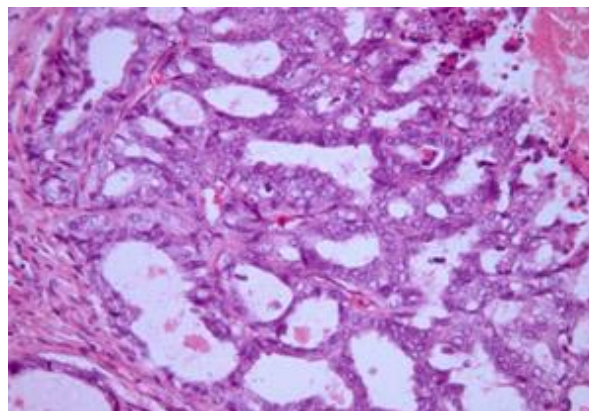


Рис. 87. Эндометриоидная карцинома яичника. Г–Э, х200.



Рис. 88. Эхограмма муцинозной карциномы яичника. Стадия IA (T1aN0M0). Продольное ТВ-сканирование.

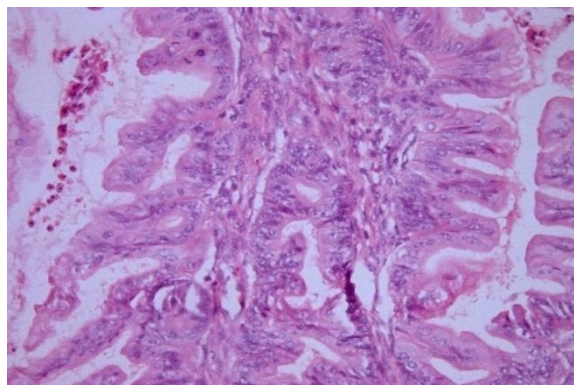


Рис. 89. Муцинозная карцинома яичника. Г–Э, х200.

В 5 наблюдениях преобладал солидный компонент с наличием взвеси и множественных пристеночных папиллярных разрастаний сливного характера. В этих наблюдениях отмечался выраженный низкорезистентный кровоток в стенке опухоли и папиллярных разрастаниях ($RI < 0,4$). Такие эхограммы были похожи на серозные папиллярные цистаденомы и эндометриоидные кисты с децидуальной трансформацией. Муцинозные аденокарциномы на сканограммах имели схожее изображение с муцинозными цистаденомами яичников, эндометриоидная аденокарцинома – с эндометриоидной кистой с децидуальной трансформацией стромы.

При оценке эхоструктуры все ЗОЯ были разделены на 4 типа строения: I тип – кистозный; II тип – кистозно-солидный с преобладанием кистозного компонента; III тип – кистозно-солидный с преобладанием солидного компонента; IV тип – солидный.

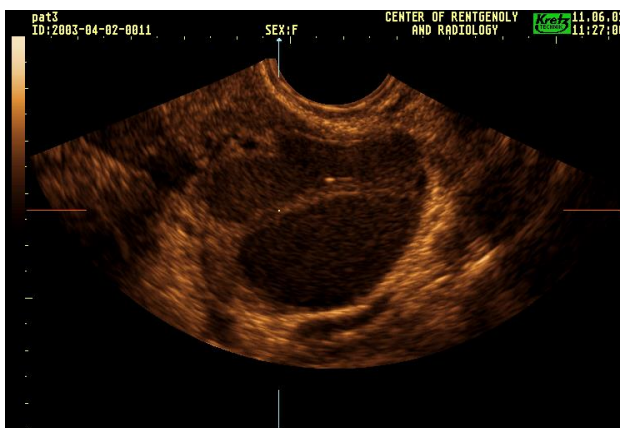


Рис. 90. Рак яичников, стадия T1aN0M0 (I тип). Беременность 24 недели.



Рис. 91. Рак яичников, стадия T2bN0M0 (II тип). Беременность 18 недель.



Рис. 92. Рак яичников, стадия T2aN0M0 (III тип). Беременность 20 недель.



Рис. 93. Рак яичников, стадия T2bN0M0 (IV тип). Беременность 16 недель.

I тип строения опухоли выявлен у 4 пациенток, характеризовался наличием округлого образования с четкими границами, ровными контурами, анэхогенной структуры с множественными перегородками различной толщины и неравномерным их утолщением. II тип строения опухоли зарегистрирован у каждой 3 пациентки в виде образования округлой формы с достаточно четкими границами, ровными контурами, анэхогенной структурой, с перегородками в половине наблюдений и наличием эхогенных включений, расположенных как по внутренней поверхности капсулы образования, так и в перегородках. Солидный компонент примерно в половине наблюдений имел как правильную округлую форму с четкими ровными контурами, так и неправильную форму, четкие неровные контуры и гиперэхогенную структуру. При III типе у каждой третьей пациентки опухоль определялась как образование округлой либо неправильной формы, с достаточно четкими неровными контурами, сниженной эхогенности, с наличием единичных анэхогенных включений округлой формы. IV тип строения имел схожую ультра-

звуковую картину с III типом и отличался от него лишь отсутствием кистозных включений в своей структуре.

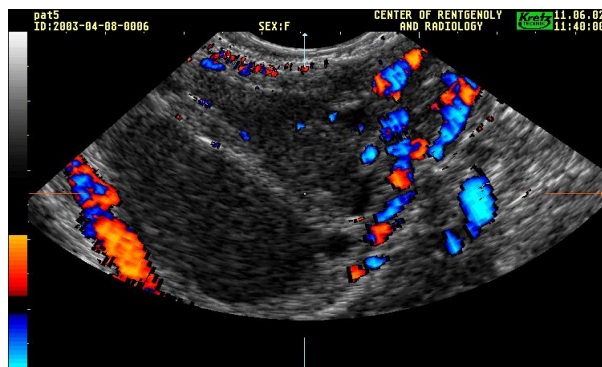


Рис. 94. Допплерограмма. Рак яичников, стадия T1aN0M0 (I тип). Беременность 16 недель

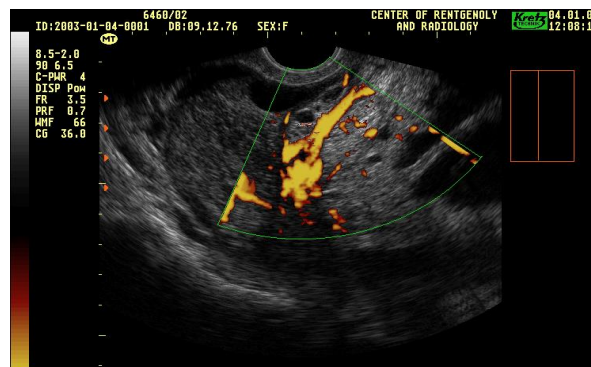


Рис. 95. Допплерограмма. Рак яичников, стадия T2bN0M0 (II тип). Беременность 14 недель.

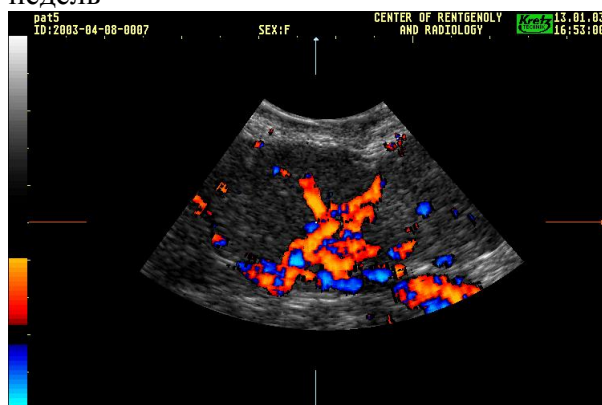


Рис. 96. Допплерограмма. Рак яичников, стадия T2bN0M0 (IV тип). Беременность 14 недель.

При оценке опухоли в режиме ЦДК и энергетического доплеровского картирования кровотоков регистрировался во всех наблюдениях. При I типе строения в капсуле опухоли во всех наблюдениях определялся усиленный кровоток, а в перегородках кровотоков регистрировался в 3 из 4 наблюдений. При II экзоструктурном типе кровотоков визуализировался как в капсуле во всех наблюдениях, так и в перегородках (в 7 из 10 наблюдений) и солидных участках (в 8 из 10 наблюдений) опухоли. При III и IV типах строения в опухоли регистрировался усиленный кровоток как по периферии, так и в центре образования, при этом отмечалось повышенное количество неравномерно расположенных, преимущественно в центре, с различной интенсивностью окраски цветных локусов. При трехмерной реконструкции внутриопухолевой сосудистой сети визуализировалось большое количество хаотично расположенных прерывистых, неравномерно утолщенных и имеющих штопорообразный ход сосудов.

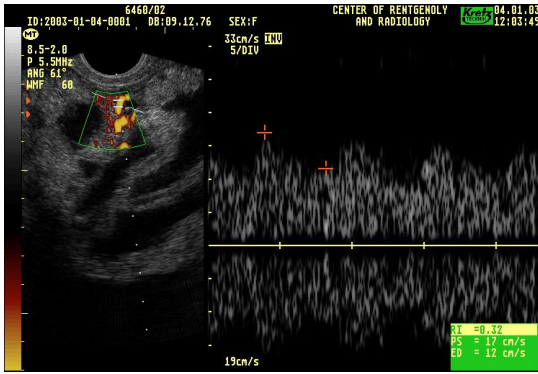


Рис. 97. Спектральная доплерограмма. Рак яичников, стадия T1aNOM0. Беременность 16 недель. Кровоток в капсуле опухоли.

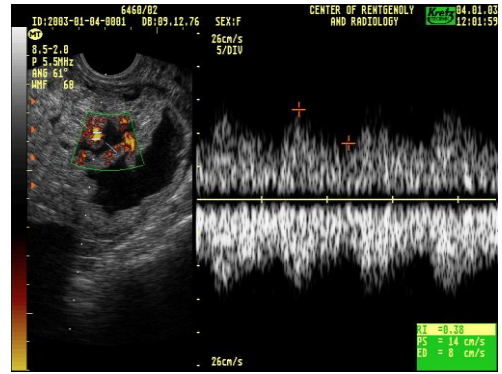


Рис. 98. Спектральная доплерограмма. Рак яичников, стадия T1aNOM0. Беременность 16 недель. Кровоток в перегородке.

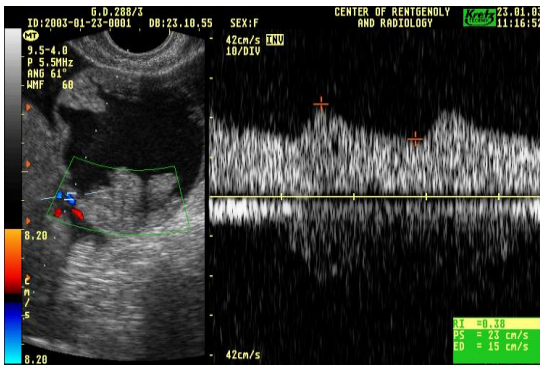


Рис. 99. Спектральная доплерограмма. Рак яичников, стадия T2aNOM0. Беременность 18 недель. Кровоток в капсуле опухоли.

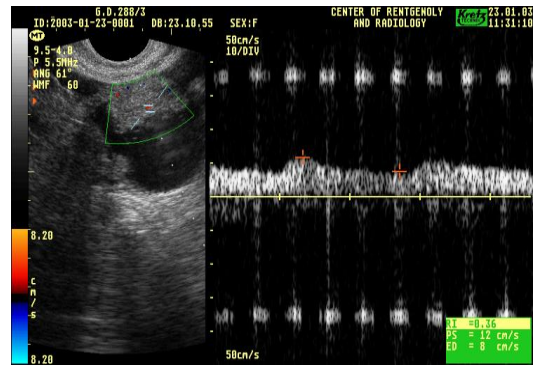


Рис. 100. Спектральная доплерограмма. Рак яичников, стадия T2aNOM0. Беременность 18 недель. Кровоток в пристеночном компоненте.

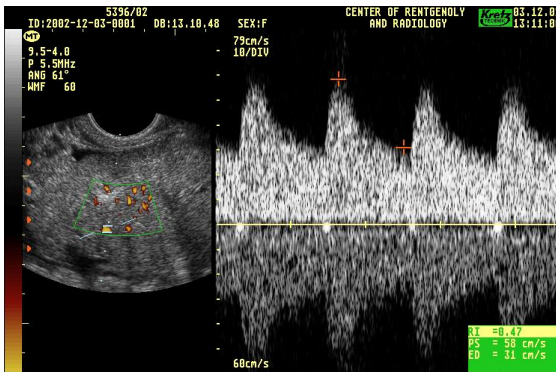


Рис. 101. Спектральная доплерограмма. Рак яичников, стадия T2bNOM0. Беременность 20 недель. Кровоток в периферической зоне.

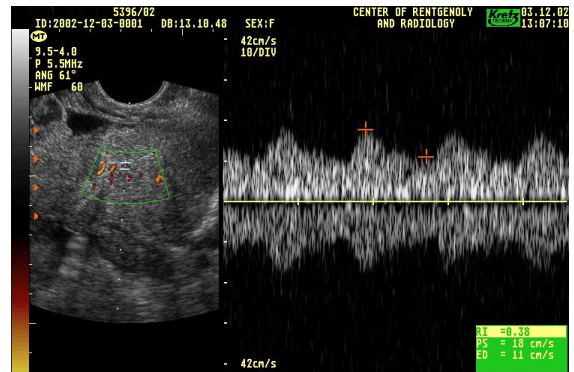


Рис. 102. Спектральная доплерограмма. Рак яичников, стадия T2bNOM0. Беременность 20 недель. Кровоток в центральной зоне.

При изучении гемодинамических показателей ЗОЯ с помощью спектральной доплерографии у 9 из 10 беременных регистрировался низкорезистентный кровоток. Результаты исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Гемодинамические показатели внутриопухолевого кровотока при РЯ

Локализация сосудов		МСС, см/с	RI	МВС, см/с
I тип	капсула	$27,5 \pm 4,8$	$0,52 \pm 0,04$	$9,2 \pm 3,5$
	перегородки	$19,7 \pm 5,7$	$0,48 \pm 0,05$	
II тип	капсула	$33,1 \pm 7,3$	$0,50 \pm 0,07$	$10,5 \pm 3,5$
	перегородки	$22,8 \pm 4,7$	$0,43 \pm 0,02$	
	солидный компонент	$30,2 \pm 6,1$	$0,34 \pm 0,09$	
III–IV тип	периферическая зона	$27,4 \pm 11,6$	$0,42 \pm 0,04$	$10,3 \pm 3,9$
	центральная зона	$35,2 \pm 9,4$	$0,31 \pm 0,20$	

Как видно из таблицы 16, при I типе ЗОЯ в капсуле образования определялся артериальный кровоток с МСС $27,5 \pm 4,8$ см/с, RI $0,52 \pm 0,04$, а в перегородках эти показатели составили – МСС $19,7 \pm 5,7$ см/с, RI $0,48 \pm 0,05$. В 50% случаев в перегородках регистрировался венозный кровоток с МВС $9,2 \pm 3,5$ см/с. Таким образом, отмечается тенденция к снижению значений гемодинамических показателей в перегородках относительно кровотока в капсуле опухоли.

При II типе значения МСС кровотока в капсуле опухоли составили $33,1 \pm 7,3$ см/с, а RI $0,5 \pm 0,07$. В перегородках регистрировался кровоток с МСС $28,8 \pm 4,7$ см/с, RI $0,43 \pm 0,02$, а в солидных компонентах с МСС $30,2 \pm 6,1$ см/с, RI $0,34 \pm 0,09$. Венозный кровоток определялся у 7 из 10 беременных с МВС $10,5 \pm 3,5$ см/с. При III–IV типе определялся усиленный кровоток как в центре, так и по периферии опухоли. При этом доплерометрические показатели кровотока по периферии образования в среднем составили МСС $27,4 \pm 11,6$ см/с, RI $0,42 \pm 0,04$, а в центральной зоне – МСС $35,2 \pm 9,4$ см/с, RI $0,31 \pm 0,1$. Показатели венозного кровотока регистрировались в 75,6% случаев с МВС $10,3 \pm 3,9$ см/с. Таким образом, отмечается тенденция к увеличению скоростей кровотока и снижению индекса периферического сопротивления от периферии к центру опухоли. Полученные нами данные при использовании широкого спектра доплерографических методик при

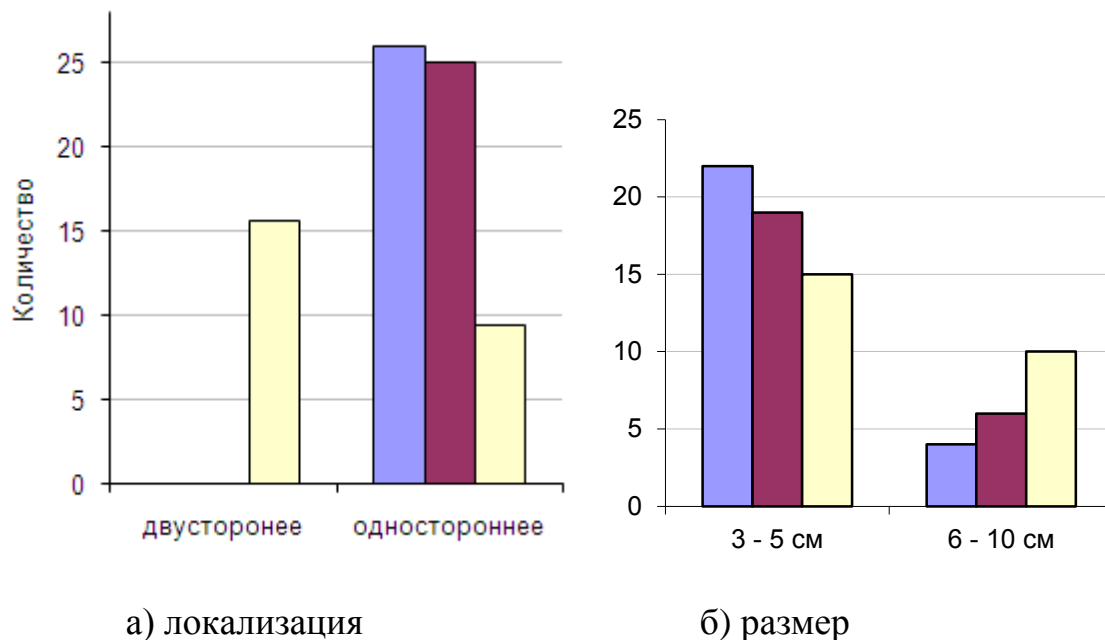
РЯ у беременных позволяют выявлять целый ряд характерных особенностей кровоснабжения опухоли и играют важную роль как для первичной диагностики, так и для адекватной оценки противоопухолевой терапии.

Достоверных отличий между одинаковыми типами ПОЯ и ЗОЯ не выявлено.

Таким образом, как показал анализ данных УЗИ, дифференцировать между собой ООЯ/ОЯ чрезвычайно трудно, несмотря на дополнительные исследования результатов ЦДК. Однозначно установить характерные признаки различных ОЯ было затруднительным почти у половины обследуемых, поэтому в дальнейшем использовались предложенные коды и методы статистической обработки.

3.2 Дифференциально-диагностические данные сонографии при сочетании образований яичников и беременности

Из-за того, что у нас не было достаточного количества всех гистотипов ООЯ/ОЯ, для получения средних параметров число наблюдений пришлось уменьшить до 197, а число групп до 6.



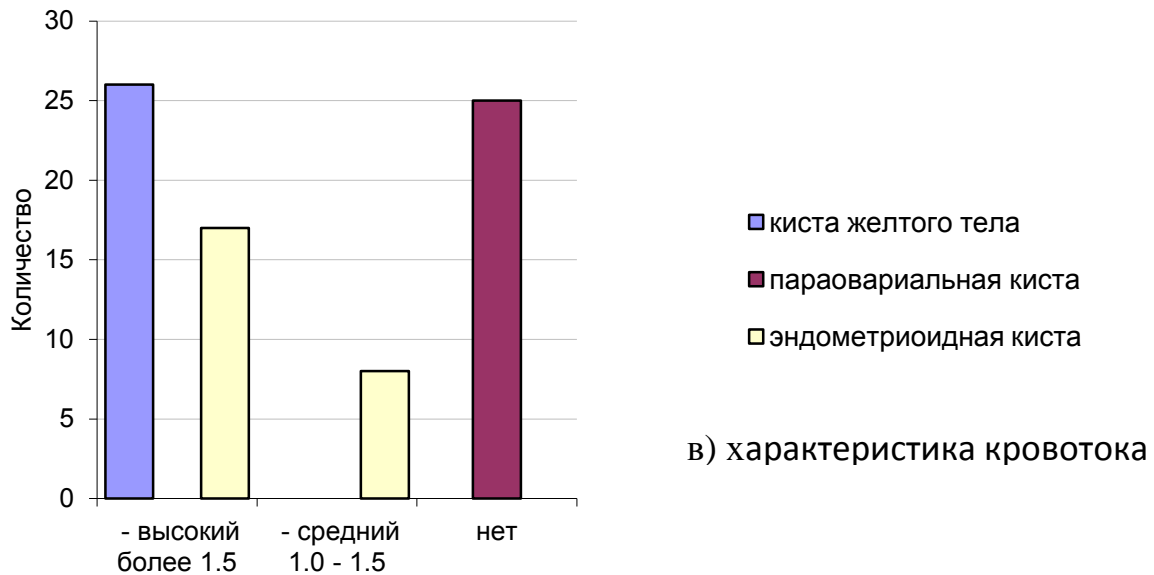


Рис. 103. Кодированные ультразвуковые признаки ООЯ: а) – локализация. б) – размер, в) – характеристика кровотока.

В группе ООЯ (рис. 103) кисты желтого тела и параовариальные кисты имели одностороннюю локализацию, эндометриоидные в большинстве наблюдений двухстороннюю.

Ткань яичника при параовариальных образованиях была не изменена, образование определялось вне зоны ткани яичника. При кистах желтого тела и эндометриоидных кистах образования определялись внутри яичников.

Почти все исследуемые нами образования были однокамерными, а их размеры колебались в различных пределах и существенно не отличались друг от друга.

Толщина стенок у всех образований колебалась в пределах от 1 до 3 мм. При наличии эндометриоидных кист только в половине наблюдений регистрировался двойной контур образований.

Структура всех ООЯ была кистозной.

Содержимое ООЯ было жидкостным, жидкостным со взвесью, жидкостным с плотным компонентом. При перкуссии взвесь в кистах желтого тела и параовариальных кистах смещалась в нижние отделы образований.

Наружные и внутренние контуры образований были четкими и ровными.

При исследовании параовариальных и кист желтого тела эхогенность в большинстве наблюдений была низкая или анэхогенная. В 20% наблюдений при наличии крови в кистах желтого тела их эхогенность была повышенной. В эндометриоидных кистах содержимое было средней и повышенной эхогенности.

В кистах желтого тела и эндометриоидных кистах в стенках образований визуализировались сосуды, в параовариальных образованиях они отсутствовали.

При всех вариантах кист желтого тела определяли высокорезистентный кровоток на протяжении почти всей стенки образования. В стенках эндометриоидных кист регистрировался высоко- и среднерезистентный кровоток, в параовариальных кистах кровотоков отсутствовал (рис. 103).

При анализе ультразвуковых параметров ООЯ/ОЯ у беременных было выявлено, что в 1-й группе (группа ООЯ) кисты желтого тела имели следующие характерные признаки: 1) структура кистозная; 2) содержимое жидкостное однородное анэхогенное либо (при наличии внутри кисты крови) повышенной эхогенности, с мелкодисперсной взвесью, смещаемой при перкуссии, и высокорезистентным кровотоком в стенке.

Эндометриоидные кисты в большинстве случаев имели относительно небольшие размеры, располагались сзади и сбоку от матки, структура была преимущественно кистозная, эхогенность средняя или высокая, частично с наличием несмещаемой взвеси, с двойным контуром образования и высоко- или среднерезистентным кровотоком в стенке образования.

Параовариальные кисты располагались в основном сбоку или выше дна матки и визуализировались как образования округлой или овальной формы, с тонкими стенками и анэхогенной однородной жидкостной структурой, с наличием отличительного признака – всегда визуализировались отдельно от ткани яичника.

Анализируя эхограммы истинных опухолей - ДОЯ (2-я группа) у беременных, мы выявили, что локализация зрелых тератом, серозных и муцинозных цистаденом была чаще всего односторонняя, располагались они сзади и сбоку от матки.

В этой группе пациенток неизменная ткань яичника регистрировалась в различных пределах и коррелировала с размером опухоли: чем больше была опухоль, тем меньше определялась ткань яичника.

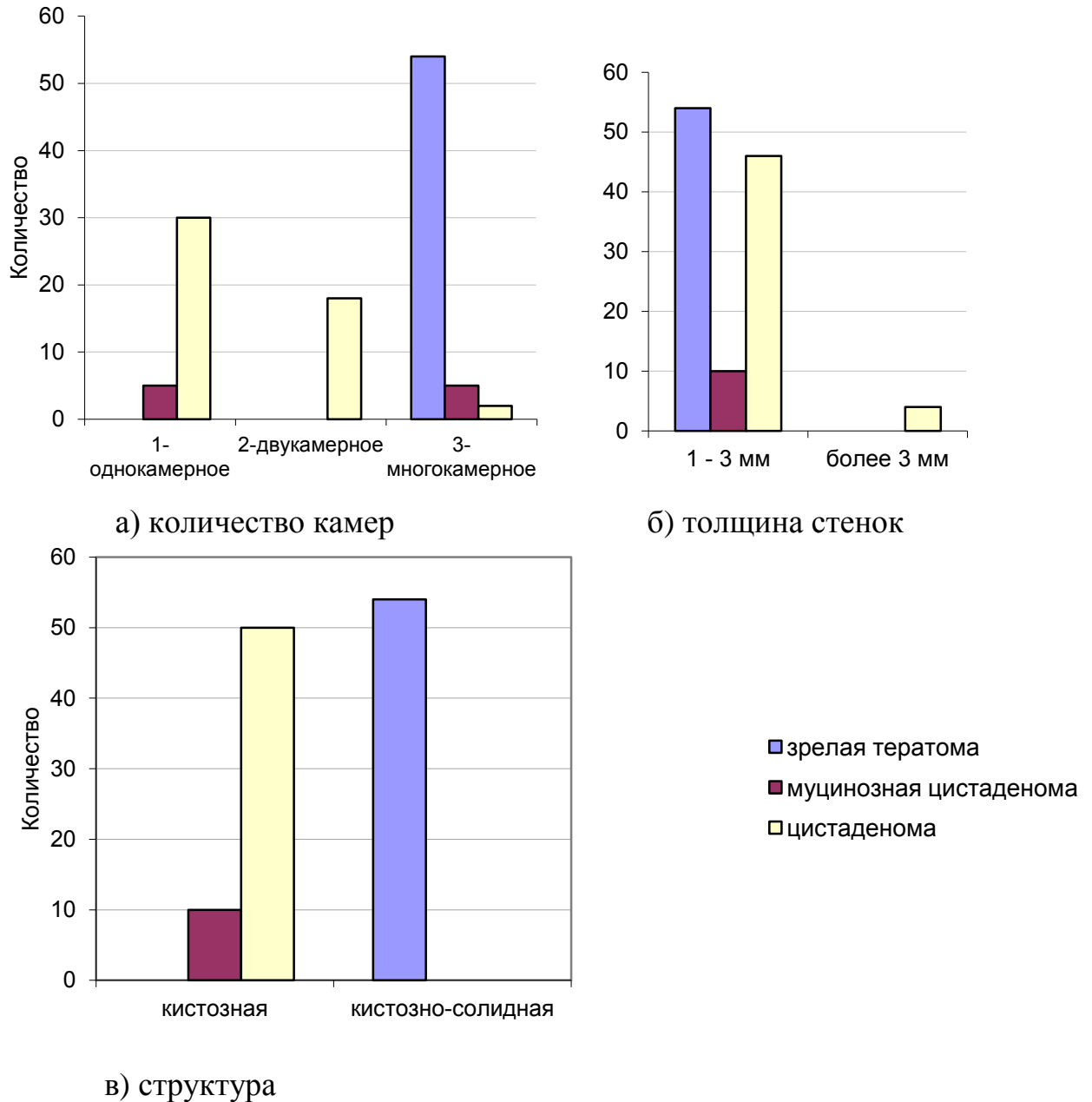
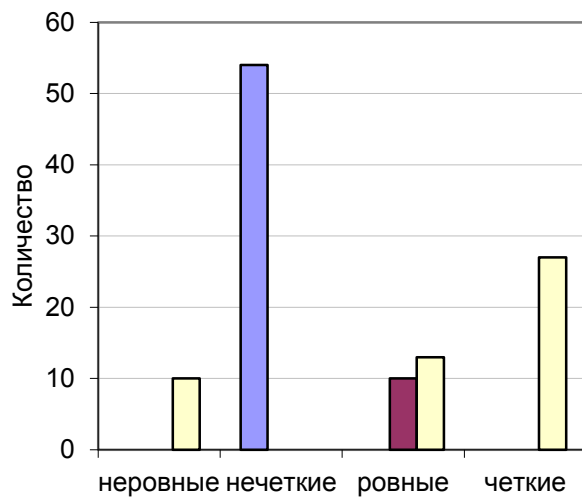


Рис. 104. Кодированные ультразвуковые признаки ДОЯ:

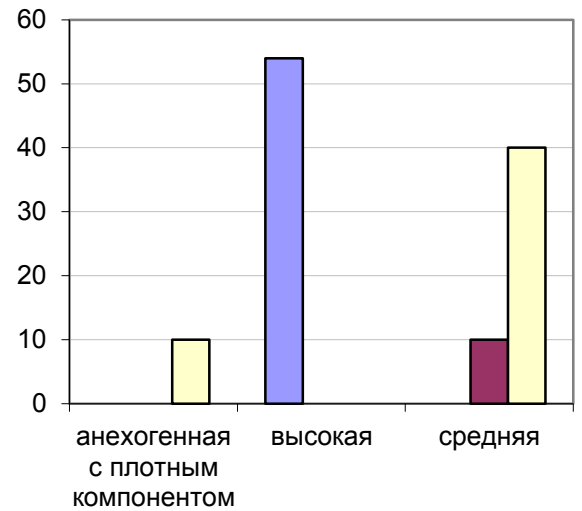
а) – количество камер, б) – толщина стенок, в) – структура.

Количество камер (рис. 104) отличалось разнообразием: при тератомах встречались многокамерные опухоли; серозные цистаденомы имели одно-, двух- и многокамерное строение; при муцинозных цистаденомах встречались одно- и

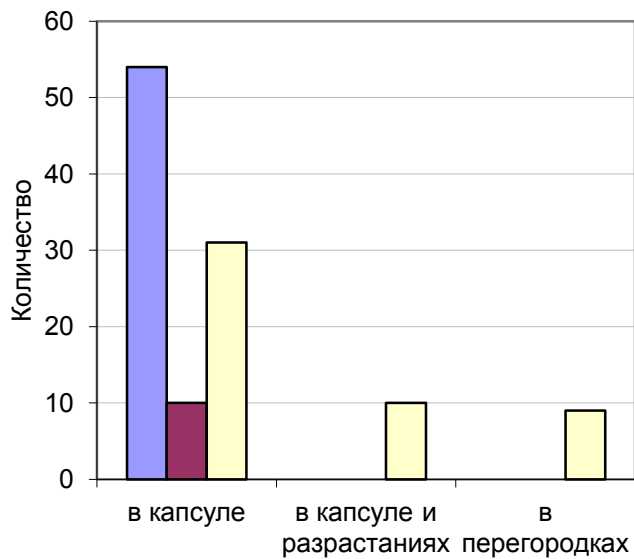
многокамерные опухоли (см. рис. 103–104, на которых представлено количество наблюдений с тем или иным маркером).



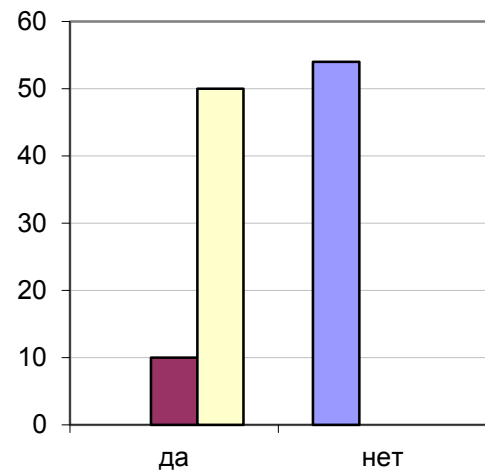
а) внутренние контуры



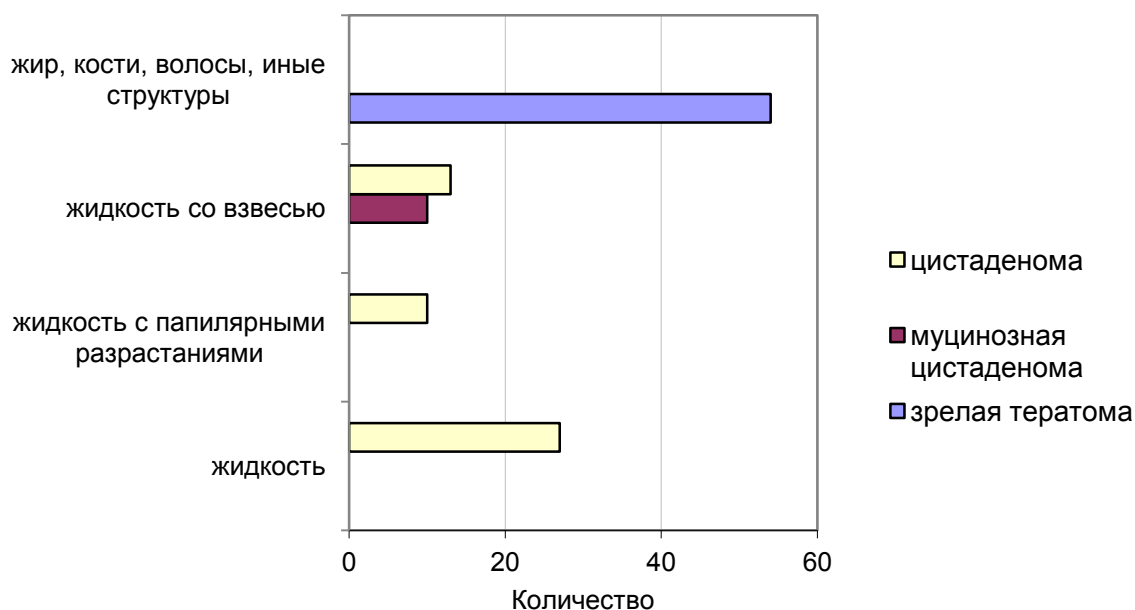
б) эхогенность



в) локализация сосудов



г) кровоток



д) содержимое

Рис. 105. Кодированные ультразвуковые признаки опухолей яичников: а) – внутренние контуры, б) – экзогенность, в) локализация сосудов, г) – кровоток, д) – содержимое опухолей.

Размеры опухолей также колебались в различных пределах, деления опухолей по подгруппам для постановки диагноза по этому показателю также не отмечено.

Толщина стенок опухолей (рис. 104) в подавляющем числе наблюдений была тонкой и варьировала от 1 до 3 мм, только при наличии пристеночных разрастаний и большого числа перегородок при серозных папиллярных цистаденомах она превышала 3 мм.

Структура исследуемых нами доброкачественных опухолей была в основном кистозной, в зрелых тератомах – кистозно-солидной.

Содержимое исследуемых нами ДОЯ (рис. 105) было следующим: жидкостное со взвесью, неоднородное жидкостное с перегородками, неоднородное жидкостное с папиллярными разрастаниями, иные структуры. Помимо, указанного содержимого, в зрелых тератомах (в 60%) нам удавалось визуализировать дермоидный бугорок более плотного строения. В папиллярных серозных циста-

деномах на внутренней поверхности определяли плотные пристеночные разрастания круглой формы до 2 см, с губчатостью их внутреннего строения. В муцинозных цистаденомах регистрировали наличие кистозной полости, множественные перегородки и несмещаемую при перкуссии взвесь.

Наружные контуры исследуемых нами ДОЯ во всех наблюдениях были ровными и четкими. Внутренние контуры зрелых тератом были нечеткими, серозных цистаденом – разнообразными и муцинозных цистаденом – ровными.

Эхогенность зрелых тератом регистрировалась высокой, в серозных цистаденомах – анэхогенная с плотным компонентами, в муцинозных цистаденомах – средняя.

В капсулах, разрастаниях и перегородках исследуемых опухолей определялся артериальный средне- и высокорезистентный кровоток.

Следовательно, анализ эхограмм ОЯ у беременных позволил нам выявить различные ультразвуковые характеристики для каждого вида опухоли.

Зрелые тератомы чаще всего были односторонние, располагались сбоку и сзади от матки, имели выраженный полиморфизм строения и структуры, неодинаковое соотношение плотного и кистозного компонентов опухоли, отличительный признак – дермоидный бугорок, а также структуры (волосы, жир, кости), неровные внутренние контуры, расположение сосудов в стенке и высокорезистентный артериальный кровоток.

Серозные цистаденомы у беременных представляли собой гладкостенные опухоли, в подавляющем большинстве односторонние, различного размера. Толщина стенок не превышала 1 мм, внутреннее содержимое было жидкостным и однородным, эхогенность – низкой (анэхогенные), примерно в одной из трех опухолей содержимое было с мелкодисперсной взвесью, смещаемой при перкуссии. Основной особенностью папиллярных цистаденом было наличие папиллярных разрастаний, чаще всего только по внутренней стенке. Последние располагались неравномерно, при многокамерном строении опухоли визуализировались в отдельных камерах. Размер опухолей колебался от 2 до 12 см. Наиболее характерным признаком папиллярных цистаденом являлось наличие на внутренней по-

верхности плотных пристеночных разрастаний. Форма разрастаний была округлая, диаметр до 2 см, с губчатостью их внутреннего строения. Характерная локализация сосудов была в капсуле, в разрастаниях и перегородках. Кровоток был в 60% высокорезистентным, в 40% – среднерезистентным.

Муцинозные цистаденомы при беременности отличались большими размерами (от 10 до 30 см) опухолей, многокамерностью, различной толщиной стенок (до 10 мм), внутри камер тягучим желеобразным содержимым. Папиллярные разрастания наблюдались редко, примерно в 10%. Одним из характерных признаков муцинозных цистаденом было наличие в их полостях средней или высокоэхогенной несмещаемой мелкодисперсной взвеси, которая в отдельных наблюдениях собиралась в виде гиперэхогенного комка. По нашим данным, для муцинозных цистаденом у беременных надежными маркерами являются наличие кистозной полости с множественными перегородками и несмещаемой взвесью, с расположением сосудов в стенках и перегородках и регистрацией в них высоко- и среднерезистентного кровотока.

Результаты УЗИ также показали, что между группами беременных с ООЯ и ДОЯ имеются статистически значимые различия по большинству параметров.

В 1-й группе у беременных с образованиями яичников при УЗИ ткань яичников определялась у 98,8% беременных, во второй – у 55,3%.

Ткань яичника в 1-й группе не визуализировалась в 1,2% ООЯ, составляла менее 1 см – в 60,5% наблюдений, превышала 1 см – в 38,3%. Во 2-й группе у беременных с истинными опухолями яичников ткань пораженного яичника не была видна в 80,2%, составляла менее 1 см – в 19,8% опухолей.

В 1-й группе односторонние образования были выявлены в 69,1%, двусторонние – в 30,9% наблюдений, во 2-й группе соответственно – у 81,1 и у 18,9% беременных.

В отличие от 1-й группы, в которой у всех беременных ООЯ были однокамерными, во 2-й группе однокамерные новообразования были в 34,1% наблюдений, двухкамерные – в 13,6% и многокамерные – в 52,3%. Поэтому еще одним

маркером в диагностике истинных опухолей яичников у беременных может являться количество камер внутри этих структур.

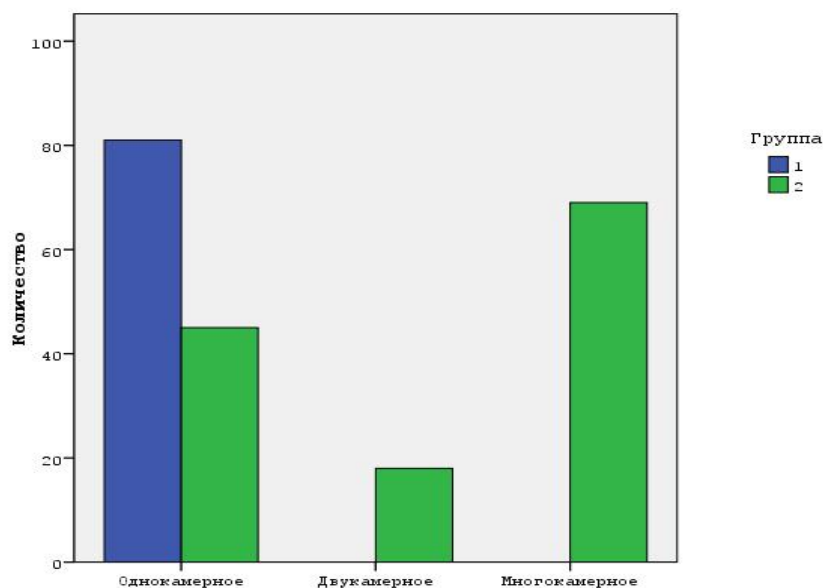


Рис. 106. Количество камер в ООЯ и ДОЯ.

В 1-й группе размер кистозных образований до 5 см был у 74,1%, от 5 до 10 см – у 24,7% и более 10 см – у 1,2% беременных. Во 2-й группе эти размеры встречались соответственно у 35,6, 47,7 и 16,7% пациенток.

Толщина стенок от 1 до 3 мм в ООЯ пациенток 1-й группы была у 98,8%, более 3 мм составляла у 1,2% беременных. Во 2-й группе эти параметры регистрировались у 90,2% и 9,8% пациенток соответственно.

У 98,8% беременных 1-й группы образования яичников были кистозной структуры, у 1,2% структура образований была смешанной (кистозно-солидной), во 2-й группе (рис. 107) в 48,5% наблюдений – кистозными, в 46,2% – кистозно-солидными, в 0,8% – солидно-кистозными и в 4,5% – солидными. Следовательно, солидная структура – наиболее важный маркер истинных опухолей яичников у беременных.

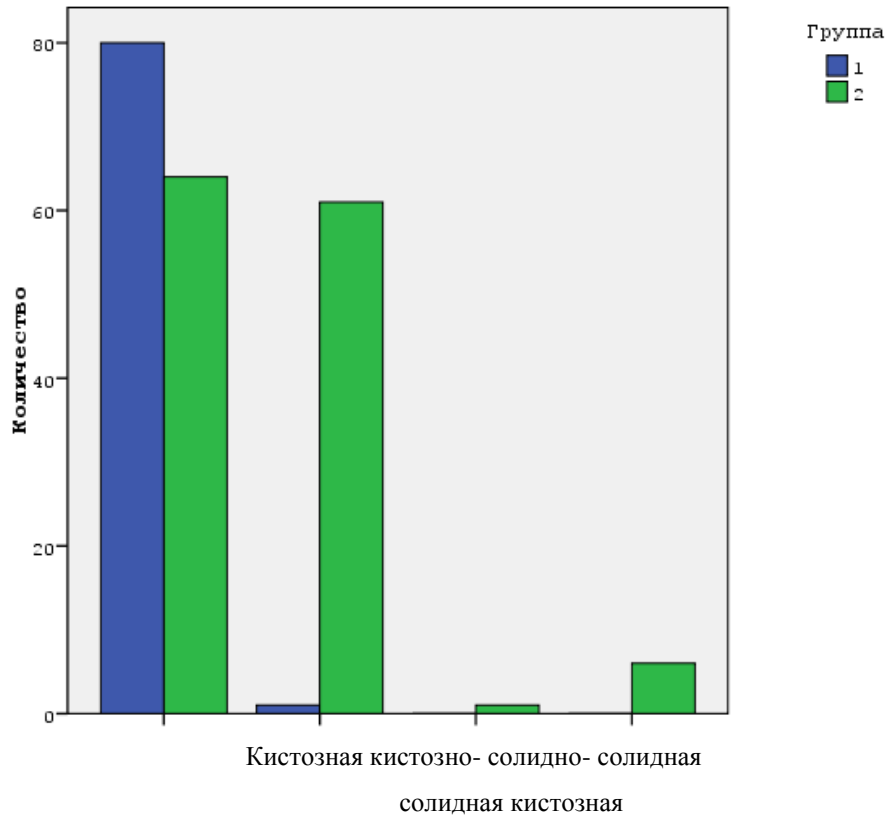


Рис. 107. Структура ООЯ/ОЯ.

При исследовании содержимого ООЯ и ДОЯ было обнаружено, что в 1-й группе у 67,9% беременных имелось только однородное жидкостное содержимое, у 30,9% – неоднородное жидкостное со взвесью, у 1,2% – плотная ткань. Во 2-й группе только однородное жидкостное содержимое выявлялось в опухолях – у 21,2%, неоднородное жидкостное со взвесью – у 17,4%, неоднородное жидкостное с папиллярными разрастаниями – у 8,3%, иные структуры – у 46,2%, недифференцируемая ткань – у 0,8%, плотная ткань – у 6,1% беременных.

Наружные контуры образований в 1-й группе были у 98,8% ровными и четкими, у 1,2% – бугристыми и четкими. Во 2-й группе наружные контуры были ровными и четкими у 97%, четкими и бугристыми у 3% соответственно.

Внутренние контуры ООЯ в 1-й группе были ровными – у 32,1%, четкими – у 66,7% и не определялись – у 1,2% пациенток. Во 2-й группе внутренние контуры опухолей были ровными – у 17,4%, неровными – у 11,4%, четкими – у 21,2%, нечеткими – у 47%, не определялись – у 3% беременных.

В 1-й группе эхогенность ООЯ у 67,9% беременных была анэхогенной, у 1,2% – низкой, у 30,9% – средней. Во 2-й группе в ОЯ беременных эхогенность регистрировалась высокой – у 46,2%, средней – у 39,4%, низкой – у 6,1 и у 8,3% – анэхогенной с плотным компонентом.

При анализе доплерограмм обращали внимание на локализацию сосудов и на значения RI.

В 1-й группе сосуды располагались (рис. 108) в стенке образования в 63%, в солидном компоненте – в 1,2%, не определялись – в 35,8% случаев. Во 2-й группе сосуды обнаруживались в стенке 78% опухолей, в перегородках – в 6,8%, в стенке и папиллярных разрастаниях – в 8,3% и в солидном компоненте – в 6,8% наблюдений. По-видимому, наличие артериальных сосудов в перегородках, папиллярных разрастаниях и солидном компоненте может являться основой для диагностирования ОЯ.

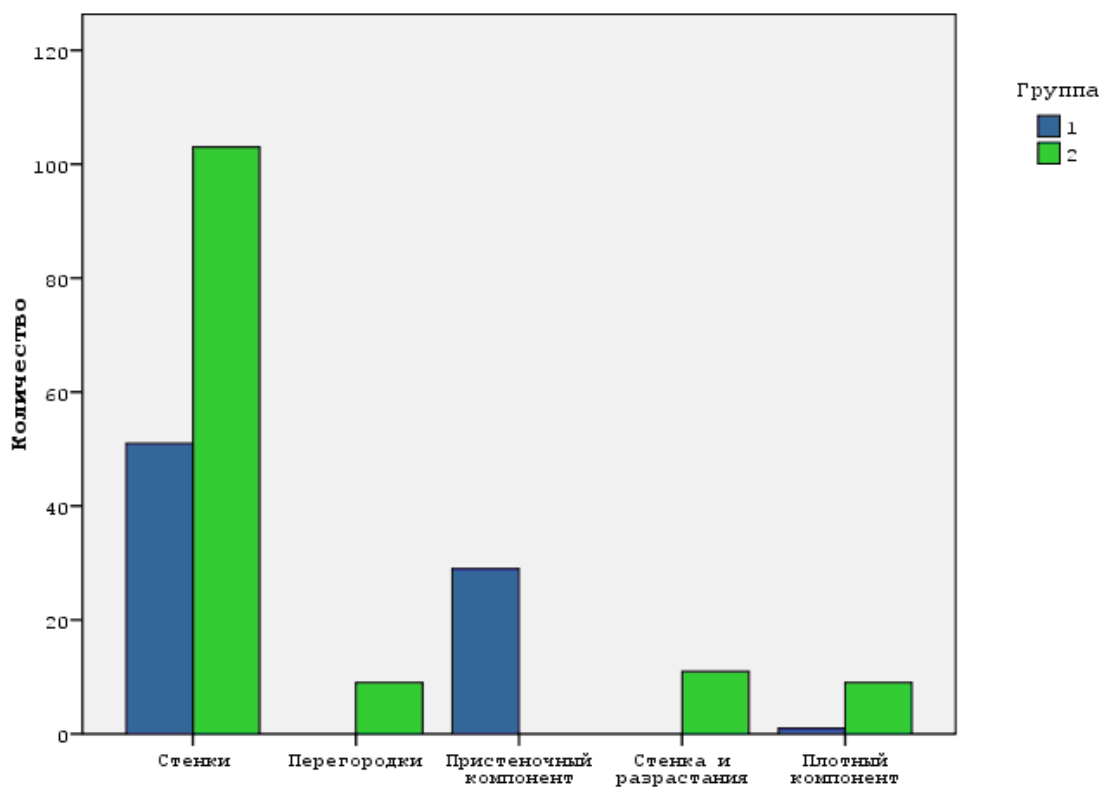


Рис. 108. Локализация сосудов в опухолевидных образованиях и опухолях яичников.

При доплерометрии кровотоков регистрировался в 32,1% случаев в стенке опухолевидных образований и в 53,8% опухолей. В этих наблюдениях кровотоков был артериальным в 64,2% в 1-й группе, в 100% – во 2-й.

Высокие значения RI в 1-й группе наблюдений регистрировались в опухолевидных образованиях у 53,1%, средние – у 9,9%, низкие – у 1,2%, не определялись – у 35,8% беременных, во 2-й группе в опухолях – 87,9, 3,8, 8,3, 0% пациенток соответственно.

Проведенный нами статистический анализ (таблица 17) показал, что достоверные отличия между 1-й и 2-й группами наблюдались при сравнении следующих параметров: размер, количество камер, толщина стенок, неизменная ткань яичников и RI.

Таблица 17 – Ультразвуковые параметры, имеющие достоверные статистические различия в группах опухолевидных образований и опухолей яичников

у беременных

Параметры новообразования	P-значение
Размер	0,001
Количество камер	0,001
Толщина стенок	0,014
Неповрежденная ткань яичника	0,001
RI	0,001

Проведенные исследования позволили выделить следующие наиболее характерные эхографические особенности ООЯ у беременных. Они были односторонние небольшого размера (до 5 см), преимущественно однокамерные, анэхогенные с однородным жидкостным содержимым, имеющие небольшую толщину стенок (до 3 мм), с четкими и ровными наружными и внутренними контурами, с наличием участков неизменной ткани яичника, с расположением сосудов чаще всего в стенке, с преимущественно высокими показателями индекса резистентности.

Признаками ДОЯ (2-я группа: простая серозная цистаденома, серозная папиллярная цистаденома, муцинозная цистаденома, зрелая тератома) яичников яв-

ляются: односторонние образования, преимущественно однокамерные, с размерами 5–10 см, иногда с неоднородным содержимым различной эхогенности (смешанной эхоструктуры), с толщиной капсулы до 3 мм, иногда с капсулой средней (>3мм) толщины, с ровными четкими наружными контурами и не всегда четкими и ровными внутренними контурами, зачастую с отсутствием визуализации неизменной ткани яичника, с расположением сосудов в капсуле, в пристеночных структурах или в плотном (солидном) компоненте, с регистрацией высокорезистентного кровотока при доплерометрии, преимущественно периферической локализации.

ПОЯ и ЗОЯ отличались от других большей величиной (более 10 см). На эхограммах визуализировались как двусторонние, многокамерные опухоли, с преобладанием солидно-кистозного и солидного типа, с неоднородным содержимым (с множеством папиллярных разрастаний и наличием плотных пристеночных солидных компонентов сливного характера), с толщиной капсулы более 3–5мм, с неравномерным распределением участков средней и низкой эхогенности, с отсутствием визуализации неизменной ткани яичника. При доплерографии в солидном компоненте, в перегородках, в капсуле кровотоки определялись в виде множественных цветовых локусов либо низкорезистентный, либо мозаичного типа в центральной части опухоли.

Таким образом, анализ эхограмм беременных с ООЯ/ОЯ показал, что, несмотря на полиморфизм строения опухолевидных образований и опухолей яичников, по результатам, полученным при УЗИ и доплерографии, возможно провести дифференциальную диагностику между ООЯ и ОЯ с помощью объективного способа – математической обработки полученных результатов и достоверного статистического различия. Достаточного клинического материала у беременных в доступной литературе для сравнения с нашими данными мы не нашли, однако, кодирование ультразвуковых признаков ООЯ/ОЯ и обработка их статистическими методиками и частотным анализом позволила нам практически во всех наблюдениях правильно поставить дифференциальный диагноз.

Глава 4. Дифференциальная диагностика новообразований яичников у беременных с помощью логрессионных моделей.

Сначала наши прогностические модели создавались для дифференциальной диагностики: 1) истинных опухолей от опухолевидных образований и 2) доброкачественных опухолей от пограничных и злокачественных. Количество наблюдений, на которых строились логрессионные модели, представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение ООЯ/ОЯ у обследованных беременных

Характер яичниковых образований	Количество пациенток	%
Опухолевидные образования	83	37,2
Истинные опухоли	139	62,3
Доброкачественные опухоли	126	56,5
Пограничные и злокачественные опухоли	13	5,8
Не определено	1	0,5

Таблица 19 – Уровни значимости p для ультразвуковых параметров

Параметры	Истинные опухоли и опухолевидные образования	Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования	Пограничные и злокачественные опухоли
Ткань яичника	0	0	0
Размеры образования	0	0	0
Локализация	0,04	0,04	0,03
Количество камер	0	0	0,88
Строение	0	0	0,65
Содержимое	0	0	0
Наружные контуры	0,2	0,19	0
Внутренние контуры	0	0	0,34
Эхогенность	0	0	0
Толщина капсулы	0,01	0,01	0
Величина неизменной ткани яичника	0	0	0,82
Кровоток	0	0	0,15
Максимальная систолическая скорость	0	0	0
RI	0	0	0
PI	0	0	0
Расположение сосудов	0,17	0,19	0

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.

Затем была произведена оценка значимости различий по всем входным (кодам) параметрам. Методом Манна–Уитни выявлены значимые различия для параметров в группах сравнения истинных опухолей с опухолевидными образованиями и в группах сравнения ДОЯ с ПОЯ/ЗОЯ (таблица 19).

4.1. Модель для диагностики пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных.

С помощью пошагового метода в модель были включены четыре параметра: ткань яичника, RI, PI, расположение сосудов.

Включенные параметры незначительно коррелируют друг с другом, за исключением пары «RI» – «расположение сосудов». Однако при удалении любого из этой пары точность модели снижается. Это касается всех последующих моделей.

Таблица 20 – Коэффициенты корреляции Спирмена, включенные в регрессионную модель для диагностики ПОЯ и ЗОЯ у беременных

Прогностический параметр	Ткань яичника	RI	PI	Расположение сосудов
Ткань яичника	-	-	-	-
RI	$r = -0,145$ $p = 0,01$	-	-	-
PI	$r = 0,326$ $p = 0,046$	$r = 0,097$ $p = 0,01$	-	-
Расположение сосудов	$r = 0,059$ $p = 0,01$	$r = 0,773$ $p = 0,01$	$r = 0,294$ $p = 0,01$	-

В таблице 20 указаны коэффициенты корреляции и уровни значимости при проверке гипотезы об отличии коэффициента корреляции Спирмена от нуля. Из

представленной таблицы видно, что почти все переменные подходят для включения в модель, причем с высоким уровнем значимости, поэтому отбор переменных производился пошаговым методом.

Пошаговый метод выбора переменных в модели заключался в последовательном построении моделей с добавлением или удалением по одной переменной и оценке воздействия этого процесса на производительность модели. Это позволяло отобрать параметры, максимально влияющие на конкретную модель. В нашем случае, когда большинство переменных имеют значимое влияние на результат, лучше подходит прямой пошаговый метод.

Полученная модель на тестовой выборке продемонстрировала чувствительность 100% и специфичность 92,3% при суммарной точности модели 92,8%.

Проверка с помощью скользящего экзамена и методом bootstrap показала устойчивость модели. Следует учитывать, что при оценке модели приоритет остается за чувствительностью, а вовсе не за точностью модели в сумме.

Построение дискриминантной функции осуществлялось на основе тех же параметров, что и для модели регрессии. Незначительная разница коэффициентов позволяла перейти от сложной функции к модели балльной оценки. Наибольшую значимость имеет коэффициент при параметре «RI», поэтому высокое значение приравнивается к 2 баллам, каждый из остальных параметров дает один балл. Как видно из таблицы 19, при диагностике ЗОЯ у беременных подавляющее значение имеют показатели кровообращения опухоли: центральное расположение сосудов и низкорезистентный кровоток. Дискриминантная функция в таком виде приобретает форму суммы баллов. Сумма баллов до 2 включительно означает низкую вероятность злокачественной опухоли, более 2 баллов – высокую вероятность.

На имеющихся данных правило определяло все случаи со ЗОЯ и 94% случаев с отсутствием ЗОЯ.

Модель имела преимущество над непрерывными моделями, в частности, в связи с неоднозначностью расположения кодов для расположения сосудов. Простое умножение кода, используемое в непрерывных моделях, уступает по точности определению диагностическим важным маркерам.

Таблица 21 – Дискретная модель для диагностики злокачественных и пограничных образований

	Параметры	Код в модели	Баллы
Ткань яичника	определяется	1	0
	не определяется	2	1
RI	высокий (более 0,6)	1	0
	средний (0,4–0,6)	2	0
	низкий (менее 0,4)	3	1
MCC	высокая (более 15 см/с)	3	1
	средняя (10–15 см/с)	2	0
	низкая (менее 10 см/с)	1	0
PI	высокий (более 1,5)		0
	средний (1,0–1,5)		0
	низкий (менее 1,0)		2
Расположение сосудов	в папиллярных разрастаниях	1	0
	в стенке	2	0
	в перегородках	3	0
	в пристеночном компоненте	4	0
	другое	5	0
	не определяется	6	1
	в стенке и разрастаниях	7	1
	в плотном компоненте	8	1

Сумарная точность – это доля всех верно определенных наблюдений (см. главу 2).

Дискретная модель обладала сравнимой точностью с непрерывной моделью, при этом имея большую практическую ценность, поскольку могла применяться в клинических условиях без необходимости использования вычислительной техники.

Таблица 22 – Решающее правило для дифференциальной диагностики ПОЯ/ЗОЯ с ДОЯ у беременных (находится на рабочем столе врача УЗИ)

Параметр	Прогностически важные значения	Прогностически неважные значения
Ткань яичника	не определяется <input type="checkbox"/>	определяется
RI	менее 0,4 <input type="checkbox"/>	более 0,4
МСС	более 15 см/с <input type="checkbox"/>	менее 10 см/с
PI	низкий менее 1,0 <input type="checkbox"/>	более 1,0
Расположение сосудов	центральное (в перегородках, в солидном компоненте, в папиллярных разрастаниях) <input type="checkbox"/>	периферическое (в стенке кисты, по периферии образования) другое
Заключение	Если заполнены 3 и более отметки, высока вероятность злокачественной опухоли	

Площадь под графиком ROC-кривой для суммы баллов составляет 0,988. Это очень высокий результат, характеризующий высокую эффективность модели для дифференцирования наблюдений со злокачественными образованиями.

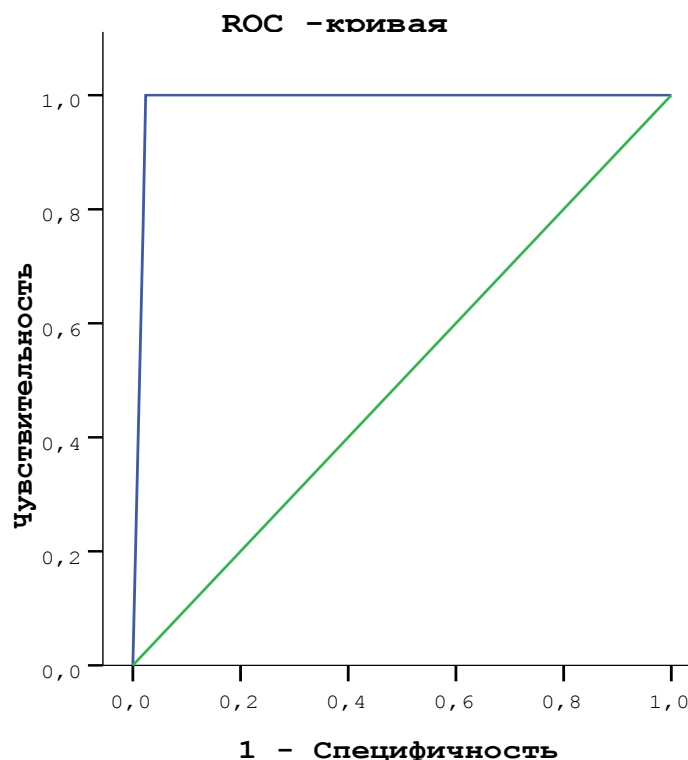


Рис. 109. ROC-кривая диагностической модели злокачественных и пограничных опухолей у беременных.

4.2. Модель для диагностики доброкачественных опухолей яичников у беременных.

Аналогично с моделью для диагностики злокачественных образований на первом этапе строилась модель логистической регрессии с целью отбора параметров, имеющих максимальное прогностическое значение для диагностики ДОЯ.

Для диагностики доброкачественных опухолей были отобраны следующие параметры: ткань яичника, структура, количество камер и неизменная ткань яичника. Корреляция между параметрами незначительная, максимальное значение не превышает 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.

Таблица 23 – Коэффициенты корреляции Спирмена между параметрами, включаемыми в регрессионную модель

	Ткань яичника	Структура	Количество камер	Величина неизменной ткани яичника
Ткань яичника	-	-	-	-
Структура	$r = -0,171$ $p = 0,01$	-	-	-
Количество камер	$r = -0,270$ $p = 0,4$	$r = 0,275$ $p = 0,01$	-	-
Величина неизменной ткани яичника	$r = 0,104$ $p = 0,19$	$r = -0,186$ $p = 0,01$	$r = -0,114$ $p = 0,01$	-

Случайные модели, построенные при проверке методом bootstrap, в среднем были точны на 96,7% (рис. 110). В отличие от предыдущей модели, общая точность определяла качество модели.

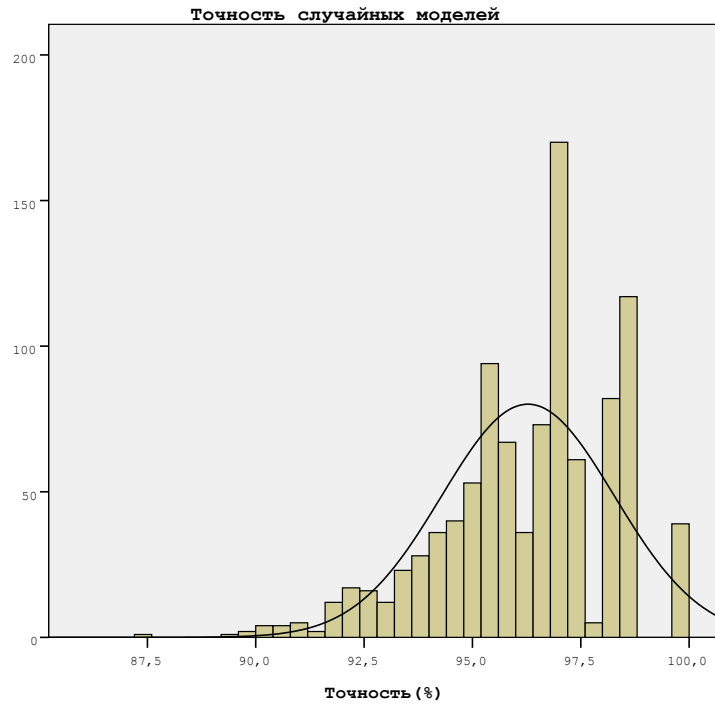


Рис. 110. Гистограмма распределения точности случайных моделей диагностики доброкачественных опухолей у беременных (среднее значение – 96,7%, минимум – 85,2%, максимум – 100,0%).

Таблица 24 – Дискретная модель для диагностики ДОЯ

Параметры		Код в модели	Баллы
Ткань яичника	определяется	1	0
	не определяется	2	1
Структура	кистозная	1	0
	кистозно-солидная	2	1
	солидно-кистозная	3	1
	солидная	4	1
Количество камер	однокамерное	1	0
	двухкамерное	2	1
	многокамерное	3	1
Величина неизменной ткани яичника	не визуализируется	1	1
	визуализируется менее 1 см.	2	0
	визуализируется более 1 см	3	0

Значения коэффициентов одного порядка, отрицательное значение коэффициента для параметра «величина неизменной ткани яичника» означало то, что принятая кодировка обратно пропорционально диагностическому значению параметра. В результате мы могли построить дискретную диагностическую функцию, как и в случае со злокачественными новообразованиями. По каждому параметру добавляется один балл. Истинная опухоль вероятна при любой сумме баллов выше 0.

Чувствительность и специфичность модели составляют 97 и 95% соответственно (рис. 111). Это превышает точность непрерывной дискриминантной модели.

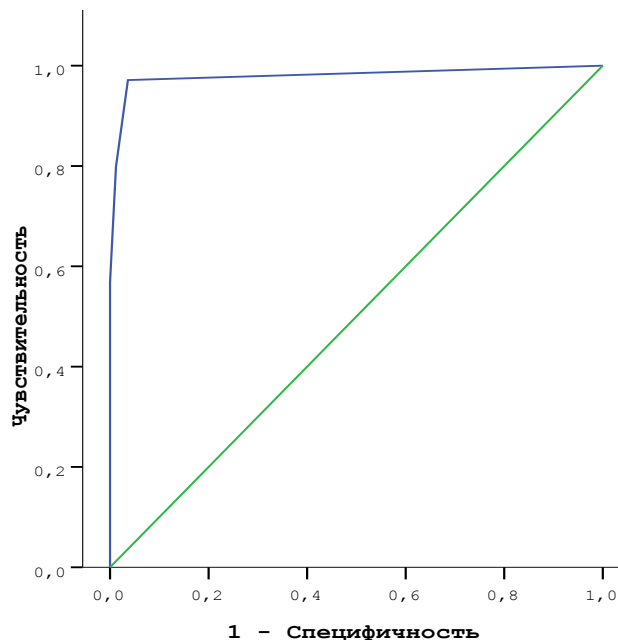


Рис. 111. ROC-кривая диагностической модели истинных ОЯ у беременных.

Площадь под графиком ROC-кривой для суммы баллов составляет 0,98. Это очень высокий результат, характеризующий высокую эффективность модели для диагностики наличия опухолей.

Таблица 25 – Группы, подгруппы ООЯ и ДОЯ и количество наблюдений

Группа образований	Характер образований и опухолей	Количество пациенток
ООЯ	киста желтого тела	26
	эндометриоидная киста	25
	параовариальная киста	25
	Парамезонефральная киста мезосальпингса	4
Всего		80
ДОЯ	зрелая тератома	60
	серозная цистаденома	41
	муцинозная цистаденома	10
	папиллярная цистаденома	11
Всего		122

При построении моделей для дифференциальной диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников беременных нами из 223 пациенток проспективно обследовано 202 пациентки в возрасте от 18 до 48 лет, в сроки 12–39 недель беременности, у которых при УЗИ обнаруживались опухолевидные образования и опухоли яичников.

Группы, подгруппы и количество наблюдений представлены в таблице 25.

Проведенные исследования показали, что различать между собой ООЯ и ДОЯ внутри обследуемых групп чрезвычайно трудно, даже опираясь на предложенные коды и методы статистической обработки.

Для каждой из семи групп построены модели, производительность и коэффициенты которых показаны в таблице 26. Для большинства групп результаты моделей превысили 90%. Для моделей с тиражированными случаями удалось достичь результатов, превышающих 75%, что также является высоким результатом.

Коэффициенты, представленные в таблице 26, нужно подставлять в формулы расчета вероятностей, описанные в материалах и методах. В связи со сложностью математических вычислений, необходимых для расчета прогноза с помощью логистической регрессионной модели, для использования ее в практике нужно применять компьютерные технологии. В частности, нами было разработано приложение для расчета вероятностей.

Таблица 26 – Результаты и регрессионные коэффициенты

Гистотип	Точность модели	Площадь под ROC-кривой	Параметры	Коэффициенты регрессии
Образования				
Киста желтого тела	0,94	0,978	Константа	-66,81
			Неизменная ткань яичника	22,79
			Кровоток	0,20
			№ беременности	-0,33
Эндометриоидная киста	0,84	0,899	Константа	2,36
			Возраст	0,13
			RI	21,95
			Кровоток	-28,81
Параовариальная киста	0,95	0,964	Константа	-9,69
			Внутренние контуры	11,52
			Локализация	-23,04
Опухоли				
Зрелая тератома	0,99	0,994	Константа	-171,05
			RI	14,81
			Локализация	14,65
			Внутренние контуры	36,33
Серозная цистаденома	0,92	0,934	Константа	45,05
			RI	-21,03
			Структура	-22,61
Муцинозная цистаденома	0,79	0,874	Константа	43,04
			RI	-20,54
			Строение	0,79
			Кровоток	-23,04
Папиллярная цистаденома	0,76	0,811	Константа	22,42
			№ беременности	0,06
			Кровоток	-21,85

Дискретная модель может быть внедрена без использования вычислительной техники в виде таблицы решений.

Таблица 27 – Решающее правило для дифференциальной диагностики ООЯ и ДОЯ (находится на рабочем столе врача УЗИ)

Параметр	Прогностически важные значения	Прогностически неважные значения
Ткань яичника	не определяется <input type="checkbox"/>	определяется
Структура	кистозно-солидная <input type="checkbox"/> солидно-кистозная солидная	кистозная
Строение (количество камер)	двухкамерное <input type="checkbox"/> многокамерное	однокамерное
Величина неизменной ткани яичника	не визуализируется <input type="checkbox"/>	визуализируется менее 1 см визуализируется более 1 см
Заключение	Если заполнена хотя бы одна отметка, высока вероятность истинной опухоли	

Примечание: гемодинамические данные кровотока при дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей имели меньшее значение, чем вышеприведенные.

Дискретная модель обладает сравнимой точностью с непрерывной моделью, при этом имея большую практическую ценность, поскольку может применяться в клинических условиях без необходимости использования вычислительной техники.

Площадь под ROC-кривой для суммы баллов составляет 0,988. Это очень высокий результат, характеризующий высокую эффективность модели для дифференцирования наблюдений со злокачественными образованиями.

Модели для кисты желтого тела (рис. 112), параовариальной кисты (рис. 113), зрелой тератомы (рис. 114) и цистаденомы (рис. 115) имели точность, превышающую 90%. Прогнозируемо высоки были и значения площади под ROC-кривой.

Для модели, идентифицирующей эндометриоидную кисту, производительность составила 84%, однако площадь под ROC-кривой очень высока, что также указывает на высокое качество модели (рис. 116).

Для моделей с тиражированными случаями удалось достичь результатов, превышающих 75%, с площадью под ROC-кривой выше 0,8 что также является высоким результатом. В попытке улучшить производительность мы построили совмещенную модель, идентифицирующую наличие муцинозной или папилляр-

ной цистаденомы (рис. 117–119). Результат получился значительно выше – 92% верных отнесений. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,954, что является очень высоким результатом, особенно с учетом малого объема выборки.

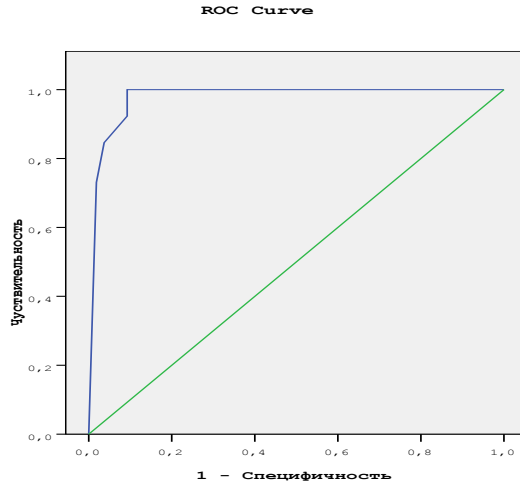


Рис. 112. ROC-кривая для модели, идентифицирующей кисту желтого тела.

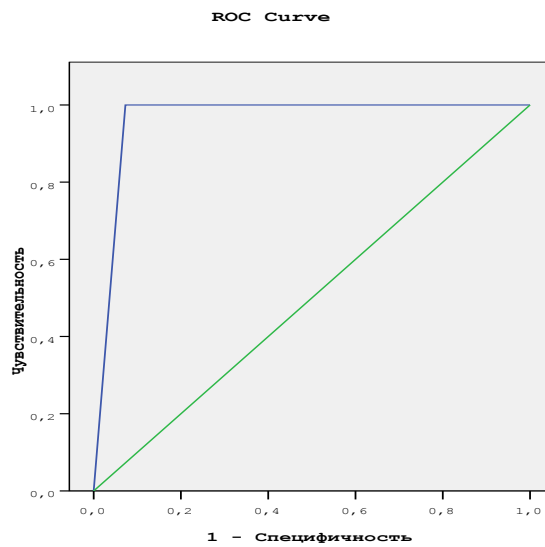


Рис. 113. ROC-кривая для модели, идентифицирующей параовариальную кисту.

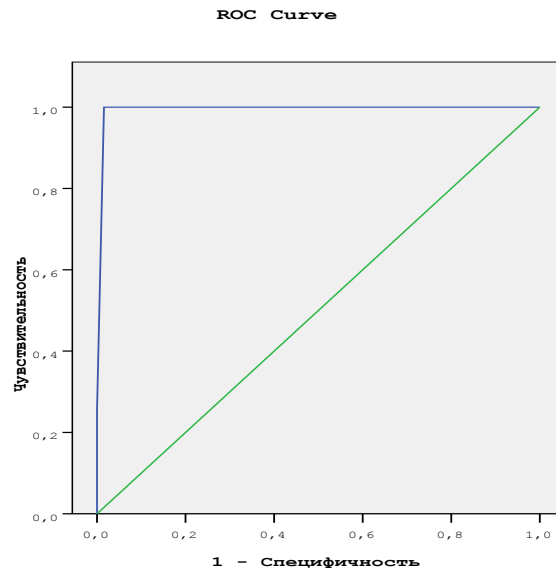


Рис. 114. ROC-кривая для модели, идентифицирующей зрелую тератому.

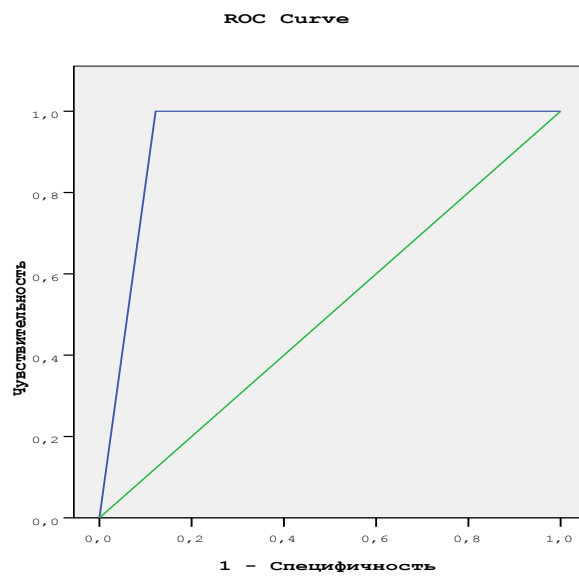


Рис. 115. ROC-кривая для модели, идентифицирующей цистаденому.

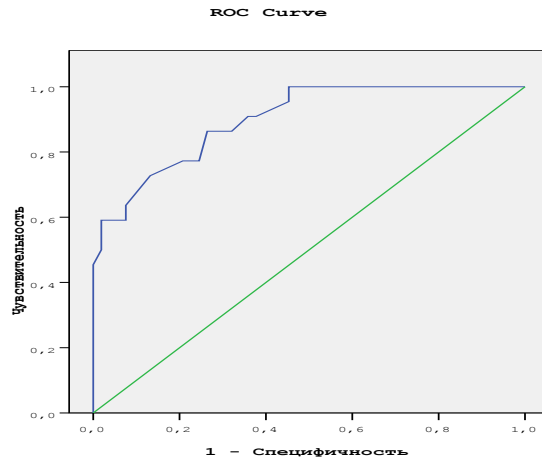


Рис. 116. ROC-кривая для модели, идентифицирующей эндометриоидную кисту.

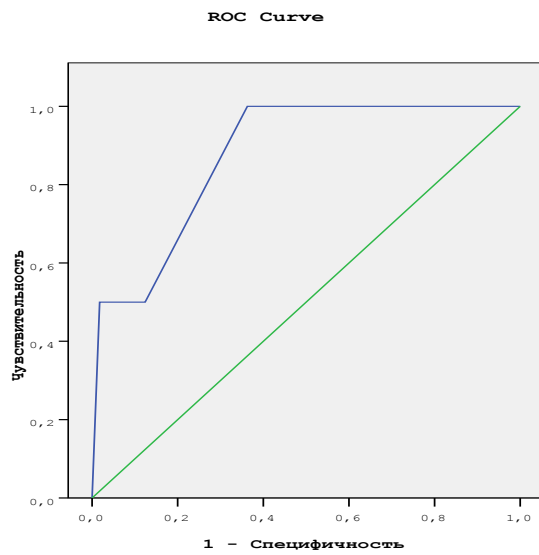


Рис. 117. ROC-кривая для модели, идентифицирующей муцинозную цистаденому.

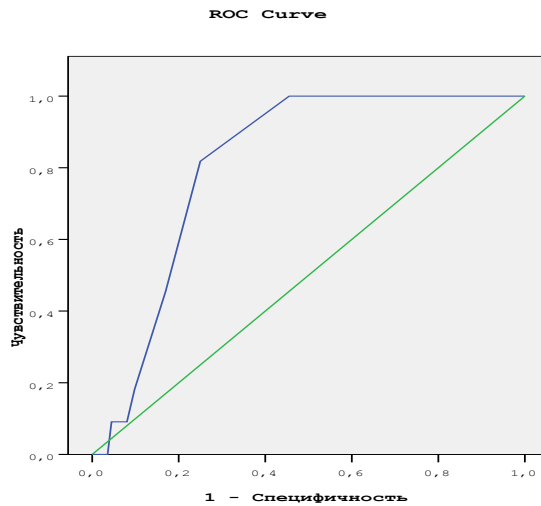


Рис. 118. ROC-кривая для модели, идентифицирующей папиллярную цистаденому.

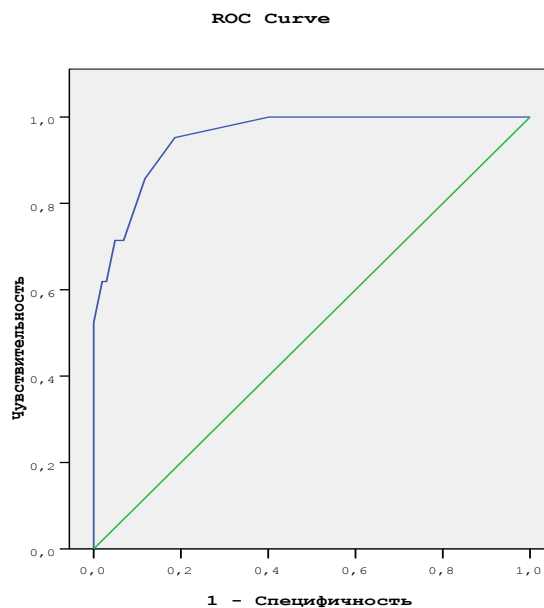


Рис. 119. ROC-кривая для модели, идентифицирующей муцинозную или папиллярную цистаденому.

Проведенные исследования показали, что предложенные нами логистические регрессионные модели для дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных высоковоспроизводимы, обладают 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 яич-

ников чувствительность модели составила 100%, специфичность – 92,3%, суммарная точность – 92,8%.

Как видно из рис. 112–119, полученные нами результаты имеют не меньшую точность и специфичность, чем представленные в литературе. Достаточного клинического материала у беременных для сравнения с полученными нами данными найдено не было, однако кодирование ультразвуковых маркеров образований и опухолей яичников и обработка их статистическими методиками и частотным анализом позволили нам правильно поставить диагноз практически во всех наблюдениях.

Таким образом, проведенные нами исследования продемонстрировали возможность созданных нами регрессионных логистических моделей помочь практическому врачу своевременно проводить дифференциальную диагностику ОЯ у беременных и тем самым использовать рациональную тактику их лечения.

4.3. Оценка значимости математических моделей в прогнозировании доброкачественных новообразований яичников у беременных.

Для проверки значимости выбранных нами критериев и построенных моделей у беременных были выделены две группы пациенток: основная (на которой строились регрессионные модели) и группа сравнения.

Наиболее близким (нами получен патент в 2007 г.) прототипом нашего исследования явилась работа мультицентрового международного центра по анализу яичниковых образований, 2 фазы изучения под руководством Timmerman D. и соавт. с 2000 г. (в литературе с 2010 г.), наиболее полного его варианта LP1.

Сначала определяли, к какому гистотипу относилось исследуемое ОЯ: опухолевидным образованиям, доброкачественным опухолям, пограничным и злокачественным опухолям. Затем использовались построенные нами ранее модели на основе бинарной логистической регрессии.

Таблица 28 – Гистологические типы ОЯ у обследованных пациенток (состав основного массива и данных для проверки)

Характер новообразований	Группа сравнения	Основная группа
ООЯ:		
Киста желтого тела	4	26
Параовариальная киста	9	30
Эндометриоидная киста	4	25
Итого	17	81
ДОЯ:		
Фиброма	3	6
Простая серозная цистаденома	2	46
Зрелая тератома	11	62
Муцинозная цистаденома	9	12
Серозная папиллярная цистаденома	9	
Итого	34	126
ПОЯ и ЗОЯ:		
Пограничная серозная цистаденома	9	1
Пограничная муцинозная цистаденома		3
Серозная аденокарцинома	5	3
Эндометриоидная аденокарцинома	1	
Муцинозная аденокарцинома	2	
Незрелая тератома		2
Андробластома		1
Дисгерминомы		2
Смешанная герминогенная опухоль		1
Итого	17	13
ВСЕГО	68	220

Полученная модель на тестовой выборке продемонстрировала чувствительность 100% и специфичность 92,3% при суммарной точности модели 92,8%.

Чтобы дифференцировать морфологическую принадлежность ООЯ и ОЯ у беременных и проверить производительность математических моделей ультразвуковой диагностики доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичника у беременных женщин, использовалась описанная выше методика.

Таблица 29 – Матрица коэффициентов моделей логистической регрессии

	Киста желтого тела	Параовариальная киста	Фиброма	Эндометриодная киста	Простая серозная цистаденома	Зрелая тератома	Муцинозная цистаденома	Папиллярная цистаденома
Константа	-6,81	-9,69	0,00	2,36	47,05	-171,05	43,04	22,42
Возраст – число	0,00	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00
Размеры образования	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Локализация	0,00	-23,04	0,00	0,00	0,00	14,64	0,00	0,00
Структура	0,00	0,00	0,00	0,00	-22,61	0,00	0,00	0,00
Количество камер	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,79	0,00
Содержимое	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Наружные контуры	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Внутренние контуры	0,00	11,52	0,00	0,00	0,00	36,33	0,00	0,00
Эхогенность	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Неизменная ткань яичника	22,79	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Кровоток	0,00	0,00	0,00	-28,81	0,00	0,00	0,00	0,00
RI	0,00	0,00	0,00	21,95	-21,03	0,00	-20,54	0,00
PI	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,81	0,00	0,00
Расположение сосудов	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Количество беременностей	-0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06

Примечание: нули в качестве коэффициентов означают, что в текущей модели эта переменная не используется.

Помимо констант, каждая модель использовала 2 или 3 переменные для формирования прогностической вероятности. В процессе работы были настроены рабочие пространства в MS Excel и MS ACCESS для расчета вероятностей для новых пациентов. Для прогнозирования различных морфофункциональных изменений яичников беременных разработаны с помощью MS ACCESS приложения для хранения, накопления и расчета прогностических вероятностей. Используя приложение, представленное файлом [Расчет вероятностей. accdb], содержащее одну форму и четыре процедуры, три из которых служебные (предназначены для очистки данных) и одна основная, позволяли рассчитывать вероятность согласно разработанным моделям, мы получали те же результаты. В основе приложения

находилась реляционная база данных, содержащая 17 таблиц, из которых 14 являются классификаторами, одна – основная таблица исследуемых патологий, матрица коэффициентов регрессии и таблица данных. Классификаторы позволяли производить ввод данных в базу с использованием технологии выбора из списка допустимых значений. Такой способ снижал вероятность ошибки при вводе данных. При открытии файла [Расчет вероятностей. ascdb] открывалась его основная форма. По умолчанию форма переходила в режим создания новой записи. Для навигации между записями использовались стрелки вниз формы (рис. 120). Затем заполнялись значения кода наблюдения, Ф. И. О. и диагноза (если проверяется известный диагноз). Если приложение использовалось для предварительного прогноза – диагноз можно было не заполнять, после внесения основных данных вводились параметры для прогнозирования. Параметры «возраст» и «количество беременностей» заполняются вручную. Остальные параметры выбирались из классификаторов. Для обнуления введенных значений использовалась кнопка «Очистить» ниже полей ввода.

После ввода данных подставляли значения во все разработанные модели и формировали набор вероятностей и отнесений к группам. Для результатов с известным диагнозом происходила проверка, для данных с неизвестным – рассчитывалась вероятность, предлагалось заполнить поле «Диагноз расчетным значением».

Двумя дополнительными служебными клавишами служили «Очистить диагноз» и «Удалить данные». Первая позволяла очистить диагноз и проверить наблюдение на вероятность принадлежности к другой группе. «Удалить данные» – удаляла целиком все наблюдение без возможности восстановления.

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.

Иногда, примерно в 10% наблюдений, можно было получить два диагноза.

По данным УЗИ, в 14 наблюдениях диагноз был либо неправильным (у 8), либо сомнительным (у 4). В одном наблюдении киста желтого тела была принята за параовариальную, в 2 наблюдениях эндометриоидные кисты были идентифицированы как муцинозная цистаденома и зрелая тератома, а простая серозная цистаденома – как муцинозная цистаденома. У 2 беременных эндометриоидные аденокарциномы определены как эндометриоидные кисты, у одной пациентки серозная аденокарцинома идентифицирована как серозная цистаденома, у 3 – муцинозная аденокарцинома как муцинозная цистаденома.

Ввод данных Удалить

№ Тест ФИО

Диагноз Очистить диагноз

Источник

Возраст-число	<input type="text" value="31"/>	Диагноз	
Размеры образован	<input type="text" value="3 - 5 см"/>	киста желтого тела	<input type="checkbox"/>
Локализация	<input type="text" value="одностороннее"/>	параовариальная киста	<input type="checkbox"/>
Структура	<input type="text" value="кистозная"/>	эндометриоидная киста	<input type="checkbox"/>
Строение	<input type="text" value="однокамерное"/>	простая серозная цистаденома	<input checked="" type="checkbox"/>
Содержимое	<input type="text" value="жидкость"/>	зрелая тератома	<input type="checkbox"/>
Наружные контуры	<input type="text" value="ровные"/>	муцинозная цистаденома	<input type="checkbox"/>
Внутр. контуры	<input type="text" value="ровные"/>	папиллярная цистаденома	<input type="checkbox"/>
Эхогенность	<input type="text" value="анехогенная"/>		
Неизм. ткань яичн	<input type="text" value="более 1 см"/>	<input type="button" value="Прогнозирование"/>	
Допплерометрия	<input type="text"/>		
Кровоток	<input type="text" value="артериальный"/>		
Ri	<input type="text" value="высокий более 0.6"/>		
Pi	<input type="text" value="высокий более 1.5"/>		
Расп. сосудов	<input type="text" value="в капсуле"/>		
№ беременности	<input type="text" value="2"/>		

Этот случай идентифицирован верно

Microsoft Office Access

Ранее установлен диагноз № 5 - простая серозная цистаденома
 Расчетная вероятность для этого диагноза = 0,968046146677397
 Этот случай идентифицирован верно

>> далее

Рис. 120. Образец проверки дифференциальной диагностики.

Анализ полученных морфологических конечных результатов, использующих отображение в В-режиме и результатов выявления зон васкуляризации при ЦДК,

при ошибочном диагнозе параовариальной кисты выявил в эхографическом изображении полную идентичность с кистой желтого тела. Киста из-за спаечного процесса располагалась в нижнем полюсе яичника как бы отдельно, была в виде однокамерного образования с тонкой стенкой, с ровными наружными и внутренними контурами, полностью эхонегативным внутренним содержимым и высокорезистентным кровотоком в участке стенки, прилегающей к ткани яичника.

В двух наблюдениях эндометриоидные кисты не имели двойного контура, одного из характерных признаков данной патологии. В первом из них эндометриоидная киста с большим количеством слабых эхосигналов, с участками неравномерного утолщения стенки пристеночным сгустком и солидным содержимым была принята за зрелую тератому.

Во втором наблюдении эндометриоидная киста идентифицирована как муцинозная цистаденома средних размеров, многокамерная, с толщиной стенок 3 мм, с однородным солидным содержимым и несмещаемой взвесью.

Серозная цистаденома с неровными и нечеткими внутренними контурами, неполными перегородками, солидными включениями и несмещаемой взвесью была также принята за муцинозную цистаденому.

В группе с сомнительным диагнозом идентичные ультразвуковые признаки наблюдались у беременных, страдающих разными нозологическими формами заболеваний яичников. В результате чего было невозможно во время беременности прогнозировать то либо иное образование яичников. Так, у 4 пациенток опухоли имели разнообразное внутреннее строение. Это были жидкостные образования, содержащие в 2 наблюдениях различной толщины перегородки, в 2 наблюдениях – плотные включения губчатой структуры. Одновременно в них наблюдалась мелко- и среднедисперсная гиперэхогенная взвесь. У данных 4 беременных диагноз тератомы был поставлен под вопросом: у 2 в связи с невозможностью исключить серозную цистаденому, у 2 других – муцинозную цистаденому.

Результаты проведенных исследований показали высокую информативность построенных моделей (таблица 30) при диагностике и прогнозировании различных нозологических форм ООЯ/ОЯ у беременных. Она была значительно выше

(100%) полученных при экспертной оценке (правильных диагнозов 82%). Если же за неправильную диагностику принять результаты с двумя диагнозами, то точность экспертной диагностики, по нашим данным, не превышает 73%. Следует отметить, что различий между пограничными и злокачественными новообразованиями по ультразвуковым признакам не имеется. Увеличение числа ошибок экспертного уровня обнаружено при диагностике злокачественных новообразований.

Таблица 30 – Результаты проверки моделей

Характер яичниковых образований	Основная группа	Число пациенток	Диагнозы с помощью моделей	Диагнозы экспертного уровня
Киста желтого тела	26	4	4	3
Параовариальная киста	26	9	9	10
Эндометриоидная киста	25	4	4	2
Простая серозная цистаденома	41	2	2	1
Зрелая тератома	60	11	11	12
Муцинозная цистаденома	10	9	9	11
Папиллярная цистаденома	11	9	9	11
Пограничная серозная цистаденома	5	9	9	7
Эндометриоидная аденокарцинома	0	2	2	0
Муцинозная аденокарцинома	3	3	3	0
Серозная аденокарцинома	3	5	5	4

В нашей стране точность при субъективной оценке ультразвуковых параметров, полученных высококвалифицированными специалистами, работающими в области онкологии, по данным Новиковой Е. Г. и соавт. [131] и Баталовой Г. Ю. [29], составляла более 50%. В исследовании Громовой М. А. [67] точность составила 72,6%, а по данным Липатенковой Ю. И. и Демидова В. Н. [114], – 89%. Исследования проводились у небеременных. Зарубежные авторы [312] считают, что у высококвалифицированных врачей при диагностике РЯ на основании субъективных данных чувствительность диагностики достигает 96%, специфичность

90%. У менее квалифицированных врачей эти показатели составляют 86% и 80% соответственно.

При использовании экспертной оценки ультразвуковых параметров ООЯ/ОЯ у беременных было выявлено, что точность диагностики нозологических форм колебалась в пределах 80%, что совпадает с данными Демидова В. Н. и соавт. [75]. Однако экспертная оценка требовала дорогостоящей аппаратуры и высокой квалификации исследователя. Кроме того, выявление некоторых характерных признаков ООЯ/ОЯ было затруднительным. Так, при диагностике кист желтого тела иногда обнаруживалась кровь и гравидарная реакция на внутренней поверхности с образованием взвеси. В эндометриоидных кистах иногда визуализировались локальные утолщения стенки, «децидуальная реакция» стромы, с наличием несмещаемой взвеси в большом количестве, с отсутствием двойного контура. При исследовании истинных опухолей также присутствовали свои трудности: в муцинозных цистаденомах имелись мелкие, «дочерние» камеры и множественные железистые крипты, имитирующие папиллярные разрастания. В зрелых кистозных тератомах не всегда было возможно визуализировать дермоидный бугорок. Это создавало трудности в дифференциальной диагностике и приводило к установлению ложноположительных и ложноотрицательных диагнозов.

При построении некоторых моделей логистических регрессий в тех случаях, когда не хватало одних ультразвуковых параметров, для получения достоверных результатов использовались клинические данные. Полученные результаты были сопоставимы с экспертной оценкой ультразвуковых признаков ООЯ/ОЯ, полученных некоторыми зарубежными исследователями [201, 247] у небеременных. В то же время было показано, что, несмотря на полиморфизм строения ООЯ/ОЯ, можно провести между ними дифференциальную диагностику по результатам, полученным более простым способом.

По данным Демидова В. Н. и соавт. [75], при помощи УЗИ кисты желтого тела у небеременных можно правильно определить в 97%, эндометриоидные кисты – в 21–81% наблюдений. По данным Стрижакова А. Н. и Давыдова А. И. [158], эндометриоидные кисты диагностируются в 83,3% случаев, параовариальные ки-

сты – в 71,4%. При диагностике ДОЯ правильность определения зрелых тератом при помощи УЗИ составляет 91,4% и 92,4% [42]. При серозных цистаденомах информативность УЗИ, по мнению Соломатиной А. А. и соавт. [152], составляет 78,3%. Стрижаков А. Н. и Давыдов А. И. [158] отмечают, что частота правильной диагностики серозных цистаденом при проведении УЗИ составляет 65%, а муцинозных – 80%.

Наши исследования подтвердили результаты диагностики различных ОЯ при проведении УЗИ специалистами высокой квалификации. Эти результаты обладали высокой достоверностью (чувствительность 96%, специфичность 90%). У менее квалифицированных врачей [312] точность диагностики ООЯ/ОЯ была существенно ниже (чувствительность 86%, специфичность 80%). Полученные нами результаты были сопоставимы с экспертной оценкой ультразвуковых параметров ООЯ/ОЯ полученных специалистами Международной группы анализа опухолей яичников [310, 311, 313]. В то же время нами выявлено, что, несмотря на полиморфизм строения различных ОЯ, использование предложенного в данном исследовании протокола обследования беременных и математической обработки полученных ультразвуковых данных позволяет провести дифференциальную диагностику по отдельным нозологическим формам более простым способом.

При увеличении числа наблюдений, возможно, разработанные матрицы коэффициентов могут незначительно измениться.

Полученные нами результаты имеют не меньшую точность и специфичность, чем представленные в литературе. Достаточного клинического материала у беременных с ООЯ/ОЯ для сравнения с полученными нами данными найдено не было, однако кодирование ультразвуковых признаков различных новообразований яичников и обработка их статистическими методиками и частотным анализом позволили нам правильно установить диагноз практически во всех наблюдениях.

Таким образом, проведенные нами исследования продемонстрировали возможность созданных нами регрессионных логистических моделей помочь практическому врачу своевременно проводить дифференциальную диагностику

ООЯ/ОЯ у беременных и тем самым использовать рациональную тактику их лечения.

Глава 5. Молекулярно-биологические факторы в дифференциальной диагностике опухолей яичников у беременных.

До настоящего времени этиология образований яичников у беременных не известна, а патогенез до конца не изучен. На сегодняшний день не существует эффективной скрининговой программы диагностики РЯ. Решением этой проблемы может явиться своевременное выявление новых маркеров, определяемых с помощью малоинвазивных биохимических и молекулярно-биологических методов.

С целью ранней диагностики ПОЯ/ЗОЯ у небеременных были созданы тест-системы, предназначенные для выявления специфических антигенов, к которым относятся онкофетальные белки, появляющиеся в организме в фетальном периоде или при онкологических заболеваниях. Однако они не отвечают требованиям органоспецифичности и регистрируются не только при наличии опухоли [5]. Концентрация большинства опухолевых маркёров повышается как при различных типах опухолей, так и при доброкачественных заболеваниях.

Так, за прошедшие 20 лет опубликовано более 10 000 сообщений, посвящённых разным аспектам применения СА-125, однако до сих пор не определена его функция в организме и не расшифрована структура. Несмотря на относительно высокую специфичность при РЯ у небеременных, СА-125 может быть положительным при различных патологических и нормальных состояниях. Он может повышаться при овуляции, беременности, ретроградных забросах менструальной крови в брюшную полость. Его содержание возрастает при доброкачественных процессах в гинекологии: эндометриозе, доброкачественных образованиях яичников. Высокие значения СА-125 наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях (например, при синдроме Гужеро–Шегрена, нодозном полиартериите, системной красной волчанке), саркоидозе, доброкачественных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (колите, дивертикулите), хроническом гепатите в стадии обострения, циррозе печени, перикардите, панкреатите (остром и хроническом), абдоминальном туберкулёзе, заболеваниях почек с уровнем креатинина более 2,0 мг/дл, а также злокачественных заболеваниях экстрагенитальной локализации.

В доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, определявших значения комплексных диагностических индексов и панелей, а также показателей ангиогенеза и апоптоза у беременных с неоплазиями яичников. Считаем, что для более углубленного понимания некоторых этапов развития доброкачественных новообразований яичников и выбора обоснованного метода лечения необходимо дальнейшее исследование особенностей опухоли и уточнение роли предикторов в механизмах регуляции скорости роста и пролиферативной активности. В последние годы с целью диагностики неоангиогенеза у небеременных при диагностике опухолей гениталий стали использовать определение в крови пациентов ИЛ-6, VEGF, sFas.

Проведенное исследование не имело задачи создания скрининговой программы, поскольку не содержало репрезентативных контрольных данных в динамике развития нормальной беременности и данных пациентов в процессе развития ОЯ. При разработке скрининга необходимо изучить концентрацию молекулярно-биологических факторов в процессе физиологической беременности, а затем то же самое провести при каждом гистологическом типе новообразования яичников. При этом должны учитываться как абсолютные величины молекулярно-биологических факторов, так и их прирост в процессе наблюдения.

Все пациентки были впервые обследованы в сроки 12–20 недель беременности. Проведенные исследования не выявили достоверной динамики молекулярно-биологических факторов в крови обследованных в I (до 16 недель) и II (после 16 недель) триместрах беременности.

Наиболее распространенным онкомаркером в диагностике опухолей яичников у небеременных считается СА-125. Однако факт его повышения не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса. Проведенные нами исследования (см. табл. 30–33) показали, что молекулярно-биологические факторы не имели у беременных значимых показателей (>70% пациенток) в каждой из изучаемых групп. В группе пациенток с ООЯ уровень СА-125 часто варьировал в широких пределах, значительно превышающих пороговые значения для небеременных – 35 ЕД/мл (рис. 121). Так, при эндометриоидных кистах у наших пациенток

его уровень превышал пороговые значения для небеременных в половине наблюдений, достигая 377 ЕД/мл. При текалютеиновых кистах в крови беременных уровень его составил 18, 160 и 300 ЕД/мл соответственно.

При ДОЯ в крови беременных также часто наблюдались подобные значения онкомаркера. Наибольшие изменения (от 35 до 198 ЕД/мл) были выявлены у 7 из 10 беременных с папиллярными цистаденомами. Менее выраженное (до 164 ЕД/мл) увеличение СА-125 зарегистрировано у 6 из 20 пациенток со зрелыми тератомами. У остальных беременных уровень СА-125 не достигал пороговых значений для небеременных.

Таблица 31 – Статистические характеристики СА-125 в сыворотке крови больных с различными новообразованиями яичников

Группы	Количество пациенток	М ± m	Размах	Медиана
Контрольная группа	20	94,2 ± 12,8	8,5–280	95,6
ООЯ	25	85,3 ± 13,35	18,5–377	85,6
ДОЯ	60	49,5 ± 5,1	5,2–198	46,8
ПОЯ и ЗОЯ	15	378,2 ± 93,93	24,1–1224,6	361
<i>P > 0,05 при сравнении первых 3 групп</i>				
<i>P < 0,05 при сравнении первых 3 групп с 4</i>				



Рис. 121. Уровни СА-125 в сыворотке крови больных с ООЯ и ДОЯ с учетом их гистологического типа (ЕД/мл).

В нашей работе исследовались уровни некоторых маркеров, принимающих активное участие в канцерогенезе, таких как ИЛ-6, VEGF, sFas при опухолевидных образованиях яичников у беременных. Однако, проведенные исследования не выявили существенных различий между концентрацией в сыворотке крови ряда маркеров (СА-125, ИЛ-6, VEGF, sFas) у беременных с ООЯ и ДОЯ (см. табл. 31-34).

Таблица 32 – Статистические характеристики sFas в сыворотке крови больных с различными новообразованиями яичников

Группы	Количество пациенток	М ± m	Размах	Медиана
Контрольная группа	20	112,4 ± 13,8	34,3–254,0	123,1
ООЯ	25	105,3 ± 14,42	31,7–274,0	105,6
ДОЯ	60	149,5 ± 15,31	0,9–701,9	119,3
ПОЯ и ЗОЯ	15	168,2 ± 41,44	40,0–312,6	193,9
<i>P > 0,05 при сравнении первых 3 групп</i>				
<i>P < 0,05 при сравнении первых 3 групп с 4</i>				

Таблица 33 – Статистические характеристики VEGF в сыворотке крови больных с различными новообразованиями яичников

Группы	Количество пациенток	М ± m	Размах	Медиана
Контрольная группа	20	192 ± 38,1	14,8–318	196
ООЯ	25	226,4 ± 37,90	15,0–298	201
ДОЯ	60	268 ± 31,14	15,0–1095,0	256
ПОЯ и ЗОЯ	15	496,8 ± 116,03	89,2–1028,3	507,4
<i>P > 0,05 при сравнении первых 3 групп</i>				
<i>P < 0,05 при сравнении первых 3 групп с 4</i>				

Результаты проведенных исследований показали высокую информативность построенных моделей (таблица 30) при диагностике и прогнозировании различных нозологических форм ООЯ/ОЯ у беременных. Она была значительно выше (100%) полученных при экспертной оценке (правильных диагнозов 82%). Если же за неправильную диагностику принять результаты с двумя диагнозами, то точ-

ность экспертной диагностики, по нашим данным, не превышает 73%. Следует отметить, что различий между пограничными и злокачественными новообразованиями по ультразвуковым признакам не имеется. Увеличение числа ошибок экспертного уровня обнаружено при диагностике злокачественных новообразований.

Таблица 34 – Статистические характеристики ИЛ-6 в сыворотке крови больных с различными новообразованиями яичников

Группы	Количество пациенток	М ± m	Размах	Медиана
Контрольная группа	20	2,8 ± 0,4	0,2–8,4	3,2
ООЯ	25	1,9 ± 0,1	0,7–5,1	1,2
ДОЯ	60	3,3 ± 0,15	0,2–26,5	1,4
ПОЯ и ЗОЯ	15	10,1 ± 1,01	3,6–40,9	7,2
<i>P > 0,05 при сравнении первых 3 групп</i>				
<i>P < 0,05 при сравнении первых 3 групп с 4</i>				

В практической медицине гистологический вариант строения ОЯ во многом определяет течение заболевания и его прогноз. Поэтому представляется чрезвычайно важным установить связь биохимических показателей, определенных в сыворотке крови больных с различными новообразованиями яичников, с гистологическим вариантом строения опухоли.

Уровни маркеров в сыворотке больных ДОЯ с учетом их гистологического строения представлены на рис. 122–124.

Наиболее высокие уровни sFas регистрировались у беременных при эндометриоидных и простых серозных кистах, VEGF – при параовариальных образованиях и папиллярной цистаденоме, ИЛ-6 – при кистах желтого тела, параовариальной и эндометриоидных кистах, а также при папиллярной цистаденоме. Выявить характер новообразований яичников у беременных по данным изучаемых молекулярно-биологических факторов не удалось.

Сопоставление показателей сывороточных маркеров с параметрами УЗИ и послеоперационными гистологическими исследованиями выявило нетипичное

строение образований яичников при децидуальной реакции во время беременности. Если в группе ретенционных кист регистрировались невысокие значения VEGF, ИЛ-6, sFas, то у беременных с эндометриомой яичников обнаружено наибольшее (до 272 нг/мл) содержание sFas в сыворотке крови. Уровни VEGF были достоверно выше, чем у пациенток с другими ООЯ, но во всех наблюдениях не превышали 300 пг/мл. Содержание ИЛ-6 варьировало от 0,7 до 5,1 пг/мл.



Рис. 122. Уровни sFas в сыворотке крови больных с ООЯ и ДОЯ с учетом их гистологического строения (нг/мл).

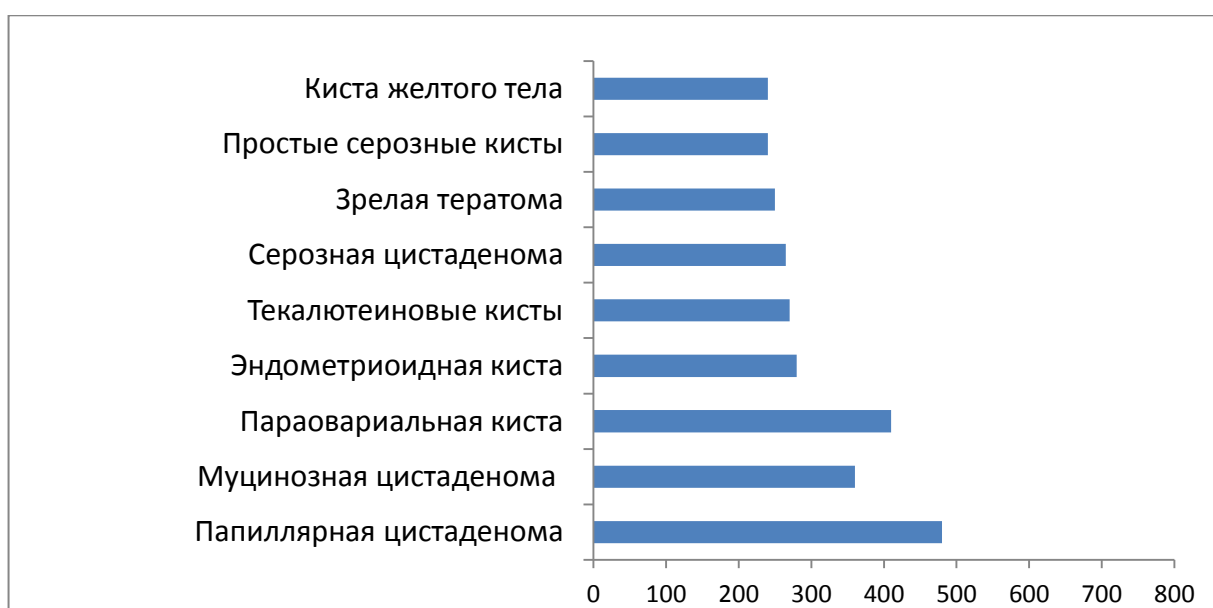


Рис. 123. Уровни VEGF в сыворотке крови больных с ООЯ и ДОЯ с учетом их гистологического строения (пг/мл).

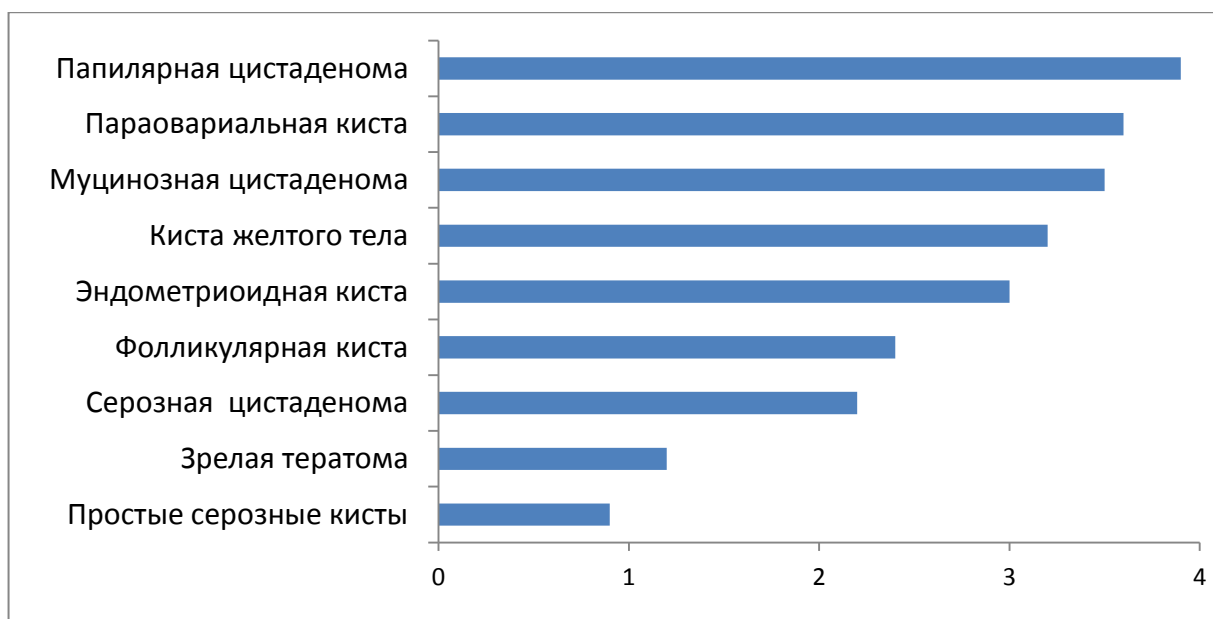


Рис. 124. Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови больных с ООЯ и ДОЯ с учетом их гистологического строения (пг/мл).

Таким образом, была отмечена некая тенденция: чем больше была васкуляризация образований при децидуальной трансформации, тем выше регистрировался уровень молекулярно-биологических факторов в крови беременных, которые не достигали пороговых значений.

Из рис. 122 следует, что в группе больных ДОЯ наибольшее содержание sFas в сыворотке крови обнаружено у пациенток с папиллярной цистаденомой. В то же время при серозной и муцинозной цистаденомах яичников уровень sFas был достоверно ниже.

Содержание VEGF в сыворотке крови беременных достоверно не различалось при различных гистологических вариантах ДОЯ. Тем не менее, важно отметить, что при серозной цистаденоме яичника уровень VEGF был достоверно выше, чем у пациенток с другими новообразованиями яичника, за исключением таковых с эндометриозом. Во всех наблюдениях показатель VEGF был выше 300 пг/мл, однако не превышал пороговых значений. По-видимому, изменения молекулярно-биологических факторов необходимо определять в динамике развития образований яичников.

Значение молекулярно-биологических факторов в дооперационной диагностике ПОЯ и ЗОЯ у беременных.

Как известно, молекулярно-биологические факторы продуцируются не только нормальными клетками здорового организма, но и клетками опухолей. Эти факторы стимулируют или ингибируют миграцию, пролиферацию, дифференцировку эндотелиальных клеток, способствуют стабилизации кровообращения в кровеносных капиллярах [116]. К основным свойствам злокачественных опухолей относят повышенную способность к пролиферации, утрату способности к полной дифференцировке и апоптотической гибели, неоангиогенез, а также инвазивный рост и метастазирование. Благодаря этому неоплазма имеет преимущество перед нормальными клетками во время роста и выживания. Если в здоровой ткани существует баланс между процессами пролиферации и гибели клетки, то в тканях опухоли почти всегда наблюдается автономная и неограниченная пролиферация клеток. В связи с этим в последнее время уделяется большое внимание изучению молекулярных маркеров, характеризующих апоптоз и пролиферацию при различных злокачественных новообразованиях.

Основным ангиогенным фактором при РЯ считается VEGF, поскольку его гиперэкспрессия тесно связана с дальнейшим развитием метастазов и прогрессированием опухоли. Высокое содержание сывороточного ИЛ-6 позволяет рассматривать этот цитокин в качестве маркера агрессивности течения РЯ и может в определенной мере влиять на выбор тактики лечения. Определение уровня sFas, ИЛ-6 и VEGF в сыворотке крови больных с новообразованиями яичников в сочетании с другими клинико-морфологическими критериями позволяет дифференцированно подходить к выбору адекватных методов лечения этой категории пациентов [54, 109].

Солидные опухоли характеризуются интенсивным патологическим ангиогенезом, который мы учли в настоящей работе. Исследование пограничных и злокачественных опухолей яичников беременных показали, что у 8 из 15 обследованных преобладал солидно-кистозный тип строения. Эхографическими признаками (в 6 из 8 наблюдений) являлись: многокамерный тип строения, наличие мелко- и

среднедисперсной взвеси, множественных пристеночных папиллярных разрастаний большого диаметра (в 4 наблюдениях – сливного характера). Для муцинозного типа опухоли характерными особенностями на эхограммах являлись большое количество различных по толщине перегородок, мелкоячеистых структур по типу «пчелиных сот», наличие взвеси муцина в виде эхогенных включений точечной, линейной и неправильной формы в сочетании с асцитом. При доплерографии выявлялась центральная и периферическая гипervasкуляризация с мозаичным типом кровотока ($IR < \text{или} = 0,4$).

При проведении УЗИ нам удалось отличить ООЯ и ДОЯ от пограничных и злокачественных опухолей. Отдифференцировать ПОЯ от ЗОЯ не удалось. До морфологической верификации ОЯ в пограничных и злокачественных опухолях при помощи УЗИ регистрировали центральное расположение сосудов с разветвленной сетью (в перегородках, солидном компоненте, папиллярных разрастаниях) и наличие низкорезистентного кровотока.

Проведенные исследования показали, что 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 характера новообразований. 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 отмечено достоверное повышение в сыворотке крови как СА-125, так и ингибиторов апоптоза – sFas, VEGF, ИЛ-6 в любые сроки беременности. В крови 3 пациенток с аденокарциномой яичников уровни СА-125 колебались от 540 до 1224,6 ЕД/мл, sFas – от 180 до 312,6 нг/мл, VEGF – от 510 до 1028 пг/мл, ИЛ-6 – от 9,8 до 40,9 пг/мл. Аналогичная концентрация молекулярно-биологических факторов наблюдалась в крови пациенток с другими гистотипами ЗОЯ: дисгерминомой, смешанной герминогенной опухолью и незрелой терато-

мой. В этих наблюдениях уровень СА-125 превышал 361 ЕД/мл, sFas – 240 нг/мл, VEGF – 490 пг/мл, ИЛ-6 – 8,1 пг/мл.

Следовательно, распознать малигнизацию ОЯ до морфологической верификации у беременных при пограничных и злокачественных опухолях яичников также помогали рассчитанные Манухиным И. Б. и соавт. [121] исходные пороговые значения VEGF, превышающие 500 пг/мл, и ИЛ-6, превышающие 8,1 пг/мл. При этом специфичность теста составила 91,5%, чувствительность – 75%. Концентрация СА-125 при ЗОЯ у беременных превышала 300 ЕД/мл.

Полученные данные свидетельствуют о том, что подозрение на малигнизацию при проведении эхографии выявлялись схожие признаки для ПОЯ и ЗОЯ. Молекулярно-биологические факторы крови не позволяли дифференцировать доброкачественные опухоли яичников от пограничных. Достоверное увеличение СА-125, VEGF, ИЛ-6, sFas выше критических уровней в сыворотке крови может быть использовано при дооперационном уточнении характера (доброкачественный или злокачественный процесс, стадирования и распространения) выявленной ОЯ у беременных и сопоставлении с данными оценки результатов УЗИ с помощью логистических регрессионных моделей.

Глава 6. Значение результатов диагностики при опухолях яичников в выборе лечебной тактики у беременных с целью снижения акушерских осложнений.

Распределение беременных в зависимости от первичного лечения и морфологической структуры их опухолей представлены в табл. 35.

В структуре новообразований яичников у беременных основное место занимали цистаденомы (25,9%). Зрелые тератомы являлись вторыми по частоте опухолями и были диагностированы в 22,1% наблюдений. Эндометриоидные кисты были выявлены у 10,2% пациенток, параовариальные кисты – у 10,8%, кистозные образования яичников (кисты желтого тела, текалютеиновые кисты) – у 5,5% женщин.

Особого внимания заслуживал анализ частоты пограничных и злокачественных опухолей. Так, эпителиальные опухоли низкой степени злокачественности (пограничные опухоли) были выявлены у 22 пациенток (7,5%). При этом в морфологической структуре преобладал серозный гистотип – 6,5% (19 наблюдений), муцинозные опухоли встречались в 1% наблюдений (у 3 пациенток). Большинство пограничных опухолей имели IA стадию – опухоль ограничивалась поражением одного яичника (таблица 36).

В морфологической структуре злокачественных эпителиальных опухолей также было выявлено преобладание серозного и муцинозного гистологических типов над другими. Так, серозные аденокарциномы были диагностированы у 20 беременных, муцинозные – у 18, только в 7 наблюдениях выявлены эндометриоидные и светлоклеточные. Из данных, представленных в таблице 35, следует, что большинство пациенток имели IA стадию злокачественных эпителиальных неоплазий. Среди неэпителиальных ЗОЯ преобладали герминогенные опухоли. Дисгерминомы IA стадии имели место у 2 пациенток. Незрелые тератомы IA стадии были выявлены у 2 беременных. Смешанная герминогенная опухоль с преобладанием клеток опухоли желточного мешка (стадия ШС) диагностирована в одном наблюдении у беременной в сроке гестации 25 недель. Андробластома ПА стадии была выявлена у 1 беременной.

Таблица 35 – Морфологическая структура опухолей

Тип опухоли/опухолевидного образования	Группы наблюдений			
	1 группа* (n=99)	2 группа (n=76)	3 группа (n=119)	Итого (n=294)
Кисты	7	3	6	16
• желтого тела	4	3	6	13
• текалютеиновые	3	-	-	3
Параовариальные кисты	2	3	27	32
Эндометриоидные кисты	5	10	15	30
Цистаденомы	17	28	31	76
• серозные	8	8	31	47
• серозные папиллярные	3	9	-	12
• муцинозные	6	11	-	17
Фиброма	2	-	-	2
Зрелые кистозные тератомы	9	16	40	65
Пограничные опухоли	18	4	-	22
• серозные	16	3	-	19
• муцинозные	2	1	-	3
Серозная аденокарцинома	14	6		20
Муцинозная аденокарцинома	16	2	-	18
Эндометриоидная аденокарцинома	5	-	-	5
Светлоклеточная аденокарцинома	1	1	-	2
Дисгерминома	1	1	-	2
Незрелая тератома	1	1	-	2
Смешанная герминогенная опухоль	-	1	-	1
Андробластома	1	-	-	1

* У пациенток 1-й группы 16 кист желтого тела саморедуцировались

Таблица 36 – Распределение больных с ПОЯ и ЗОЯ в соответствии со стадиями TNM и FIGO (2014 г.)

FIGO	Стадия TNM	Пограничные эпителиальные опухоли (n=22)		Злокачественные эпителиальные опухоли (n=45)		Злокачественные неэпителиальные опухоли (n=6)		Общее количество больных (n=73)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA	T1aN0M0	16	72,8	27	60	4	66,6	47	64,4
IB	T1bN0M0	2	9,1	7	15,6	-	-	9	12,3
IC	T1cN0M0	1	4,5	1	2,2	-	-	2	2,7
IIA	T2aN0M0	1	4,5	4	9	1	16,7	6	8,2
IIB	T2bN0M0	2	9,1	2	4,4	-	-	4	5,5
IIIA	T3aN0M0	-	-	1	2,2	-	-	1	1,4
IIIB	T3bN0M0	-	-	1	2,2	-	-	1	1,4
IIIC	T3cN1M0	-	-	2	4,4	1	16,7	3	4,1

Было проанализировано влияние эхографических признаков на выбор лечебной тактики у беременных с новообразованиями яичников. В доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях у беременных кровотоков выявлялся в единичных наблюдениях, а локусы располагались преимущественно по периферии образований, за исключением кист желтого тела и эндометриоидных кист. При ЦДК у большинства больных с эндометриозом яичников и при наличии кист желтого тела определялся активный кровоток в стенке образования с выявлением снижения RI и увеличением V_{max}. По мере увеличения срока беременности отмечалось повышение резистентности и снижение скорости кровотока. Отдельного внимания заслуживали эхографические и доплерометрические признаки ПОЯ и ЗОЯ. Кровотоков в этих типах опухолей регистрировался у всех наблюдаемых и характеризовался более низкой резистентностью и большей скоростью, чем в доброкачественных опухолях. Достоверных отличительных признаков пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных не выявлено. Однако использование УЗИ с ЦДК с количественной оценкой RI и максимальной артериальной скорости кровотока способствовало повышению частоты определения характера ОЯ у беременных (таблица 37).

Таблица 37 – Параметры кровотока в ООЯ/ОЯ у беременных

Гистологический тип новообразований яичников	Параметры кровотока	
	МСС, см/с	RI
Опухольевидные образования яичников	12,6 ± 3,4	0,60 ± 0,29
Доброкачественные опухоли яичников	10,9 ± 2,4	0,58 ± 0,28
Пограничные опухоли яичников	18,4 ± 1,6	0,48 ± 0,20
Злокачественные опухоли яичников	30,4 ± 4,8	0,36 ± 0,11
Различия между 1-й и 2-й группой не значимы ($p > 0,5$), первые 2 группы отличаются от 3-й и 4-й ($p < 0,05$).		

В группу сравнения вошли беременные с ООЯ/ОЯ, которым было проведено хирургическое лечение, и те, у которых эхографические признаки неоплазий были сомнительными. Согласно решающему правилу, балльная оценка ультразвуковых признаков ООЯ/ОЯ у этих пациенток колебалась от 2 до 3 баллов. В результате перераспределения пациенток в зависимости от времени обнаружения образований яичников и предварительных диагнозов были получены предполагаемые сроки хирургического лечения, возможные при использовании общепринятой тактики ведения и хирургического лечения [30, 122, 168].

Так, при первичном осмотре беременных с кистами желтого тела в I триместре в 3 наблюдениях образования имели кистозно-солидное строение с отсутствием визуализации ткани яичника, с регистрацией низко- и среднерезистентного кровотока в стенке, но с отсутствием кровотока в солидных областях. Еще в 3 наблюдениях во II триместре на эхограммах определялись образования смешанного строения с кистозными включениями неправильной формы, а изображение неизменённой ткани яичника отсутствовало. В этих 6 наблюдениях кисты желтого тела с гемморагическим содержимым были похожи на истинные опухоли.

У одной беременной с параовариальным образованием в сроке 11–12 недель было выявлено образование больших размеров (15 см в диаметре), которое из-за отсутствия визуализации неизменной ткани яичника было ошибочно расценено как цистаденома. У 8 пациенток с образованиями более 6 см в диаметре, с визуализацией ткани яичника менее 1 см и наличием единичных солидных включений (смешанное строение с преобладанием кистозного компонента) предварительным диагнозом являлась серозная папиллярная цистаденома.

При обследовании беременных с эндометриоидными кистами до 16 недель у 1 пациентки выявлено двухкамерное образование диаметром 10–11 см, кистозно-солидного строения, с наличием локусов кровотока в перегородке и средними значениями RI. На эхограммах у 2 других пациенток визуализировались новообразования до 6 см в диаметре с преобладанием кистозного компонента, наличием перегородок, регистрацией среднерезистентного кровотока по периферии образований. Во II триместре беременности у одной обследуемой зарегистрировано образование с неровным внутренним контуром из-за множественных пристеночных солидных включений (псевдопапиллярные структуры) с отсутствием изображения ткани яичника и большим количеством локусов кровотока при ЦДК, со средними и низкими значениями индексов сосудистого сопротивления. Еще у 13 пациенток во II триместре беременности выявлены новообразования средних размеров (до 6 см в диаметре) кистозно-солидной структуры.

У беременных со зрелыми тератомами до 16 недель в одном наблюдении определялось двухкамерное образование более 10 см в диаметре, смешанного, преимущественно солидного строения, с отсутствием неизменной ткани яичника, без обнаружения кровотока в солидных областях. В 3 наблюдениях в сроки 16–26 недель были зарегистрированы многокамерные солидно-кистозные новообразования, без визуализации неизменной ткани яичника. Во II триместре беременности у 4 пациенток обнаружены ОЯ смешанного, преимущественно солидного строения, ткань яичника не определялась, обнаруживались сосуды, расположенные по периферии со среднерезистентным кровотоком. У 4 других пациенток наблюдалась только солидная структура опухолей, без обнаружения локусов кровотока. Еще у 42 беременных зрелые тератомы на эхограммах определялись как ОЯ с преобладанием кистозного компонента, аваскулярные при ЦДК или с выявлением единичных локусов средне- и высокорезистентного кровотока по периферии.

У пациенток с простыми серозными цистаденомами в 6 наблюдениях (до 16 недель) и у 4 (в 16–26 недель) – отмечались большие размеры новообразований (до 15 см), без визуализации яичниковой ткани, с наличием периферического

кровотока и средними показателями индексов сосудистого сопротивления. В 5 других наблюдениях были зарегистрированы внутриполостные пристеночные включения из скоплений гиперэхогенной взвеси, создающие впечатление наличия папиллярных структур, при этом сосуды в солидных включениях не визуализировались. У остальных 32 беременных отсутствовала визуализация неизменной ткани яичника при наличии аваскулярных при ЦДК образований яичников средних размеров.

У 3 беременных с папиллярными цистаденомами (до 16 недель) и у 9 (в 16–26 недель) были выявлены двухкамерные ОЯ смешанной структуры с преобладанием кистозного компонента, неизменная ткань яичника определялась частично (менее 1 см).

У 9 беременных с муцинозными цистаденомами (до 16 недель) и у 8 (в 16–26 недель) на эхограммах были зарегистрированы многокамерные новообразования больших размеров (до 25 см) с отсутствием визуализации яичниковой ткани.

В общепринятой практике [30, 122, 168] описанные ультразвуковые признаки ООЯ/ОЯ (3 балла) могут явиться показанием к проведению хирургического лечения. В наших исследованиях при динамическом наблюдении эти признаки не претерпели существенных изменений, а пациентки были отнесены к вероятным группам. При этом доброкачественный процесс в яичниках был подтвержден морфологическими исследованиями после пролонгирования беременности и удаления опухоли.

У всех пациенток с пограничными и злокачественными опухолями яичников в структуре новообразований регистрировался кровоток, а при использовании решающего правила балльная оценка ультразвуковых параметров превышала 3 балла. При этом серозные папиллярные пограничные цистаденомы имели смешанную экоструктуру с преобладанием солидного компонента, двух- или многокамерного строения, иногда с отсутствием визуализации неизменной ткани яичника, с регистрацией небольшого количества локусов кровотока, определяемого в стенке опухоли. Кровоток отличался большей скоростью и низкой резистентностью в сравнении с доброкачественными опухолями (3–7 баллов). Пограничные

муцинозные цистаденомы визуализировались как многокамерные образования больших размеров, смешанной эхоструктуры, с отсутствием визуализации неизменной ткани яичника. При ЦДК визуализировалась локализация локусов как периферическая, так и центральная, с регистрацией кровотока в перегородках и солидных компонентах, отличающегося низкой резистентностью и высокой скоростью во всех наблюдениях: RI составлял менее 0,4, V_{max} превышала 15 см/с (5–7 баллов). Эндометриоидная аденокарцинома на эхограммах в одном наблюдении была представлена двухсторонней многокамерной опухолью солидно-кистозной структуры, с регистрацией множественных локусов кровотока с низкой резистентностью и высокой скоростью (7 баллов). Злокачественные герминогенные опухоли и опухоль стромы полового тяжа на сканограммах визуализировались как образования солидной структуры с отсутствием визуализации ткани яичника, с наличием выраженного низкорезистентного кровотока в центральной части опухоли (6 баллов).

Использование решающего правила при прогнозировании ООЯ/ОЯ у беременных дало ложноположительные результаты на наличие истинных опухолей в 11 из 78 наблюдений. При прогнозировании ДОЯ подозрение на злокачественный характер получено в 15 из 141 наблюдений. Прогнозирование ПОЯ/ЗОЯ во всех наблюдениях было правильным. Ложноотрицательных результатов не было выявлено.

6.1. Особенности ведения беременности в зависимости от результатов ультразвукового, цитологического, гистологического исследований и молекулярно-биологических факторов у пациенток с новообразованиями яичников.

Как известно, определение характера новообразований яичников перед оперативным вмешательством чрезвычайно важно при выборе врачебной тактики. Исследования пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных показали, что у 15 из 73 обследованных преобладал солидно-кистозный тип строения. Эхографическими признаками (в 6 из 8 наблюдений) являлись: многокамерный тип строения, наличие мелко- и среднедисперсной взвеси, множественных

пристеночных папиллярных разрастаний большого диаметра (в 4 наблюдениях сливного характера). Для муцинозного типа опухоли характерными особенностями на эхограммах являлись большое количество различных по толщине перегородок, мелкоячеистых структур по типу «пчелиных сот», наличие взвеси муцина в виде эхогенных включений точечной, линейной и неправильной формы в сочетании с асцитом. При доплерографии выявлялась центральная и периферическая гиперваскуляризация с мозаичным типом кровотока ($IR < \text{или} = 0,4$).

При УЗИ нам удалось отличить доброкачественные и ретенционные образования от пограничных и злокачественных опухолей. Отдифференцировать пограничные новообразования от злокачественных опухолей не удалось. При проведении УЗИ в пограничных и злокачественных опухолях регистрировалось центральное расположение сосудов с разветвленной сетью (в перегородках, солидном компоненте, папиллярных разрастаниях) и наличие низкорезистентного кровотока.

Для диагностики опухолей яичников на этапе обследования больных у части пациенток мы использовали цитологические методы исследования, которые помогали нам установить характер новообразований, гистологический тип и степень распространенности опухолевого процесса. При цитологическом исследовании биопсийного материала у 13 пациенток выявлена картина железистого рака. При гистологическом исследовании биопсийного материала у 7 беременных была выявлена картина железисто-папиллярного рака, у 3 – серозная цистаденокарцинома, у 1 – дисгерминома, у 1 – муцинозная цистаденома, пограничный вариант с переходом в рак. Чувствительность, специфичность и точность данной методики составили 79,3, 98,8 и 93,6% соответственно.

Следует отметить, что срочное гистологическое исследование не всегда позволяло установить окончательный диагноз. У 3 беременных с диагнозом пограничная серозная цистаденома после повторного пересмотра парафиновых срезов гистологического материала образований была выявлена аденокарцинома.

При ПОЯ в крови беременных концентрация СА-125 колебалась 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 характера новообразований. 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. 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.

У беременных со ЗОЯ отмечено достоверное повышение в сыворотке крови как СА-125, так и показателей неоангиогенеза – sFas, VEGF, ИЛ-6. В крови у 3 беременных с РЯ значения СА-125 колебались от 540 до 1224,6 ЕД/мл, sFas – от 180 до 312,6 нг/мл, VEGF – от 510 до 1028 пг/мл, ИЛ-6 – от 9,8 до 40,9 пг/мл. Аналогичная концентрация молекулярно-биологических факторов наблюдалась в крови пациенток с другими гистотипами злокачественных опухолей: дисгерминомы, смешанной герминогенной опухоли, незрелой тератомы, серозной, эндометриоидной и муцинозной аденокарциномы. В этих наблюдениях уровень СА-125 превышал 300 ЕД/мл, sFas – 240 нг/мл, VEGF – 490 пг/мл, ИЛ-6 – 8,1 пг/мл.

В практическом здравоохранении ценность использования молекулярно-биологических тестов у беременных до сих пор окончательно не установлена, поэтому ряд диагностических критериев, которые помогут решить подобные проблемы, был изучен более широко. Такими критериями мы считаем: 1) данные УЗИ (структура, объёмные критерии опухолевого процесса); 2) данные ТПБ; 3) очень высокие значения уровня онкомаркера СА-125 и параметров неоангиогенеза (sFas, VEGF, ИЛ-6). Эта триада позволяет более чем у 80% больных формировать вероятностный (клинический) диагноз.

6.2. Клинические результаты разработанного алгоритма ведения беременных с различными неоплазиями яичников.

6.2.1. Результаты хирургического лечения беременных с доброкачественными опухолями яичников.

Ведение 221 беременных с доброкачественными образованиями и опухолями яичников в соответствии с предложенным нами алгоритмом состояло в пролонги-

ровании беременности до максимально возможного срока вплоть до доношенной беременности. Оперативное вмешательство во время беременности при этом осуществлялось только при наличии акушерских или хирургических показаний.

Анализ наших наблюдений показал, что, несмотря на предложенный алгоритм и высокую точность дооперационной диагностики, нам не удалось избежать ложноположительных диагнозов и хирургического лечения, которое проводилось при подозрении на неоплазии после консилиума и принятия решения совместно с онкологами.

В 1-й группе четверем пациенткам с кистой желтого тела удаление образований во время беременности было проведено из-за перекрута яичников, двум с параовариальными кистами – из-за больших размеров образований, трем с текалютеиновыми кистами – при наличии подозрений на перекрут придатков, пяти с эндометриоидными кистами – из-за больших размеров образований с децидуальной трансформацией при подозрении на малигнизацию. У восьми пациенток с серозными цистаденомами оперативное лечение было проведено из-за размеров опухолей, превышающих 10–15 см, в четырех случаях – в связи с билатеральным поражением яичников (у 3 пациенток) и перекрута яичника (у одной). Трем пациенткам с папиллярными серозными цистаденомами оперативное лечение проведено в связи с наличием множественных пристеночных компонентов, вызывающих подозрения на злокачественный характер неоплазий яичников. У шести беременных с муцинозными цистаденомами удаление опухолей проведено из-за больших размеров образований и билатерального поражения яичников в 4 и 2 наблюдениях соответственно. Двум пациенткам с фибромами оперативное лечение проведено при наличии солидных опухолей яичников более 15 см в диаметре. Аналогично большие размеры новообразований являлись показанием для оперативного лечения в 5 наблюдениях зрелых тератом у беременных, при этом двухсторонние опухоли выявлялись в 4 из 9 беременностей, ассоциированных с наличием зрелых тератом яичников.

Во 2-й группе кесарево сечение при сочетании опухолевидных образований яичников с беременностью выполнялось в связи с наличием акушерских показа-

ний. Так, у 3 пациенток с кистой желтого тела операция проведена из-за несостоятельности рубца на матке (у 2 женщин) и острой гипоксии плода (у одной). У трех наблюдаемых с параовариальными кистами оперативное родоразрешение проведено из-за острой гипоксии плода в одном случае и неполноценных рубцов на матке в 2 наблюдениях. Показаниями к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения у 10 беременных с эндометриоидными кистами яичников являлись следующие диагнозы: симфизит – в 1 наблюдении, острая гипоксии плода – в 1 наблюдении, ранние преждевременные роды – в 1 наблюдении, дистрофия сетчатки – в 1 наблюдении и наличие децидуальной трансформации, вызывающей подозрения на малигнизацию, – в 6 наблюдениях.

Во 2-й группе беременным с истинными опухолями яичников кесарево сечение проведено в основном при наличии хирургических и акушерских показаний. Женщинам с серозными цистаденомами яичников было проведено кесарево сечение с последующим удалением опухоли при наличии новообразования 20 см в диаметре, расположенного ниже предлежащей части плода, являющегося механическим препятствием для родов через естественные родовые пути, – в одном наблюдении, при наличии признаков несостоятельности рубца на матке – в 2 наблюдениях, при наличии миопии высокой степени – у 1 беременной. Срок гестации 41–42 недели и неподготовленность родовых путей являлись показаниями к операции у одной пациентки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и кровотечение – в 1 наблюдении, внутриутробная задержка роста плода II-III степени – в 2 наблюдениях. Девяти беременным с серозными папиллярными цистаденомами аналогичное лечение проведено при внутриутробной задержке роста плода II-III степени – в 2 наблюдениях, острой гипоксии плода – в одном случае, ранних преждевременных родов – в 1 наблюдении, неполноценный рубец на матке являлся показанием к оперативному родоразрешению у одной женщины, смешанное ягодичное предлежание – у 1 беременной, 3 беременные были прооперированы в связи с наличием опухолей яичников больших размеров с множественными папиллярными разрастаниями по внутренней поверхности, что вызывало подозрения на злокачественный характер неоплазии. У

11 пациенток с муцинозными цистаденомами кесарево сечение с последующим удалением опухолей проведено по следующим причинам: заключение окулиста (3 случая), признаки несостоятельности рубцов на матке (2 случая), расхождение лонного сочленения (1 случай). Пяти пациенткам проведено кесарево сечение, а затем удаление опухоли из-за большого размера опухоли яичника – у 2 беременных и двустороннего поражения яичников – в 3 наблюдениях. Оперативно родоразрешены путем операции кесарева сечения 16 пациенток со зрелыми тератомами при наличии буллезной эмфиземы легких – в 1 наблюдении, в связи с запоздалыми родами в 41 неделю гестации и неподготовленностью родовых путей – в 2 наблюдениях, при наличии признаков несостоятельности рубца на матке – у 3 беременных, при беременности, осложненной наличием миопии высокой степени и дистрофии сетчатки, – в 2 наблюдениях, ранних преждевременных родов – в 1 наблюдении, при наличии внутриутробной задержки роста плода – у 1 пациентки. У 6 из этих беременных были выявлены билатеральные опухоли яичников с размерами, превышающими 8 см в диаметре.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что в 1-й группе у пациенток с ДОЯ во время беременности хирургическое лечение было проведено в 42 наблюдениях, во 2-й группе после оперативного родоразрешения в сроках гестации, превышающих 26 недель, – в 60 наблюдениях и после родов – в 119 наблюдениях. При этом анализ клинических данных показал, что оперативное лечение было проведено в 26 наблюдениях из-за подозрения на малигнизацию. Если исключить из этого числа 8 пациенток, у которых оперативные вмешательства проводились в связи с подозрением на злокачественный характер новообразований яичников (при наличии децидуализированных эндометриоидных кист по результатам гистологического исследования), то необоснованному лечению из 221 наблюдаемых подвергнуто всего 18 пациенток, т. е. менее 10%. Рецидивов не было.

6.2.2. Результаты хирургического лечения беременных с пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Распределение беременных в зависимости от морфологической структуры и стадии опухолевого процесса представлено в табл. 38.

Таблица 38. Распределение беременных в зависимости от морфологической структуры и стадии опухолевого процесса

Морфологическая форма опухоли	Стадии FIGO-TNM								
	I (T1)			II (T2)		III (T3)			Итого
	A (T1a)	B (T1b)	C (T1c)	A (T2a)	B (T2b)	A (T3a)	B (T3b)	C (T3c)	Абс.
Пограничные эпителиальные опухоли									22
а) серозные	13	2	1	1	2	-	-	-	19
б) муцинозные	3	-	-	-	-	-	-	-	3
Рак яичников									45
а) серозные аденокарциномы	5	5	-	4	2	1	1	2	20
б) муцинозные аденокарциномы	16	1	1	-	-	-	-	-	18
в) эндометриоидные карциномы	4	1	-	-	-	-	-	-	5
г) светлоклеточные карциномы	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Злокачественные неэпителиальные опухоли									6
а) дисгерминомы	2	-	-	-	-	-	-	-	2
б) незрелые тератомы	2	-	-	-	-	-	-	-	2
в) смешанные герминогенные опухоли	-	-	-	-	-	-	-	1	1
г) андробластомы	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Всего	47	9	2	6	4	1	1	3	73

Отдельному анализу подвергнуты истории болезни 73 беременных с пограничными и злокачественными опухолями. У части из них при распространенном опухолевом процессе первично проводились полные циторедуктивные операции с прерыванием беременности. Другим пациенткам циторедуктивные операции проводились дважды: при обнаружении опухоли и после операции кесарева сечения.

У пациенток с пограничными и злокачественными опухолями яичников выполнялась срединная лапаротомия с обходом пупка слева. В 3 наблюдениях была выполнена конверсия лапароскопического доступа на лапаротомический в связи с подозрением на РЯ после диагностической лапароскопии.

Объём хирургического вмешательства определялся интраоперационно в соответствии с предварительными данными УЗИ, уровнями онкомаркеров в сыворотке крови, данными, полученными при ТПБ, и результатами срочного гистологического исследования, клинической картиной заболевания, а также данными репродуктивного анамнеза и возрастом пациентки.

При пограничных и злокачественных опухолях яичников в ходе операций проводилось хирургическое стадирование опухолевого процесса (см. табл. 38–39) с ревизией органов брюшной полости и малого таза, резекцией/удалением большого сальника, множественной биопсией брюшины, взятием смывов или асцитической жидкости из брюшной полости. При муцинозном типе опухоли проводилась дополнительная операция – аппендэктомия. У больных, не заинтересованных в сохранении беременности и фертильности, выполнялись радикальные операции – в 4 из 73 наблюдений. Так, пангистерэктомия произведена пациентке со смешанной герминогенной опухолью (стадия ШС – Т3с) и трём пациенткам с серозной аденокарциномой (у 1 – стадия ШВ (Т3b) и у двух – стадия ШС (Т3с)). Стадирование отражено в таблице 35, из которой следует, что в структуре опухолей низкой степени злокачественности (n=22) преобладали больные с I стадией заболевания. У большинства из них (n=16) опухоль ограничивалась поражением одного яичника (стадия Ia). В морфологической структуре пограничных новообразований преобладал серозный гистотип (n=19), реже встречался муцинозный (n=3). Двустороннее поражение яичников выявлялось при серозном варианте в 2 наблюдениях. Несмотря на высокий процент выявления опухолей в I стадии, у 3 беременных были выявлены диссеминаты по брюшине малого таза (II стадия). В одном наблюдении при морфологическом исследовании в послеоперационном периоде были выявлены единичные неинвазивные метастазы в большой сальник. Макрометастазы ПОЯ не были обнаружены ни в одном наблюдении.

На первом этапе (таблица 39) во время беременности 20 пациенткам с ПОЯ было выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство с сохранением матки и части здорового яичника. В двух наблюдениях проводилась двухсторонняя аднексэктомия. В одном из них кистозное образование в яичнике макроскопически не определялось. Пограничная опухоль явилась находкой после гистологического исследования резецированной части визуально неизмененного контралатерального яичника (IV стадия).

Таблица 39 – Распределение беременных в зависимости от стадий опухолевого процесса и объемов первичного хирургического лечения

Хирургическое лечение	Стадии FIGO/TNM								
	I (T1)			II (T2)		III (T3)			
	A (T1a)	B (T1b)	C (T1c)	A (T2a)	B (T2b)	A (T3a)	B (T3b)	C (T3c)	
Органосохраняющие операции – 69									
Аднексэктомия, биопсия контралатерального яичника, оментэктомия	47		2	6	4	1			
Двухсторонняя аднексэктомия, оментэктомия		9							
Радикальные операции – 4									
Пангистерэктомия, оментэктомия							1	3	

Повторные операции с целью рестадирования выполнялись в 4 наблюдениях после проведения операции кесарева сечения, при распространенных формах заболевания и в начальных стадиях при наличии неблагоприятных факторов прогноза: двухстороннем поражении, разрастаниях по наружной капсуле, больших размерах опухоли (стадии IV–IVB). Две пациентки отказались от выполнения повторной операции.

У беременных с ПОЯ возникли рецидивы пограничной опухоли в 2 наблюдениях. В одном наблюдении рецидив выявлен после органосохраняющей операции при серозном гистотипе опухоли IA стадии в ткани резецированного яичника на 5 году наблюдения. При морфологическом исследовании рецидивной опухоли выявлена высокодифференцированная аденокарцинома. Проведена радикальная операция, дополненная химиотерапией. Во втором наблюдении рецидивная опу-

холь возникла через 2 года после первой операции. При морфологическом исследовании зарегистрировано пограничное новообразование, идентичное по гистологической структуре первичной опухоли (опухоль низкой степени злокачественности серозного типа). После удаления рецидивной опухоли проведено комбинированное лечение. Обе пациентки живы более 3 лет. Выбыли из-под наблюдения 5 пациенток. Отдаленные результаты лечения нами прослежены у 17 из 22 больных в течение 3–10 лет. Все наблюдаемые живы на момент проведения исследования. Общая 5-летняя выживаемость составила 100%.

Таблица 40 – Распределение беременных в зависимости от гистотипов опухоли, степени дифференцировки, стадии процесса на этапе первичного выделения и объема первичного оперативного вмешательства

Характеристика	Количество пациенток
	Абс.
Гистологические характеристики	
Серозная аденокарцинома	20
Муцинозная аденокарцинома	18
Эндометриоидная карцинома	5
Светлоклеточная карцинома	2
Степень дифференцировки	
G1	36
G2	6
G3	3
Стадия FIGO/TNM	
IA/T1aN0M0	27
IB/T1bN0M0	7
IC/T1cN0M0	1
IIA/T2aN0M0	4
IIB/T2bN0M0	2
IIIA/T3aN0M0	1
IIIB/T3bN0M0	1
IIIC/T3cN1M0	2

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников у 45 беременных (таблицы 38,40) в основном были представлены серозными (n=20) и муцинозными (n=18) опухолями. Остальные морфологические формы встречались реже. Эндометриоидная и светлоклеточная карциномы выявлены у 7 наблюдаемых. Из вышеуказанных таблиц следует, что в структуре пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников преобладали беременные с I стадией забо-

левания. Так, у 27 пациенток была имела место стадия IA (T1aN0M0), у 7 – стадия IB (T1bN0M0), у одной – стадия IC (T1cN0M0). У четырех пациенток была определена стадия IIA (T2aN0M0).

При распространенном РЯ зарегистрированы пациентки со стадиями опухолевого процесса IIB/T2bN0M0, IIIA/T3aN0M0, IIIB/T3bN0M0, IIIC/T3cN1M0 – 6 человек. В 84,4% наблюдений выявлено одностороннее поражение яичников, в 15,6% – двухстороннее. Преобладали высокодифференцированные опухоли (G1) – 36 наблюдений, умеренная степень дифференцировки (G2) встречалась в 6 наблюдениях, низкая степень дифференцировки (G3) – только в 3 (таблица 39).

На первом этапе при РЯ I-II стадии и высокодифференцированных карциномах у молодых пациенток, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции (таблица 38), выполнялись операции в объеме односторонней аднексэктомии с резекцией второго яичника, резекции/удаления большого сальника с тщательной ревизией органов брюшной полости и малого таза. Одновременно производили забор смывов, биопсию брюшины, полную или выборочную тазовую лимфаденэктомию и парааортальную лимфаденэктомию (n=35: 5 серозных, 16 муцинозных, 2 светлоклеточных и 4 эндометриоидных карциномах IA стадии; 1 – муцинозной карциноме IC и 7 – серозных карциномах IIA, IIB и IIIA стадии). При муцинозном раке (n=16) проводилась дополнительная операция – аппендэктомия. Двухсторонняя аднексэктомия выполнена в 7 наблюдениях при стадии IB (в 5 случаях – серозная карцинома, в 1 – муцинозная, в 1 – эндометриоидная карцинома).

Таблица 41 – Распределение пациенток в зависимости от стадий опухолевого процесса и объемов повторного хирургического лечения

Хирургическое лечение	Стадии FIGO/TNM					
	I (T1)			II (T2)		III (T3)
	A (T1a)	B (T1b)	C (T1c)	A (T2a)	B (T2b)	A (T3a)
Экстирпация матки	1	7	1	4	2	1

Полную циторедукцию при распространенных стадиях РЯ в объеме пангистерэктомии, субтотальном удалении большого сальника и всех видимых проявлений опухолевого процесса выполнили в 3 наблюдениях. В 2 наблюдениях выполнены радикальные операции в сроке 12–13 недель беременности при низкодифференцированных серозных аденокарциномах яичников (стадия ПС/Т3сN1M0) и в одном наблюдении (стадия ПIV/Т3bN0M0) – в 32–33 недели из-за отказа от хирургического лечения во время беременности в момент оперативного родоразрешения.

Хирургическое лечение в объеме неоптимальной циторедукции выполнялось из-за категоричного желания пациенток сохранить беременность. Радикальные операции выполняли после родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Из-за невозможности адекватного стадирования во время беременности на поздних сроках повторное хирургическое лечение (таблица 41) с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике проводилось после оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения в объеме стандартной циторедуктивной операции. Только хирургическое лечение выполнено у 20 пациенток.

Таблица 42 – Морфологическая характеристика опухолей пациенток, получивших хирургическое лечение традиционного объема и химиотерапию

Морфологическая форма	Стадия								Всего (n=20)
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	
Эпителиальные злокачественные опухоли									
• Серозная аденокарцинома	-	5	-	4	2	1	1	2	15
• Муцинозная аденокарцинома	-	1	1	-	-	-	-	-	2
• Светлоклеточная карцинома	1	-	-	-	-	-	-	-	1
• Эндометриоидная карцинома	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Неэпителиальные злокачественные опухоли									
Герминогенные									
• Смешанная герминогенная опухоль	-	-	-	-	-	-	-	1	1

Неоднозначно мнение исследователей и в отношении химиотерапии. Проведение химиотерапии в I триместре беременности противопоказано, так как риск развития врожденных пороков плода возрастает на 25%. По данным Левченко Н.

Е. и Сидоренко Ю. С. [111], химиотерапия у беременных чаще, чем в целом в популяции, приводит к задержке внутриутробного развития и миелосупрессии. Плацента является барьером для таксанов, однако препараты платины проникают через нее. Химиотерапия влияет на головной мозг плода, являющийся уязвимым в течение всей беременности.

В большинстве наблюдений хирургический компонент лечения был дополнен химиотерапией. Химиотерапия при «ранних стадиях» РЯ проводилась у 6 пациенток с промежуточным и высоким риском развития рецидивов после органосохраняющих операций. После операций традиционного объема (экстирпация матки с придатками) химиотерапией дополнено лечение 19 пациенток (таблица 42). Лечение состояло из 4–6 курсов адъювантной платиносодержащей химиотерапии (IA и IB стадии карцином высокой степени злокачественности или со светлоклеточным гистологическим типом). Шесть курсов платиносодержащей химиотерапии получили пациентки с распространенностью опухолевого процесса, превышающего IC стадию.

За время наблюдения у пациенток, получивших лечение по поводу ЗОЯ, рецидивы были выявлены у 10 больных. У 6 из них выявлены серьезные типы опухолей яичников, у 2 – муцинозные, у 1 – эндометриоидный, у 1 – светлоклеточный. Двум из 10 пациенток произведены органосохраняющие операции при IA стадии опухолевого процесса и у 8 – операции традиционного объема (стадии опухолевого процесса IA–IC, IIIA–IIIC). Одна больная, перенесшая аднексэктомию с резекцией второго яичника и большого сальника и не получившая химиотерапию в связи с начальной стадией серозного РЯ, обратилась к онкогинекологу через 3 года после первичного лечения. Была выявлена опухоль в резецированном яичнике, идентичная первичной опухоли по гистологическому типу. Ей произведена экстирпация матки с аднексэктомией, гистологическое исследование показало наличие высокодифференцированной аденокарциномы с метастазами в культе большого сальника. После хирургического лечения эта пациентка получила 5 курсов полихимиотерапии. Она жива без прогрессирования заболевания 4 года. Прогрессирование муцинозной опухоли IA стадии диагностировано у одной па-

циентки через 3 года после проведения первичной операции в органосохраняющем объеме. В этом наблюдении проведена лапаротомия, удалена матка с односторонней аднексэктомией и субтотальной резекцией большого сальника, хирургический компонент лечения был дополнен полихимиотерапией, безрецидивный период до настоящего времени составляет 2 года. После комбинированного лечения пациентки со светлоклеточной аденокарциномой IA стадии в объеме экстирпации матки с придатками, несмотря на начальную степень распространения опухоли, через 2 года был диагностирован рецидив заболевания. Произведено удаление рецидивной опухоли с последующим проведением 5 курсов полихимиотерапии. Еще через полгода зарегистрирован повторный рецидив, лечение оказалось неэффективным. После окончания первичного лечения был диагностирован продолженный рост опухоли у одной больной с IB стадией эндометриоидной опухоли через 1 год и 7 месяцев, проведено комплексное лечение. После проведенной радикальной операции у пациентки с муцинозной аденокарциномой IC стадии рецидивирование процесса происходило по типу псевдомиксомы брюшины и было выявлено через 1 год после первичного лечения. Рецидивы заболевания в малом тазу выявлены у пациенток с серозными аденокарциномами IB, IIIA и IIIC стадий через 6, 8 и 12 месяцев после комбинированного лечения с операцией традиционного объема. Было выполнено удаление рецидивных опухолей с проведением химиотерапии.

От прогрессирования рака погибли 7 пациенток: 5 – с серозными аденокарциномами (стадии IB, IIIA–IIIC), 1 – с муцинозной аденокарциномой IC стадии и 1 пациентка – с IA стадией светлоклеточного РЯ. Остальные живы на момент проведения исследования. Общая 5-летняя выживаемость составила 85,6%.

У 6 беременных (таблицы 38–39) выявлены неэпителиальные злокачественные опухоли. В морфологической структуре этих опухолей у 5 беременных преобладали герминогенные типы. Так, были зарегистрированы 2 дисгерминомы (стадия IA), 2 незрелые тератомы (IA стадии G2) и смешанная герминогенная опухоль (стадия IIIC). В одном наблюдении была выявлена опухоль стромы полового тяжа – андробластома (стадия IIA). Пациенткам с дисгерминомой (IA ста-

дии) и незрелой тератомой (IA стадии G2) проводилось хирургическое лечение в органосохраняющем объеме. Двум из этих больных после проведения хирургического лечения во время беременности и родоразрешения путем кесарева сечения произведены односторонняя аднексэктомия с биопсией второго яичника, резекция большого сальника, ревизия забрюшинных лимфатических узлов, биопсия брюшины и взятие смывов из малого таза. У двух беременных с дисгерминомой и незрелой тератомой первичное хирургическое лечение в функционально-щадящем объеме выполнялось в ходе кесарева сечения. Пациентка, опухоль у которой была представлена сочетанием дисгерминомы и опухоли желточного мешка (ШС стадии), в связи с обнаружением опухоли в сроки 25–26 недель беременности, была оперативно родоразрешена в 30 недель гестации с выполнением циторедуктивной операции – пангистерэктомии. Пациентке с андробластомой (стадия ПА) произведена повторная операция после родоразрешения путем операции кесарева сечения с выполнением повторных процедур стадирования.

Пациенткам с дисгерминомами (IA стадии) химиотерапия не проводилась. В 2 наблюдениях при незрелых тератомах (IA стадии G2) проводилась химиотерапия – 4 курса по схеме ВЕР. Пациентке, у которой имелась опухоль в виде сочетания дисгерминомы и опухоли желточного мешка (ШС стадии), проведено 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР.

Из-за рецидивов погибла 1 больная со смешанной герминогенной опухолью (стадия ШС). 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 продолжения беременности. При ПОЯ возможно пролонгировать беременность при проведении органосохраняющего хирургического лечения. При I стадии РЯ у беременных, заинтересованных в сохранении беременности и фертильности, хирургическое лечение состояло из односторонней аднексэктомии, резекции второго яични-

ка, оментэктомии, биопсии брюшины, исследования смывов из брюшной полости, биопсии или удаления измененных лимфоузлов. При наличии неблагоприятных факторов прогноза выполнялся стандартный объём оперативного вмешательства при начальных стадиях РЯ – экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, проведение хирургического стадирования. При муцинозных опухолях дополнительно проводили аппендэктомию. После родоразрешения при карциномах высокой степени злокачественности или светлоклеточного гистологического типа проводили 4–6 курсов адъювантной химиотерапии. При распространенных стадиях опухолевого процесса проводили экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, процедуры хирургического стадирования и удаление всех визуализируемых опухолевых очагов. При желании сохранить беременность проводили неоптимальную циторедукцию – удаление опухоли, биопсию/резекцию второго яичника, резекцию/удаление большого сальника, множественную биопсию. Экстирпацию матки с придатками выполняли после родоразрешения путем операции кесарева сечения. При IC стадии РЯ проводили 6 курсов последующей химиотерапии. При I стадии герминогенных злокачественных опухолей и опухолях полового тяжа хирургическое лечение выполняли в объеме односторонней аднексэктомии с биопсией второго яичника. При распространенных опухолевых процессах и незрелых тератомах (G2–G3) проводили радикальные операции и 4 курса химиотерапии. Неэффективным оказалось органосохраняющее хирургическое лечение при распространенных новообразованиях, превышающих I стадию рака и II стадию неэпителиальных злокачественных опухолей.

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

6.3. Исходы родов беременных с новообразованиями яичников.

Проведенный анализ историй болезней показал, 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. Не было различий между результатами исходов родов и у пациенток, получавших хирургическое лечение из-за наличия доброкачественных и злокачественных опухолей яичников (таблица 43).

Таблица 43 – Исходы родов в 1-й группе наблюдений

Показатель	Прооперированные во время беременности – 1 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	-	-	-	-	-	-

Так, в 1-й группе были прооперированы 42 пациентки с доброкачественными образованиями и опухолями яичников: лапароскопическим доступом до 16 недель гестации – 18 пациенток, лапаротомическим – 8; после 16 недель гестации – 8 и 8 соответственно. Анализируя данные из таблицы 42, следует отметить, что большинство пациенток (n=34) рожали через естественные родовые пути. Родоразрешены путем операции кесарева сечения всего 6 беременных. Преждевременные роды произошли в 2 наблюдениях: после перенесенной лапароскопической операции в 8 недель гестации в связи с перекрутом придатков и оперативных родов после преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и антенатальной гибели плода в сроке 33 недели. В 2 наблюдениях после лапаротомической аднексэктомии с резекцией второго яичника в 25 недель беременности (двухсторонние серозные цистаденомы) произошла антенатальная гибель плода в сроке 27 недель. Острая гипоксия плода явилась поводом для операции кесарева сечения в 2 наблюдениях: после двухсторонней резекции яичников по поводу зрелых тератом (лапароскопическая операция) и муцинозных цистаденом в 16

недель гестации лапаротомным доступом. У 1 пациентки с наличием рубца на матке и лапаротомической операции в 12–13 недель беременности из-за двухсторонних эндометриоидных кист с выраженным децидуальным метаморфозом стромы произведено кесарево сечение при доношенной беременности. Другой беременной оперативное родоразрешение было выполнено из-за тазового предлежания плода после трех попыток ЭКО и перенесенной лапароскопической операции в сроке 6 недель с деторсией и односторонней аднексэктомией в связи с перекрутом яичника с наличием множественных текалютеиновых кист. В группе пациенток с доброкачественными образованиями и опухолями произошло 2 выкидыша: после лапароскопических операций – деторсии и резекции яичника (перекрут придатков с кистой желтого тела в 6 недель беременности) и в 19–20 недель после деторсии, аднексэктомии у пациентки с текалютеиновыми кистами, выполненной в 16–17 недель беременности. У 1 пациентки после перенесенной лапароскопической операции в 8 недель беременности из-за перекрута придатков с кистой желтого тела в объёме аднексэктомии беременность завершилась преждевременными оперативными родами в сроке 33 недели с антенатальной гибелью плода, связанной с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. У другой пациентки после лапаротомической аднексэктомии с резекцией второго яичника в 25 недель беременности по поводу двухсторонних серозных цистаденом произошла антенатальная гибель плода в 27 недель. Острая гипоксия плода являлась поводом для операции кесарева сечения в 2 наблюдениях: после двухсторонней резекции яичников по поводу зрелых тератом (лапароскопическая операция) и муцинозных цистаденом в 16 недель гестации лапаротомным доступом.

Результаты лечения пациенток с пограничными опухолями были следующие: у 2 больных произошли выкидыши, 10 пациенток родили в срок через естественные родовые пути, 6 – родоразрешены раньше срока путем операции кесарева сечения в связи с наличием акушерских показаний, в 4 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. Отдаленные результаты лечения нами прослежены у 17 из 22 больных в течение 3–10 лет.

Из 45 беременных с верифицированным РЯ в 2 наблюдениях проводилось прерывание беременности в сроки 12–13 недель с проведением циторедуктивной операции (стадия ШС/N1M0). На ранних сроках беременности 1 пациентка (стадия ШВ) отказалась от полной циторедукции, в этом случае операция экстирпация матки с придатками и удаление сальника была произведена после кесарева сечения в 32–33 недели. В 16 наблюдениях во время беременности выполнены неоптимальные циторедуктивные операции. Впоследствии этим пациенткам произведено кесарево сечение в сроки 28–36 недель беременности с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике. Семь оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения выполнялись по акушерским показаниям. Девятнадцать пациенток родили через естественные родовые пути. Сорок три новорожденных родились живыми, из них 5 – в состоянии легкой гипоксии, 4 – с гипотрофией I-II степени. Остальные новорожденные родились в удовлетворительном состоянии и соответствовали гестационному возрасту.

Таблица 44 – Число и риск акушерских осложнений после оперативных вмешательств

Осложнения	Группа	Число осложнений	Размер группы	Риск осложнений	Размер группы сравнения	Число осложнений группы сравнения	Снижение числа осложнений
Выкидыш	1	6	99	6,6%	138	9	50%
Антенатальная гибель	1	9	99	9,1%	138	13	44%
Гипоксия плода	1 и 2	16	191	8,6%	264	22	25%
Гипотрофия	1 и 2	14	191	7,3%	264	18	28%
Преждевременные роды	1 и 2	24	191	12,5%	264	33	41%

Примечание: при гипоксии плода оценка по шкале Апгар была ниже 7 баллов, рН = ниже 7,2, ВЕ – превышал 5 мэкв/л; при гипотрофии плода массо-ростовой коэффициент был ниже 60, при преждевременных родах срок беременности был ниже 37 недель, отмечалась морфофункциональная незрелость – оценка по шкале Сильвермана превышала 3 балла.

Сравнение приведенных результатов с исходами родов (таблица 44) в группе сравнения выявило целесообразность и полезность разработанной методики лечения беременных с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников.

Проведенные исследования позволили также определить благоприятные маршрутизацию и алгоритм обследования и лечения беременных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников (рис. 124).



Рис. 124. Маршрутизация и алгоритм обследования и лечения беременных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Таким образом, наши исследования позволили улучшить врачебную тактику. При ее определении необходимо учитывать: 1) морфологическую принадлежность образования или опухоли (стадию при раке), 2) величину и анатомическое расположение, 3) срок беременности, 4) наличие экстренных показаний (подозрения на перекрут, разрыв стенки опухоли, наличие внутрибрюшного кровотечения), 5) концентрацию в крови молекулярно-биологических факторов, 6) результаты пункционной биопсии, 7) решение самой пациентки после получения полной информации о прогнозе для материнского и детского организма.

Заключение

Ранняя дифференциальная диагностика опухолей яичников у беременных в настоящее время остается одной из нерешенных проблем акушерства. По данным ряда исследователей [30, 168, 194, 259, 269, 270, 328, 330], злокачественные опухоли яичников (ЗОЯ) у беременных наблюдаются с частотой 1 на 10–50 тыс. пациенток. В последние годы рак яичника (РЯ) стал занимать второе место по смертности и является самой неблагоприятной локализацией злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, а летальность в течение первого года с момента установления диагноза составляет 55,3% [35, 52, 93]. 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.

Своевременное и точное определение характера опухолей яичников имеет важное практическое значение. В настоящее время эта проблема с разной эффективностью решается с помощью комплексного ультразвукового исследования (УЗИ). Довольно низкая точность диагностики образований придатков матки у беременных, с нашей точки зрения, обусловлена четырьмя основными причинами: 1) отсутствием четко разработанных критериев различных видов патологии; 2) трудностями их дифференциации; 3) трудностями обследования беременных; 4) недостаточно высокой квалификацией врачей.

В современных диагностических моделях в затруднительных ситуациях могут быть использованы различные балльные системы и логистический регрессионный анализ [39, 40, 52, 80, 140]. 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). 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 (индекс ROMA, индекс риска злокачественности (RMI), программный

продукт ЮТА). У беременных таких исследований в доступной литературе нами не обнаружено.

Особенно трудны у беременных как дифференциальная диагностика опухолей яичников, так и выбор решений при определении врачебной тактики. По многим данным [14, 30, 49, 50, 122, 186, 217, 238, 259, 264, 276, 327], наиболее частыми осложнениями при беременности, ассоциированной с новообразованиями яичников, являются: угроза прерывания беременности (30–75%), перекрут ножки опухоли (6–9%), разрыв капсулы образования (12–14,7%), обструкция родовых путей опухолью (14–21%), риск малигнизации опухоли (0,8–1,6%). Кроме того, 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 [30, 112, 142, 217].

Существуют три стратегических направления в лечении ЗОЯ у беременных: 1) прерывание беременности и полноценное лечение новообразования; 2) пролонгирование беременности до максимально возможного срока и рождение ребенка, возможно более раннее родоразрешение, которое не идеально для плода, но вполне безопасно при сегодняшнем уровне медицины; 3) лечение онкологического заболевания во время беременности по возможности с минимальным риском для плода.

Неоднозначно мнение исследователей и в отношении химиотерапии. Проведение химиотерапии в I триместре беременности противопоказано, так как риск развития врожденных пороков плода возрастает на 25%. По некоторым данным [111, 227], химиотерапия чаще, чем в целом в популяции, приводит к задержке внутриутробного развития и миелосупрессии. Плацента является барьером для таксанов, однако препараты платины проникают через нее. Химиотерапия влияет на головной и спинной мозг плода, являющийся уязвимым в течение всей беременности, а проблемы со стороны центральной нервной системы могут проявиться и после родов [112]. Наличие скудной информации о нейротоксичности и воз-

возможность отсроченных поведенческих и эмоциональных последствий диктуют необходимость дальнейшего изучения и проспективного исследования, так как состояние здоровья матерей во время органогенеза и развития плода, возможно, также влияет на поведение и развитие ребенка [187].

Выбор лечения при наличии ЗОЯ при пролонгировании беременности требует накопления опыта и дальнейших исследований [80, 142].

Поэтому целью нашего исследования явилась оптимизация диагностики, лечения, исходов беременности и родов у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Для ее решения были сформулированы задачи, в соответствии с которыми анализировались результаты обследования и лечения 294 беременных с различными новообразованиями яичников.

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

Наши прогностические модели создавались на материалах обследования 222 беременных для дифференциальной диагностики: 1) истинных опухолей от опухолевидных образований и 2) доброкачественных опухолей от пограничных и злокачественных.

Наибольшую значимость имеет коэффициент при параметре «RI», поэтому высокое значение приравнивается к 2 баллам, каждый из остальных параметров дает один балл. При диагностике ЗОЯ у беременных подавляющее значение имеют показатели кровообращения опухоли: центральное расположение сосудов и низкорезистентный кровоток. Дискриминантная функция в таком виде приобретает форму суммы баллов. Сумма баллов до 2 включительно означает низкую вероятность злокачественной опухоли, более 2 баллов – высокую вероятность.

На имеющихся данных правило определяло все случаи со ЗОЯ и 94% случаев с отсутствием ЗОЯ.

Аналогично с моделью для диагностики злокачественных образований на первом этапе строилась модель логистической регрессии с целью отбора параметров, имеющих максимальное прогностическое значение.

Для диагностики доброкачественных опухолей были отобраны следующие параметры: ткань яичника, структура, количество камер и неизменная ткань яичника. Корреляция между параметрами незначительная, максимальное значение не превышает 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%. В отличие от предыдущей модели, общая точность определяла качество модели.

При построении моделей для дифференциальной диагностики опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников беременных нами из 223 пациенток проспективно обследовано 202 пациентки в возрасте от 18 до 48 лет, в сроки 12–39 недель беременности, у которых при УЗИ обнаруживались опухолевидные образования и опухоли яичников.

Различать между собой образования и опухоли 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.

Выявленные нами коэффициенты, нужно подставлять в формулы расчета вероятностей, описанные в материалах и методах. В связи со сложностью математических вычислений, необходимых для расчета прогноза с помощью логистической регрессионной модели, для использования ее в практике нужно применять

компьютерные технологии. В частности, нами было разработано приложение для расчета вероятностей.

Дискретная модель может быть внедрена без использования вычислительной техники в виде таблицы решений.

Предложенные нами логистические регрессионные модели для дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников у беременных были высоковоспроизводимы, обладают 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 яичников 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.

Таким образом, проведенные нами исследования продемонстрировали возможность созданных нами регрессионных логистических моделей помочь практическому врачу своевременно проводить дифференциальную диагностику опухолей яичников у беременных и тем самым использовать рациональную тактику их лечения.

Молекулярно биологические факторы в крови были обследованы у 120 беременных. 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 характера новообразований. 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 отмечено достоверное повышение в сыворотке крови как СА-125, так и ингибиторов апоптоза – sFas, VEGF, ИЛ-6. В крови 3 пациенток с аденокарциномой яичников уровни СА-125 колебались от 540 до 1224,6 ЕД/мл, sFas – от 180 до 312,6 нг/мл, VEGF – от 510 до 1028 пг/мл, ИЛ-6 – от 9,8 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 новообразований при пограничных и злокачественных опухолях имели одинаковые характеристики. Молекулярно-биологические факторы крови не позволяли дифференцировать доброкачественные образования от пограничных. Достоверное увеличение СА-125, VEGF, ИЛ-6, sFas выше критических уровней в сыворотке крови может быть использовано при дооперационном уточнении (доброкачественный или злокачественный процесс, стадирование распространения) выявленной опухоли яичника у беременных и сопоставлении с данными оценки результатов УЗИ с помощью логистических регрессионных моделей.

Для диагностики опухолей яичников на этапе обследования больных у части пациенток мы использовали цитологические методы исследования, которые помогли нам установить характер новообразований, гистологический тип и степень распространенности опухолевого процесса. При цитологическом исследовании биопсийного материала у 13 пациенток выявлена картина железистого рака. При гистологическом исследовании биопсийного материала у 7 беременных была выявлена картина железисто-папиллярного рака, у 3 – серозная цистаденокарцинома, у 1 – дисгерминома, у 1 – муцинозная цистаденома, пограничный вариант с переходом в рак. Чувствительность, специфичность и точность данной методики составили 79,3, 98,8 и 93,6% соответственно.

Следует отметить, что срочное гистологическое исследование не всегда позволяло установить окончательный диагноз. У 3 беременных с диагнозом пограничная серозная цистаденома после повторного пересмотра парафиновых срезов гистологического материала образований была выявлена аденокарцинома.

Для определения врачебной тактики пользовались разработанными нами решающими правилами.

Модель показала 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.

Нами разрабатывалась методика рационального ведения беременности у пациенток с новообразованиями яичников, которая заключалась в сохранении беременности до максимально возможного срока только при наличии признаков доброкачественности наблюдаемого процесса. При наличии хирургических показаний или подозрении на злокачественный процесс оперативное лечение проводилось в любые сроки беременности. Определяющим основанием для проведения хирургического лечения являлось заключение консилиума. Критерием правильной диагностики служил только гистологический диагноз.

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 консилиум учитывал предварительный диагноз ультразвукового исследования образований, клиническое течение, хирургические показания и акушерскую ситуацию. Если мнение экспертов не совпадало с предварительным ультразвуковым диагнозом относительно признаков злокачественности, то главным в определении тактики ведения таких пациенток было решение консилиума, которое всегда склонялось к оперативному вмешательству и взятию биопсии.

Ведение **221 беременных с доброкачественными образованиями и опухолями яичников** в соответствии с предложенным нами алгоритмом состояло в пролонгировании беременности до максимально возможного срока вплоть до доношенной беременности. Оперативное вмешательство во время беременности при этом осуществлялось только при наличии акушерских или хирургических показаний.

Анализ наших наблюдений показал, что, несмотря на предложенный алгоритм и высокую точность дооперационной диагностики, нам не удалось избежать ложноположительных диагнозов и хирургического лечения, которое проводилось при подозрении на неоплазии после консилиума и принятия решения совместно с онкологами.

В 1-й группе четверем пациенткам с кистой желтого тела удаление образований во время беременности было проведено из-за перекрута яичников, двум с параовариальными кистами – из-за больших размеров образований, трем с текалютеиновыми кистами – при наличии подозрений на перекрут придатков, пяти с эндометриоидными кистами – из-за больших размеров образований с децидуальной трансформацией при подозрении на малигнизацию. У восьми пациенток с серозными цистаденомами оперативное лечение было проведено из-за размеров опухолей, превышающих 10–15 см, в четырех случаях – в связи с билатеральным поражением яичников (у 3 пациенток) и перекрута яичника (у одной). Трем пациенткам с папиллярными серозными цистаденомами оперативное лечение проведено в связи с наличием множественных пристеночных компонентов, вызывающих подозрения на злокачественный характер неоплазий яичников. У шести беременных с муцинозными цистаденомами удаление опухолей проведено из-за больших размеров образований и билатерального поражения яичников в 4 и 2 наблюдениях соответственно. Двум пациенткам с фибромами оперативное лечение проведено при наличии солидных опухолей яичников более 15 см в диаметре. Аналогично большие размеры новообразований являлись показанием для оперативного лечения в 5 наблюдениях зрелых тератом у беременных, при этом двухсторонние опу-

холи выявлялись в 4 из 9 беременностей, ассоциированных с наличием зрелых тератом яичников.

Во 2-й группе кесарево сечение при сочетании опухолевидных образований яичников с беременностью выполнялось в связи с наличием акушерских показаний. Так, у 3 пациенток с кистой желтого тела операция проведена из-за несостоятельности рубца на матке (у 2 женщин) и острой гипоксии плода (у одной). У трех наблюдаемых с параовариальными кистами оперативное родоразрешение проведено из-за острой гипоксии плода в одном случае и неполноценных рубцов на матке в 2 наблюдениях.

Показаниями к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения у 10 беременных с эндометриоидными кистами яичников являлись следующие диагнозы: симфизит – в 1 наблюдении, острая гипоксии плода – в 1 наблюдении, ранние преждевременные роды – в 1 наблюдении, дистрофия сетчатки – в 1 наблюдении и наличие децидуальной трансформации, вызывающей подозрения на малигнизацию, – в 6 наблюдениях.

Во 2-й группе беременным с истинными опухолями яичников кесарево сечение проведено в основном при наличии хирургических и акушерских показаний. Женщинам с серозными цистаденомами яичников было проведено кесарево сечение с последующим удалением опухоли при наличии новообразования 20 см в диаметре, расположенного ниже предлежащей части плода, являющегося механическим препятствием для родов через естественные родовые пути, – в одном наблюдении, при наличии признаков несостоятельности рубца на матке – в 2 наблюдениях, при наличии миопии высокой степени – у 1 беременной. Срок гестации 41–42 недели и неподготовленность родовых путей являлись показаниями к операции у одной пациентки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и кровотечение – в 1 наблюдении, внутриутробная задержка роста плода II-III степени – в 2 наблюдениях. Девяти беременным с серозными папиллярными цистаденомами аналогичное лечение проведено при внутриутробной задержке роста плода II-III степени – в 2 наблюдениях, острой гипоксии плода – в одном случае, ранних преждевременных родов – в 1 наблюдении, неполно-

ценный рубец на матке являлся показанием к оперативному родоразрешению у одной женщины, смешанное ягодичное предлежание – у 1 беременной, 3 беременные были прооперированы в связи с наличием опухолей яичников больших размеров с множественными папиллярными разрастаниями по внутренней поверхности, что вызывало подозрения на злокачественный характер неоплазии. У 11 пациенток с муцинозными цистаденомами кесарево сечение с последующим удалением опухолей проведено по следующим причинам: заключение окулиста (3 случая), признаки несостоятельности рубцов на матке (2 случая), расхождение лонного сочленения (1 случай). Пяти пациенткам проведено кесарево сечение, а затем удаление опухоли из-за большого размера опухоли яичника – у 2 беременных и двустороннего поражения яичников – в 3 наблюдениях. Оперативно родоразрешены путем операции кесарева сечения 16 пациенток со зрелыми тератомами при наличии буллезной эмфиземы легких – в 1 наблюдении, в связи с запоздалыми родами в 41 неделю гестации и неподготовленностью родовых путей – в 2 наблюдениях, при наличии признаков несостоятельности рубца на матке – у 3 беременных, при беременности, осложненной наличием миопии высокой степени и дистрофии сетчатки, – в 2 наблюдениях, ранних преждевременных родов – в 1 наблюдении, при наличии внутриутробной задержки роста плода – у 1 пациентки. У 6 из этих беременных были выявлены билатеральные опухоли яичников с размерами, превышающими 8 см в диаметре.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что в 1-й группе у пациенток с ДОЯ во время беременности хирургическое лечение было проведено в 42 наблюдениях, во 2-й группе после оперативного родоразрешения в сроках гестации, превышающих 26 недель, – в 60 наблюдениях и после родов – в 119 наблюдениях. При этом анализ клинических данных показал, что оперативное лечение было проведено в 26 наблюдениях из-за подозрения на малигнизацию. Если исключить из этого числа 8 пациенток, у которых оперативные вмешательства проводились в связи с подозрением на злокачественный характер новообразований яичников (при наличии децидуализированных эндометриоидных кист по результатам гистологического исследования), то 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**. У части из них при распространенном опухолевом процессе первично проводились полные циторедуктивные операции с прерыванием беременности. Другим пациенткам циторедуктивные операции проводились дважды: при обнаружении опухоли и после операции кесарева сечения.

У пациенток с пограничными и злокачественными опухолями яичников выполнялась срединная лапаротомия с обходом пупка слева. В 3 наблюдениях была выполнена конверсия лапароскопического доступа на лапаротомический в связи с подозрением на РЯ после диагностической лапароскопии.

Объем хирургического вмешательства определялся интраоперационно в соответствии с предварительными данными УЗИ, уровнями онкомаркеров в сыворотке крови, данными, полученными при ТПБ, и результатами срочного гистологического исследования, клинической картиной заболевания, а также данными репродуктивного анамнеза и возрастом пациентки.

При пограничных и злокачественных опухолях яичников в ходе операций проводилось хирургическое стадирование опухолевого процесса с ревизией органов брюшной полости и малого таза, резекцией/удалением большого сальника, множественной биопсией брюшины, взятием смывов или асцитической жидкости из брюшной полости. При муцинозном типе опухоли проводилась дополнительная операция – аппендэктомия. У больных, не заинтересованных в сохранении беременности и фертильности, выполнялись радикальные операции – в 4 из 73 наблюдений. Так, пангистерэктомия произведена пациентке со смешанной герминогенной опухолью (стадия ШС – Т3с) и трём пациенткам с серозной аденокарциномой (у 1 – стадия ШВ (Т3b) и у двух – стадия ШС (Т3с)).

Стадирование показало, что в структуре опухолей низкой степени злокачественности (n=22) преобладали больные с I стадией заболевания. У большинства из них (n=16) опухоль ограничивалась поражением одного яичника (стадия Ia). В

морфологической структуре пограничных новообразований преобладал серозный гистотип (n=19), реже встречался муцинозный (n=3). Двустороннее поражение яичников выявлялось при серозном варианте в 2 наблюдениях. Несмотря на высокий процент выявления опухолей в I стадии, у 3 беременных были выявлены диссеминаты по брюшине малого таза (II стадия). В одном наблюдении при морфологическом исследовании в послеоперационном периоде были выявлены единичные неинвазивные метастазы в большой сальник. Макрометастазы ПОЯ не были обнаружены ни в одном наблюдении.

На первом этапе, во время беременности **20 пациенткам с ПОЯ** было выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство с сохранением матки и части здорового яичника. В двух наблюдениях проводилась двухсторонняя аднексэктомия. В одном из них кистозное образование в яичнике макроскопически не определялось. Пограничная опухоль явилась находкой после гистологического исследования резецированной части визуально неизмененного контралатерального яичника (IV стадия).

Повторные операции с целью рестадирования выполнялись в 4 наблюдениях после проведения операции кесарева сечения, при распространенных формах заболевания и в начальных стадиях при наличии неблагоприятных факторов прогноза: двухстороннем поражении, разрастаниях по наружной капсуле, больших размерах опухоли (стадии IV–IVB). Две пациентки отказались от выполнения повторной операции.

У беременных с ПОЯ возникли рецидивы пограничной опухоли в 2 наблюдениях. В одном наблюдении рецидив выявлен после органосохраняющей операции при серозном гистотипе опухоли IA стадии в ткани резецированного яичника на 5 году наблюдения. При морфологическом исследовании рецидивной опухоли выявлена высокодифференцированная аденокарцинома. Проведена радикальная операция, дополненная химиотерапией. Во втором наблюдении рецидивная опухоль возникла через 2 года после первой операции.

При морфологическом исследовании зарегистрировано пограничное новообразование, идентичное по гистологической структуре первичной опухоли (опу-

холь низкой степени злокачественности серозного типа). После удаления рецидивной опухоли проведено комбинированное лечение. Обе пациентки живы более 3 лет. Выбыли из-под наблюдения 5 пациенток. Отдаленные результаты лечения нами прослежены у 17 из 22 больных в течение 3–10 лет. Все наблюдаемые живы на момент проведения исследования. Общая 5-летняя выживаемость составила 100%.

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников у 45 беременных в основном были представлены серозными (n=20) и муцинозными (n=18) опухолями. Остальные морфологические формы встречались реже. Эндометриоидная и светлоклеточная карциномы выявлены у 7 наблюдаемых. В структуре пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников преобладали беременные с I стадией заболевания. Так, у 27 пациенток была имела место стадия IA (T1aN0M0), у 7 – стадия IB (T1bN0M0), у одной – стадия IC (T1cN0M0). У четырех пациенток была определена стадия IIA (T2aN0M0).

При распространенном РЯ зарегистрированы пациентки со стадиями опухолевого процесса IIB/T2bN0M0, IIIA/T3aN0M0, IIIB/T3bN0M0, IIIC/T3cN1M0 – 6 человек. В 84,4% наблюдений выявлено одностороннее поражение яичников, в 15,6% – двустороннее. Преобладали высокодифференцированные опухоли (G1) – 36 наблюдений, умеренная степень дифференцировки (G2) встречалась в 6 наблюдениях, низкая степень дифференцировки (G3) – только в 3.

На первом этапе при РЯ I-II стадии и высокодифференцированных карциномах у молодых пациенток, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, выполнялись операции в объеме односторонней аднексэктомии с резекцией второго яичника, резекции/удаления большого сальника с тщательной ревизией органов брюшной полости и малого таза. Одновременно производили забор смывов, биопсию брюшины, полную или выборочную тазовую лимфаденэктомию и парааортальную лимфаденэктомию (n=35: 5 серозных, 16 муцинозных, 2 светлоклеточных и 4 эндометриоидных карциномах IA стадии; 1 – муцинозной карциноме IC и 7 – серозных карциномах IIA, IIB и IIIA стадии). При муцинозном раке (n=16) проводилась дополнительная операция – аппендэктомия. Двусторон-

няя аднексэктомия выполнена в 7 наблюдениях при стадии IB (в 5 случаях – серозная карцинома, в 1 – муцинозная, в 1 – эндометриоидная карцинома).

Полную циторедукцию при распространенных стадиях РЯ в объеме пангистерэктомии, субтотальном удалении большого сальника и всех видимых проявлений опухолевого процесса выполнили в 3 наблюдениях. В 2 наблюдениях выполнены радикальные операции в сроке 12–13 недель беременности при низкодифференцированных серозных аденокарциномах яичников (стадия ПС/Т3сN1M0) и в одном наблюдении (стадия ПIV/Т3bN0M0) – в 32–33 недели из-за отказа от хирургического лечения во время беременности в момент оперативного родоразрешения.

Хирургическое лечение в объеме неоптимальной циторедукции выполнялось из-за категоричного желания пациенток сохранить беременность. Радикальные операции выполняли после родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Из-за невозможности адекватного стадирования во время беременности на поздних сроках повторное хирургическое лечение с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике проводилось после оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения в объеме стандартной циторедуктивной операции. Только хирургическое лечение выполнено у 20 пациенток.

В большинстве наблюдений хирургический компонент лечения был дополнен химиотерапией. Химиотерапия при «ранних стадиях» РЯ проводилась у 6 пациенток с промежуточным и высоким риском развития рецидивов после органосохраняющих операций. После операций традиционного объема (экстирпация матки с придатками) химиотерапией дополнено лечение 19 пациенток. Лечение состояло из 4–6 курсов адъювантной платиносодержащей химиотерапии (IA и IB стадии карцином высокой степени злокачественности или со светлоклеточным гистологическим типом). Шесть курсов платиносодержащей химиотерапии получили пациентки с распространенностью опухолевого процесса, превышающего IC стадию.

За время наблюдения у пациенток, получивших лечение по поводу ЗОЯ, рецидивы были выявлены у 10 больных. У 6 из них выявлены серозные типы опухолей яичников, у 2 – муцинозные, у 1 – эндометриоидный, у 1 – светлоклеточный. Двум из 10 пациенток произведены органосохраняющие операции при IA стадии опухолевого процесса и у 8 – операции традиционного объёма (стадии опухолевого процесса IA–IC, IIIA–IIIC). Одна больная, перенесшая аднексэктомию с резекцией второго яичника и большого сальника и не получившая химиотерапию в связи с начальной стадией серозного РЯ, обратилась к онкогинекологу через 3 года после первичного лечения. Была выявлена опухоль в резецированном яичнике, идентичная первичной опухоли по гистологическому типу. Ей произведена экстирпация матки с аднексэктомией, гистологическое исследование показало наличие высокодифференцированной аденокарциномы с метастазами в культе большого сальника. После хирургического лечения эта пациентка получила 5 курсов полихимиотерапии. Она жива без прогрессирования заболевания 4 года. Прогрессирование муцинозной опухоли IA стадии диагностировано у одной пациентки через 3 года после проведения первичной операции в органосохраняющем объёме. В этом наблюдении проведена лапаротомия, удалена матка с односторонней аднексэктомией и субтотальной резекцией большого сальника, хирургический компонент лечения был дополнен полихимиотерапией, безрецидивный период до настоящего времени составляет 2 года. После комбинированного лечения пациентки со светлоклеточной аденокарциномой IA стадии в объёме экстирпации матки с придатками, несмотря на начальную степень распространения опухоли, через 2 года был диагностирован рецидив заболевания. Произведено удаление рецидивной опухоли с последующим проведением 5 курсов полихимиотерапии. Еще через полгода зарегистрирован повторный рецидив, лечение оказалось неэффективным. После окончания первичного лечения был диагностирован продолженный рост опухоли у одной больной с IB стадией эндометриоидной опухоли через 1 год и 7 месяцев, проведено комплексное лечение. После проведенной радикальной операции у пациентки с муцинозной аденокарциномой IC стадии рецидивирование процесса происходило по типу псевдомиксомы брюшины и было

выявлено через 1 год после первичного лечения. Рецидивы заболевания в малом тазу выявлены у пациенток с серозными аденокарциномами ПВ, ША и ШС стадий через 6, 8 и 12 месяцев после комбинированного лечения с операцией традиционного объёма. Было выполнено удаление рецидивных опухолей с проведением химиотерапии.

От прогрессирования рака погибли 7 пациенток: 5 – с серозными аденокарциномами (стадии ПВ, ША–ШС), 1 – с муцинозной аденокарциномой IC стадии и 1 пациентка – с IA стадией светлоклеточного РЯ. Остальные живы на момент проведения исследования. Общая 5-летняя выживаемость составила 85,6%.

У 6 беременных выявлены неэпителиальные злокачественные опухоли. В морфологической структуре этих опухолей у 5 беременных преобладали герминогенные типы. Так, были зарегистрированы 2 дисгерминомы (стадия IA), 2 незрелые тератомы (IA стадии G2) и смешанная герминогенная опухоль (стадия ШС). В одном наблюдении была выявлена опухоль стромы полового тяжа – андробластома (стадия ПА). Пациенткам с дисгерминомой (IA стадии) и незрелой тератомой (IA стадии G2) проводилось хирургическое лечение в органосохраняющем объёме. Двум из этих больных после проведения хирургического лечения во время беременности и родоразрешения путем кесарева сечения произведены односторонняя аднексэктомия с биопсией второго яичника, резекция большого сальника, ревизия забрюшинных лимфатических узлов, биопсия брюшины и взятие смывов из малого таза. У двух беременных с дисгерминомой и незрелой тератомой первичное хирургическое лечение в функционально-щадящем объёме выполнялось в ходе кесарева сечения. Пациентка, опухоль у которой была представлена сочетанием дисгерминомы и опухоли желточного мешка (ШС стадии), в связи с обнаружением опухоли в сроки 25–26 недель беременности, была оперативно родоразрешена в 30 недель гестации с выполнением циторедуктивной операции – пангистерэктомии. Пациентке с андробластомой (стадия ПА) произведена повторная операция после родоразрешения путем операции кесарева сечения с выполнением повторных процедур стадирования.

Пациенткам с дисгерминамами (IA стадии) химиотерапия не проводилась. В 2 наблюдениях при незрелых тератомах (IA стадии G2) проводилась химиотерапия – 4 курса по схеме ВЕР. Пациентке, у которой имелась опухоль в виде сочетания дисгерминомы и опухоли желточного мешка (IIIС стадии), проведено 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР.

Из-за рецидивов погибла 1 больная со смешанной герминогенной опухолью (стадия IIIС). 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 продолжения беременности. При ПОЯ возможно пролонгировать беременность при проведении органосохраняющего хирургического лечения. При I стадии РЯ у беременных, заинтересованных в сохранении беременности и фертильности, хирургическое лечение состояло из односторонней аднексэктомии, резекции второго яичника, оментэктомии, биопсии брюшины, исследования смывов из брюшной полости, биопсии или удаления измененных лимфоузлов. При наличии неблагоприятных факторов прогноза выполнялся стандартный объём оперативного вмешательства при начальных стадиях РЯ – экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, проведение хирургического стадирования. При муцинозных опухолях дополнительно проводили аппендэктомию. После родоразрешения при карциномах высокой степени злокачественности или светлоклеточного гистологического типа проводили 4–6 курсов адьювантной химиотерапии. При распространенных стадиях опухолевого процесса проводили экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, процедуры хирургического стадирования и удаление всех визуализируемых опухолевых очагов. При желании сохранить беременность проводили неоптимальную циторедукцию – удаление опухоли, биопсию/резекцию второго яичника, резекцию/удаление большого сальника, множественную биопсию. Экстирпацию матки с придатками выполняли после родораз-

решения путем операции кесарева сечения. При IC стадии РЯ проводили 6 курсов последующей химиотерапии. При I стадии герминогенных злокачественных опухолей и опухолях полового тяжа хирургическое лечение выполняли в объеме односторонней аднексэктомии с биопсией второго яичника. При распространенных опухолевых процессах и незрелых тератомах (G2–G3) проводили радикальные операции и 4 курса химиотерапии. Неэффективным оказалось органосохраняющее хирургическое лечение при распространенных новообразованиях, превышающих I стадию рака и II стадию неэпителиальных злокачественных опухолей.

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

Проведенное перекрестное сравнение историй болезней 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. Не было различий между результатами исходов родов и у пациенток, получавших хирургическое лечение из-за наличия доброкачественных и злокачественных опухолей яичников.

Так, в 1-й группе были прооперированы 42 пациентки с доброкачественными образованиями и опухолями яичников: лапароскопическим доступом до 16 недель гестации – 18 пациенток, лапаротомическим – 8; после 16 недель гестации – 8 и 8 соответственно. Большинство пациенток (n=34) рожали через естественные родовые пути. Родоразрешены путем операции кесарева сечения всего 6 беременных. Преждевременные роды произошли в 2 наблюдениях: после перенесенной лапароскопической операции в 8 недель гестации в связи с перекрутом придатков и оперативных родов после преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и антенатальной гибели плода в сроке 33 недели. В 2 наблюдениях после лапаротомической аднексэктомии с резекцией второго яичника в 25 недель беременности (двухсторонние серозные цистаденомы) произошла антенатальная

гибель плода в сроке 27 недель. Острая гипоксия плода явилась поводом для операции кесарева сечения в 2 наблюдениях: после двухсторонней резекции яичников по поводу зрелых тератом (лапароскопическая операция) и муцинозных цистаденом в 16 недель гестации лапаротомным доступом. У 1 пациентки с наличием рубца на матке и лапаротомической операции в 12–13 недель беременности из-за двухсторонних эндометриоидных кист с выраженным децидуальным метаморфозом стромы произведено кесарево сечение при доношенной беременности. Другой беременной оперативное родоразрешение было выполнено из-за тазового предлежания плода после трех попыток ЭКО и перенесенной лапароскопической операции в сроке 6 недель с деторсией и односторонней аднексэктомией в связи с перекрутом яичника с наличием множественных текалютеиновых кист. В группе пациенток с доброкачественными образованиями и опухолями произошло 2 выкидыша: после лапароскопических операций – деторсии и резекции яичника (перекрут придатков с кистой желтого тела в 6 недель беременности) и в 19–20 недель после деторсии, аднексэктомии у пациентки с текалютеиновыми кистами, выполненной в 16–17 недель беременности. У 1 пациентки после перенесенной лапароскопической операции в 8 недель беременности из-за перекрута придатков с кистой желтого тела в объеме аднексэктомии беременность завершилась преждевременными оперативными родами в сроке 33 недели с антенатальной гибелью плода, связанной с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. У другой пациентки после лапаротомической аднексэктомии с резекцией второго яичника в 25 недель беременности по поводу двухсторонних серозных цистаденом произошла антенатальная гибель плода в 27 недель. Острая гипоксия плода являлась поводом для операции кесарева сечения в 2 наблюдениях: после двухсторонней резекции яичников по поводу зрелых тератом (лапароскопическая операция) и муцинозных цистаденом в 16 недель гестации лапаротомным доступом. Результаты лечения пациенток с пограничными опухолями были следующие: у 2 больных произошли выкидыши, 10 пациенток родили в срок через естественные родовые пути, 6 – родоразрешены раньше срока путем операции кесарева сечения в связи с наличием акушерских показаний, в 4 случаях повторные опе-

рации 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. Отдаленные результаты лечения нами прослежены у 17 из 22 больных в течение 3–10 лет.

Из 45 беременных с верифицированным РЯ в 2 наблюдениях проводилось прерывание беременности в сроки 12–13 недель с проведением циторедуктивной операции (стадия ШС/N1M0). На ранних сроках беременности 1 пациентка (стадия ШВ) отказалась от полной циторедукции, в этом случае операция экстирпация матки с придатками и удаление сальника была произведена после кесарева сечения в 32–33 недели. В 16 наблюдениях во время беременности выполнены неоптимальные циторедуктивные операции. Впоследствии этим пациенткам произведено кесарево сечение в сроки 28–36 недель беременности с целью рестадирования и оценки состояния опухолевого процесса в динамике. Семь оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения выполнялись по акушерским показаниям. Девятнадцать пациенток родили через естественные родовые пути. Сорок три новорожденных родились живыми, из них 5 – в состоянии легкой гипоксии, 4 – с гипотрофией I-II степени. Остальные новорожденные родились в удовлетворительном состоянии и соответствовали гестационному возрасту.

При перекрестном сравнении приведенных результатов с исходами родов и морфологическими исследованиями была доказана целесообразность и полезность разработанной методики лечения беременных с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников. Так, при проведении прогнозирования характера образований предложенным способом и проведения хирургического лечения в 1 и 2-3 триместры беременности оказалось 191 больных (ошибка составила около 10%). При описательной УЗ диагностике характера образований и проведения хирургического лечения в 1 и 2-3 триместры беременности оказалось бы 264 больных пациенток (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, при наличии условий, пролонгирование беременности. Материнские риски должны быть тщательно взвешены и не входить в конфликт возможных эмбриональных преимуществ при пролонгирование беременности, поскольку риск фатального ухудшения материнского состояния здоровья достаточно высок при ПОЯ и ЗОЯ.

Проведенные исследования позволили определить благоприятные маршрутизацию и алгоритм обследования и лечения беременных с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичников.

Таким образом, наши исследования позволили улучшить врачебную тактику. При ее определении необходимо учитывать: 1) морфологическую принадлежность образования или опухоли (стадию при раке), 2) величину и анатомическое расположение, 3) срок беременности, 4) наличие экстренных показаний (подозрения на перекрут, разрыв стенки опухоли, наличие внутрибрюшного кровотечения), 5) концентрацию в крови молекулярно-биологических факторов, 6) результаты пункционной биопсии, 7) решение самой пациентки после получения 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 неизмененной 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 параметров, 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 тонкоигольная 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 одна 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 основ-

ных фактора: 1) критерии срока гестации (до или после 16 недель беременности); 2) экстренность хирургической части проблемы; 3) вариант опухоли яичников (расчитанный 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 органосберегающем 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, пролон-

гирование 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.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Классификация опухолей яичников (ВОЗ, 2013). [127]

Эпителиальные опухоли	
Серозные опухоли	
Доброкачественные:	
Серозная цистаденома	8441/0
Серозная цистаденофиброма	9014/0
Серозная поверхностная папиллома	8461/0
Пограничные:	
Серозная пограничная опухоль /атипическая пролиферирующая серозная опухоль	8442/1
Серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант /неинвазивная высокодифференцированная серозная карцинома	8460/2
Злокачественные:	
Высокодифференцированная серозная карцинома	8460/3
Низкодифференцированная серозная карцинома	8461/3
Муцинозные опухоли	
Доброкачественные:	
Муцинозная цистаденома	8470/0
Муцинозная аденофиброма	9015/0
Пограничные:	
Муцинозная пограничная опухоль/атипическая пролиферирующая муцинозная опухоль	8472/1
Злокачественные:	
Муцинозная карцинома	8480/3
Эндометриоидные опухоли	
Доброкачественные:	
Эндометриоидная киста	
Эндометриоидная цистаденома	8380/0
Эндометриоидная аденофиброма	8381/0
Пограничные:	
Эндометриоидная пограничная опухоль/атипическая пролиферирующая эндометриоидная пограничная опухоль	8380/1
Злокачественные:	
Эндометриоидная карцинома	8380/3
Светлоклеточные опухоли	

Доброкачественные:	
Светлоклеточная цистаденома	8443/0
Светлоклеточная аденофиброма	8313/0
Пограничные:	
Пограничная светлоклеточная опухоль/атипическая пролиферирующая светлоклеточная опухоль	8313/1
Злокачественные:	
Светлоклеточная карцинома	8310/3
Опухоли Бреннера	
Доброкачественные:	
Опухоль Бреннера	9000/0
Пограничные:	
Пограничная опухоль Бреннера/атипическая пролиферирующая опухоль Бреннера	9000/1
Злокачественные:	
Злокачественная опухоль Бреннера	9000/3
Серомуцинозные опухоли	
Доброкачественные:	
Серомуцинозная цистаденома	8474/0
Серомуцинозная цистаденофиброма	9014/0
Пограничные:	
Пограничная серомуцинозная опухоль/атипическая пролиферирующая серомуцинозная опухоль	8474/1
Злокачественные:	
Серомуцинозная карцинома	8474/3
Недифференцированная карцинома	8020/3
Мезенхимальные опухоли	
Высокодифференцированная эндометриальная стромальная саркома	8931/3
Низкодифференцированная эндометриальная стромальная саркома	8930/3
Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли	
Аденосаркома	8933/3
Карциносаркома	8980/3
Опухоли стромы полового тяжа	
Чистые стромальные опухоли	
Фиброма	8810/0
Клеточная фиброма	8810/1
Текома	8600/0
Текома с лютеинизацией, ассоциированная со склерозирующим	8606/0

перитонитом	
Фибросаркома	8810/3
Склерозирующая стромальная опухоль	8602/0
Перстневидно-клеточная стромальная опухоль	8590/0
Микрокистозная стромальная опухоль	8590/0
Опухоль из клеток Лейдига	8650/0
Стероидоклеточная опухоль	8760/0
Злокачественная стероидоклеточная опухоль	8760/3
Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа	8620/3
Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа	8622/1
Опухоль из клеток Сертоли	8640/1
Опухоль из клеток полового тяжа с трубчатыми структурами	8623/1
Смешанные опухоли из клеток и стромы полового тяжа	8631/0
Опухоли из группы Сертоли—Лейдига высокодифференцированные	
Умеренно дифференцированные	8631/1
С гетерологичными элементами	8634/1
Низкодифференцированные	8631/3
С гетерологичными элементами	8634/3
Ретиформные	8633/1
С гетерологичными элементами	8634/1
Опухоли стромы полового тяжа, неклассифицируемые	8590/1
Герминогенные опухоли	
Дисгерминома	9060/3
Опухоль желточного мешка	9071/3
Эмбриональный рак	9070/3
Негестационная хориокарцинома	9100/3
Зрелая тератома	9080/0
Незрелая тератома	9080/3
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3
Монодермальная тератома и органоидные опухоли, формирующиеся из дермоидных кист	
Струма яичника, доброкачественная	9090/0
Струма яичника, злокачественная	9090/3
Карциноид	8240/3
Струма-карциноид	9091/1
Муцинозный карциноид	8243/3
Опухоли нейроэктодермального типа	
Опухоли сальных желез:	

Аденома сальных желез	8410/0
Карцинома сальных желез	8410/3
Другие редкие монодермальные тератомы	
Карциномы	
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Другие	
Смешанные герминогенные опухоли и опухоли из клеток стромы полового тяжа	
Гонадобластома, включающая гонадобластома со злокачественными герминогенными клетками	9073/1
Смешанная опухоль из герминогенных клеток и клеток стромы полового тяжа, неклассифицируемая	8594/1
Прочие опухоли	
Опухоли сети яичника	
Аденома сети яичника	9110/0
Аденокарцинома сети яичника	9110/3
Опухоль из клеток Вольфова протока	9110/1
Мелкоклеточная карцинома, гиперкальциемический тип	8044/3
Мелкоклеточная карцинома, легочный тип	8041/3
Опухоль Вильмса	8960/3
Параганглиома	8693/1
Солидная псевдопапиллярная опухоль	8452/1
Мезотелиальные опухоли	
Аденоматоидная опухоль	9054/0
Мезотелиома	9050/3
Мягкотканые опухоли	
Миксома	8840/0
Другие	
Опухолеподобные состояния	
Фолликулярная киста	
Киста желтого тела	
Крупная солитарная лютеинизирующая фолликулярная киста	
Гиперреактивная лютеинизация	
Лютеома беременности	
Стромальная гиперплазия	
Стромальный гипертекоз	
Фиброматоз	
Массивный отек	
Гиперплазия клеток Лейдига	

Другие	
Лимфоидные и миелоидные опухоли	
Лимфомы	
Плазмоцитомы	9734/3
Миелоидные опухоли	
Вторичные опухоли	

0 — доброкачественная опухоль

1 — неопределенный потенциал злокачественности или пограничная опухоль

2 — карцинома *in situ*, или интраэпителиальная неоплазия III степени

3 — злокачественная инвазивная опухоль

Приложение 2. Классификация распространенности злокачественных новообразований яичников [237].

TNM	FIGO	Характеристика распространенности ЗНО яичников
T1	I стадия	Опухоль ограничена тканью яичника
T1a	IA	Опухоль ограничена одним из яичников, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
T1b	IB	Опухоль ограничена обоими яичниками, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
T1c	IC	Распространение опухоли соответствует IA или IB стадии, но с прорастанием капсулы яичника или с наличием злокачественных клеток в асцитической жидкости или перитонеальных смывах
T2	II стадия	Опухоль поражает один или оба яичника с распространением, ограниченным полостью таза
T2a	IIA	Распространение или метастазы на матку или маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани тазовой области
T2c	IIC	Опухоль соответствует стадии IIA или IIB с опухолью, прорастающей капсулу яичника, разрывом стенки опухоли или обнаружением злокачественных клеток в асцитической жидкости или перитонеальных смывах
T3	III стадия	Опухоль вовлекает один или оба яичника с гистологически подтвержденными метастазами на брюшине вне полости таза или метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Поверхностные метастазы на капсуле печени. Опухоль ограничена полостью малого таза, но присутствует гистологически подтвержденное распространение на тонкую кишку или сальник

Т3а	IIIА	Макроскопическая опухоль ограничена полостью малого таза, отсутствует поражение регионарных лимфоузлов, однако имеются гистологически подтвержденные микрометастазы на абдоминальной брюшине. Или гистологически подтвержденное распространение на тонкую кишку или ее брыжейку
Т3б	IIIВ	Опухоль вовлекает один или оба яичника с гистологически подтвержденными метастазами на брюшине вне полости таза, не превышающими 2 см в диаметре, отсутствует поражение регионарных лимфатических узлов
Т3и/ил и N1	IIIС	Перитонеальные метастазы вне полости таза более 2 см в диаметре и/или поражение регионарных лимфатических узлов
Т4 и/ Или M1	IV стадия	Опухоль вовлекает один или оба яичника с наличием отдаленных метастазов. Паренхиматозные метастазы в печени. Без положительного результата цитологического исследования плевральной жидкости злокачественная природа гидроторакса не может быть подтверждена, и такой выпот не может быть причиной отнесения заболевания к стадии IV

Приложение 3. Классификация опухолей яичника [260].

I стадия	Опухоль ограничена тканью яичника
IA	Опухоль ограничена одним из яичников/стенкой маточной трубы, отсутствует асцит, содержащий злокачественные клетки. Опухоль не прорастает капсулу яичника
IB	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами, без прорастания капсулы яичника/поверхности маточной трубы; в асцитической жидкости (или перитонеальных смывах) отсутствуют злокачественные клетки
IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками/маточными трубами в сочетании с одним из следующих признаков:
IC1	повреждение капсулы опухоли во время операции;
IC2	прорастание опухолью капсулы или распространение опухоли на поверхности яичника/маточной трубы;
IC3	обнаружение злокачественных клеток в асцитической жидкости/перитонеальных смывах
II стадия	Опухоль поражает один или оба яичника/маточные трубы или первичный рак брюшины, с распространением по брюшине, ограниченным полостью таза
IIA	Распространение опухоли и/или имплантаты на матке и/или маточных трубах и/или яичниках
IIB	Распространение на другие органы таза
III	Опухоль поражает один или два яичника/маточные трубы/первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1	Метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы
IIIA1i	Метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм
IIIA1ii	Метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм
IIIA2	Микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с/или без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы
IIIB	Макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы

IIIС	Макроскопически видимый метастаз вне таза более 2 см, с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов
IV	Отдаленные метастазы, за исключением метастазов на брюшине
IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
IVB	Метастазы в паренхиматозные и другие органы брюшной полости, а также паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы за пределами брюшной полости

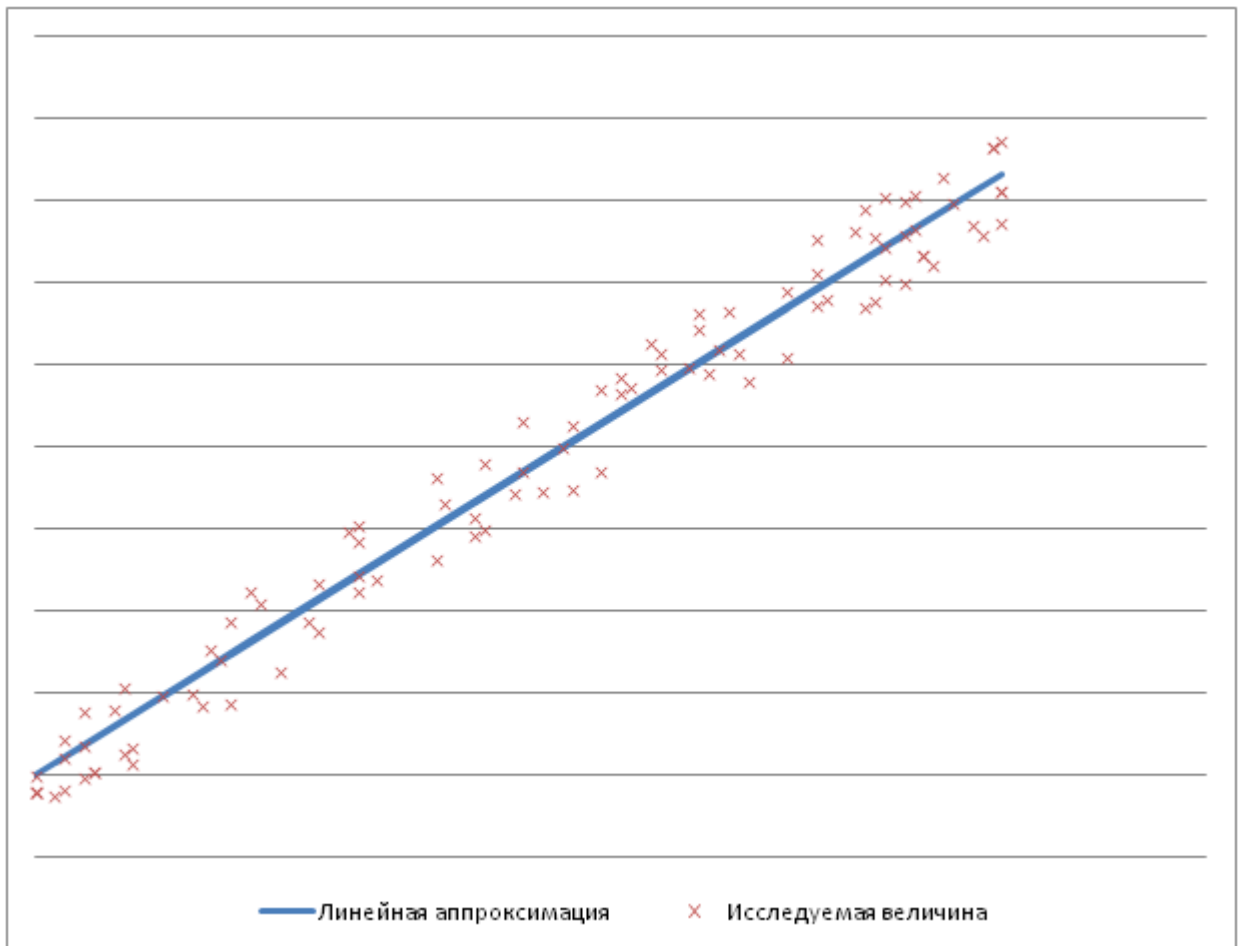
Приложение 4. Базовые математические подходы к анализу ультразвуковых признаков ОЯ у беременных.

При описании процессов используются различные математические методы.

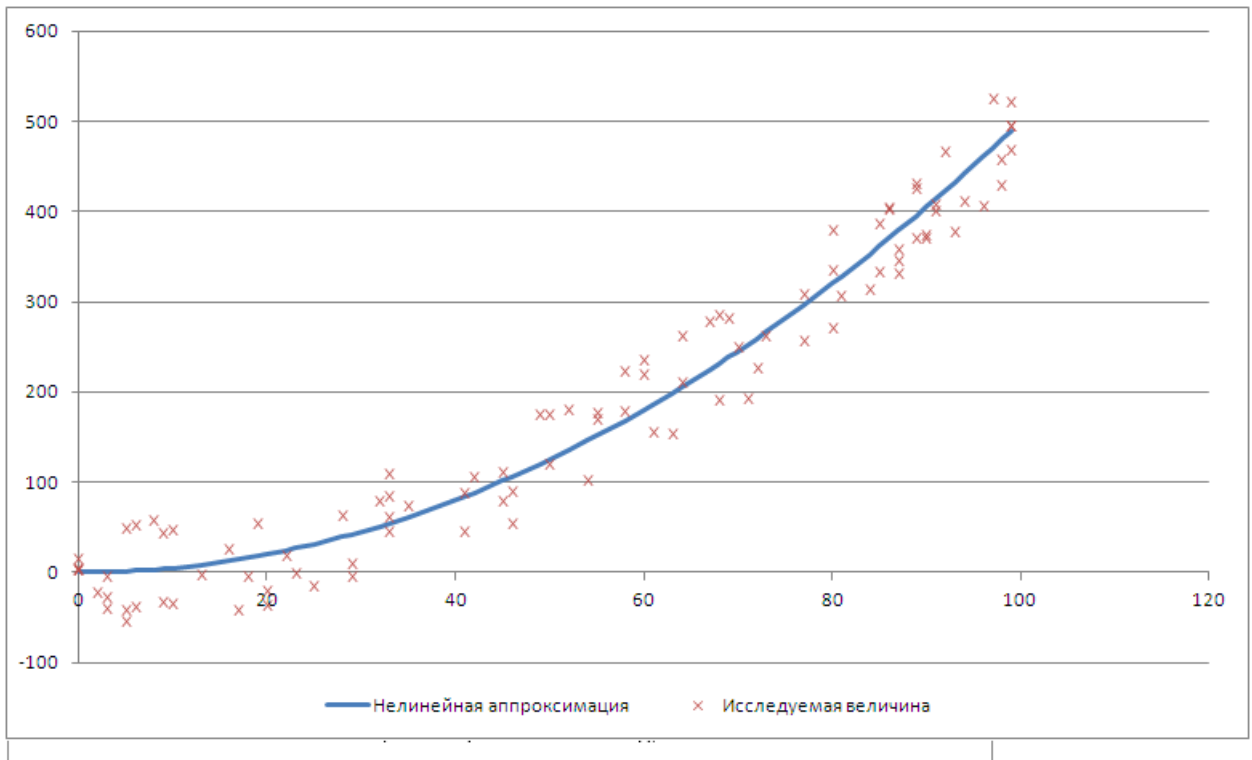
Для формализации описания зависимостей между исследуемыми величинами используется методика аппроксимации (от лат. *proxima* – ближайшая), когда для расчета значения исследуемого параметра используется наиболее подходящая математическая формула.

Самые простые процессы описываются линейным законом:

$$Y = a * X + b$$



В такой ситуации значения исследуемой величины на графике располагаются вдоль прямой линии. В более сложных случаях используется нелинейная аппроксимация, когда величина располагается вдоль непрямой линии.



В качестве закона, описывающего нелинейные зависимости, может использоваться множество различных математических функций, однако наиболее употребимой в медицинских исследованиях является логит-функция, лежащая в основе метода бинарной логистической регрессии. В этой методике с помощью логит-функции описывается вероятность отнесения клинического случая к одной из исследуемых нозологических групп.



Этот метод наиболее часто встречается в литературных источниках, метод включен во все прикладные пакеты статистических программ. Статистические пакеты позволяют с помощью метода бинарной логистической регрессии быстро и эффективно рассчитывать вероятности отнесения случаев к исследуемым нозологическим группам, отбирать наиболее значимые из списка параметров, составлять таблицы коэффициентов с учетом их значимости, получать точный прогноз.

Список литературы

1. Абашин В. Г., Павлов Н. Ф. Хирургическое лечение больных с распространенным раком яичников // Малоинвазивная хирургия в гинекологии: мат. научно-практической. конференции акушеров-гинекологов. – М., 1998. – С. 69–70.
2. Авдошина Э. Х. Роль и место трёхмерной визуализации в диагностике и выборе метода лечения опухолей и опухолевидных образований яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2004. – 24 с.
3. Агаева К. С. Клиническая оценка компьютерной томографии в дифференциальной диагностике опухолей внутренних женских половых органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1987. – 37 с.
4. Агаева К. С. Применение компьютерной томографии в гинекологии (научный обзор) // Акушерство и гинекология. – 1986. – №2. – С. 67.
5. Адамян Л. В., Алексеева М. Л., Андреева Е. И. Диагностическая значимость определения антигена СА-125 у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. – 1991. – №12. – С. 57–58.
6. Адамян Л. В. Белоглазова С. Е. Дифференциальная диагностика спаечного процесса с образованием серозных полостей (серозоцеле). Лапароскопия // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 236–241.
7. Адамян Л. В. Белоглазова С. Е. Лапароскопия и лапаротомия в диагностике и лечении овариальных образований // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 375–388.
8. Адамян Л. В., Гаспарян С. А. Роль лапароскопии в диагностике и хирургическом лечении больных с инфильтративным эндометриозом // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. – М., 2002. – С. 137–140.
9. Адамян Л. В., Козаченко А. В. Роль лапароскопии в ведении больных с пограничными опухолями яичников // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. – М., 2002. – С. 459–462.

10. Адамян Л. В., Козаченко А. В. Эндоскопическая хирургия в диагностике и лечении рака яичников // Эндоскопия. Альтернативные подходы к хирургическому лечению женских болезней. – М., 2001. – С. 481–486.
11. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы // М.: Медицина, 1998. – 320 с.
12. Адамян Л. В., Муратов К. Д. Современные методы визуализации в гинекологии // Эндометриоз. Материалы международного конгресса с курсом эндоскопии. – М., 1996. – с. 190.
13. Адамян Л. В., Мурашко М. Е., Зурабиани З. Р., Карибджанов О. К. Хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. – М., 2002. – С. 143–145.
14. Адамян Л. В., Мурашко Л. Е., Романова Е. Л., Зурабиани З. Р. Хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных с использованием современных технологий // Проблемы репродукции. – 2005. – №3. – С. 60–64.
15. Адамян Л. В., Яроцкая Е. Л. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Вып. 3. – С. 103–113.
16. Азаб Х. А., Торба А. В. Пункционная аспирационная биопсия опухолей яичника под контролем ультразвука // Новообразование (Neoplasm). – 2018. – Т. 10. – №1 (20). – С. 9–12.
17. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 18–23.
18. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – С. 577–581.
19. Алиханова З. М. К эпидемиологии доброкачественных эпителиальных опухолей яичников у женщин переходного возраста // Опухоли яичников. – Иркутск, 1990. – С. 8–13.

20. Алиханова З. М. Методологические подходы к раннему выявлению доброкачественных эпителиальных опухолей яичников // *Акушерство и гинекология*. – 1992. – №1. – С. 9–14.
21. Аношечкина М. А., Савинова Е. Б., Чуркина С. О. Анализ эффективности неинвазивных визуальных технологий в диагностике ранних стадий рака яичников // *Кремлевская медицина. Клинический Вестник*. – 2011. – №4. – С. 94–97.
22. Ашрафян Л. А. Sporадический рак яичников: вероятная модель патогенеза // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2012. – Т. 61. – №4. – С. 3–11.
23. Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Алешикова О. И. и др. Перспективы ранней диагностики рака яичников // *Вестник РНЦРР*. – 2014. – №4. – С. 1.
24. Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Ивашина С. В. и др. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников // *Практическая онкология*. – 2009. – Т. 10. – №2. – С. 71–75.
25. Ашрафян Л. А., Бабаева Н. А., Антонова И. Б. и др. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников // *Опухоли женской репродуктивной системы. Диагностика. Гинекология*. – 2015. – №1. – С. 53–60.
26. Ашрафян Л. А., Добровольская Н. Ю., Котляров П. М. и др. Лечение рака яичников: практические рекомендации ФГУ РНЦРР. – М., 2010. – 23 с.
27. Бабаева О. Б. Клиническая оценка ультразвукового исследования и компьютерной томографии в диагностике опухолей яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1983. – 16 с.
28. Баринов С. В., Лазарева О. В., Корнеев Б. В. и др. К вопросу об оперативном лечении доброкачественных новообразований яичников при беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – №4. – С. 13–20.
29. Баталова Г. Ю. Пограничные опухоли яичников (оптимизация методов лечения и медико-социальная реабилитация больных): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 46 с.
30. Бахидзе Е. В. Опухоли яичника у беременных // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – Вып. 3. – С. 190–195.

31. Борисова Е. А., Буланов М. Н., Макаренко Т. А., Кириченко О. Н. Новый алгоритм дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – №4 (прилож.) – С. 28.
32. Борисова Е. А., Пашов А. И., Букреев А. В. К вопросу ранней диагностики злокачественных эпителиальных опухолей яичников (обзор литературы) // Мат. межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины». – Томск, 2012. – С. 1–7.
33. Борисова Е. А., Пашов А. И., Буланов М. Н. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики опухолей яичников // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №6. – С. 14–19.
34. Бохман А. С. Руководство по онкогинекологии // Л., 1989. – 342 с.
35. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии. – М.: ООО «МИА», 2007. – 304 с.
36. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – СПб., 2002. – 542 с.
37. Бохман Я. В., Бахидзе Е. В., Максимов С. Я. Репродуктивная функция и рак // Проблемы репродукции. – 1995. – №3. – С. 42–47.
38. Бреусенко В. Г., Демина Л. Н., Голова Ю. А. и др. Значение современных методов диагностики опухолей яичника у женщин в период постменопаузы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – №3. – С. 67–72.
39. Буланов М. Н. Злокачественные опухоли яичников (часть первая) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – №3. – С. 55–78.
40. Буланов М. Н. Злокачественные опухоли яичников (часть вторая) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – №4. – С. 66–92.
41. Буланов М. Н. Значение трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 165 с.
42. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология: в 3 т. – М.: Видар, 2010. – Т. 2. – 306 с.

43. Буланов М. Н., Горт Р. Н. Ультразвуковое исследование эндометриоидных кист яичников во время беременности // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – №1. – С. 55–71.
44. Буланов М. Н., Зыкин Б. И. Допплерографическая диагностика рака яичников 1. Качественные и количественные критерии // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – №2. – С. 67–72.
45. Буланов М. Н., Зыкин Б. И., Митьков В. В. Первый опыт изучения скорости внутриопухолевого кровотока в новообразованиях яичников с помощью трансвагинальной цветовой доплерографии и импульсной доплерографии // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – №4. – С. 9–10.
46. Бычков В. И., Селезнева Н. Д., Серов В. Н., Смирнова В. С. Кисты и кистомы яичников. – М., Медицина, 1969. – 190 с.
47. Васильев А. Н., Красильников С. Э., Войцицкий В. Е. и др. Онкомаркеры СА-125, HE-4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №4. – С. 39–44.
48. Вишневская Е. Е. Рак и беременность. – Минск: Вышайшая школа, 2000. – С. 94–116.
49. Вишневская Е. Е., Бохман Я. В. Ошибки в онкогинекологической практике: справочное пособие. – Минск, 1994. – С. 68–72.
50. Вишневская Е. Е. Бохман Я. В. Экстрагенитальные новообразования, симулирующие опухоли матки и придатков / В кн. «Ошибки в онкогинекологии». – СПб, 1997. – С. 168–180.
51. Вишневский Ф. С., Скрябин О. Н. Опухоли яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Т. 48. – №4. – С. 54–60.
52. Востров А. Н., Степанов С. О., Корнеева И. А. Дифференциальная ультразвуковая диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований яичников // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2015. – №3. – С. 52–58.

53. Востров А. Н., Степанов С. О., Новикова Е. Г., Гуц О. В. Возможности интраоперационной ультразвуковой диагностики при раке яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – №3. – С. 19–22.
54. Высоцкий М. М., Дигаева М. А. Факторы риска спорадического рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – №1. – С. 46–50.
55. Габуня Р. И., Мазаев А. П. Компьютерная томография в диагностике опухолей тазовой области / В кн. «Инвазивные вмешательства под контролем ультразвука и компьютерной томографии»: мат. международного симпозиума. – М., 1987. – С. 165–167.
56. Галимова З. Д., Омаров Н. С.–М. Беременность и злокачественные опухоли яичников (лекция) // Вестник ДГМА. – 2014. – №3. – С. 35–40.
57. Гатаулина Р. Г. Состояние репродуктивной системы у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.; 2003. – 51 с.
58. Герасимова А. А., Магницкая Н. А., Степанов К. И. и др. Ультразвуковая диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10. – №5. – С. 31–36.
59. Герасимова А. А., Швырев С. Л., Степанов К. И. и др. Дифференциальная диагностика доброкачественных, пограничных и злокачественных образований яичников у беременных с помощью логистических регрессионных моделей // Акушерство и гинекология. – 2012. – №2. – С. 50–57.
60. Герасимова А. А., Швырев С. Л., Шевченко Ю. В. и др. Математические методы в ультразвуковой диагностике доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12. – №6. – С. 42–48.
61. Герасимова А. А., Швырев С. Л., Шевченко Ю. В. и др. Характеристика ультразвуковых критериев образований придатков матки у беременных // Вестник РГМУ. – 2013. – №1. – С. 35–41.

62. Герфанова Е. В., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б. и др. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы // Опухоли женской репродуктивной системы. Диагностика. Гинекология. – 2015. – №1. – С. 69–74.
63. Гилязутдинова З. Ш., Капелюшник Н. Л. Опухоли яичников у женщин в детском и подростковом возрасте. – Казань, 1994. – 103 с.
64. Глазунов М. Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза). – М.: МЕДГИЗ, 1954. – 323 с.
65. Головизин М. В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии // Иммунология. – 2001. – №6. – С. 4–10.
66. Григорук О. Г., Беяева Р. П., Добровольская Л. Н. и др. Возможности пункционной диагностики при опухолях гениталий // Новости клинической цитологии России. – 2007. – Т. 11. – №1–2. – С. 6–9.
67. Громова М. А. Современные принципы диагностики и мониторинга больных пограничными опухолями яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
68. Губина А. В. Особенности клинического течения и лечения опухолей яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 19 с.
69. Гус А. И. Современные принципы ранней дифференциальной диагностики и мониторинга больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников, гиперпластическими процессами мио- и эндометрия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 269 с.
70. Давыдова И. Ю., Кузнецов В. В., Карселадзе А. И. и др. Органосохраняющие операции в лечении незрелой тератомы яичника // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – №1–2. – С. 81–85.
71. Давыдова И. Ю., Кузнецов В. В., Карселадзе А. И. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №3–4. – С. 165–168.

72. Давыдова И. Ю., Кузнецов В. В., Карселадзе А. И., Мещерякова Л. А. Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – №3. – С. 72–75.
73. Дамиров М. М., Букулева Л. П. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей яичников // Акушерство и гинекология. – 1996. – №33. – С. 49–50.
74. Демидов В. Н., Адамян Л. В., Липатенкова Ю. И. Оценка информативности компьютеризированной доплерографии в определении характера опухолей яичников // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2001. – Т. 9. – №2. – С. 121–126.
75. Демидов В. Н., Гус А. И., Адамян Л. В. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников: практическое пособие. – Изд-во Российской академии медицинских наук. – 2006. – 97 с.
76. Демидов В. Н., Гус А. И., Адамян Л. В., Липатенкова Ю. И. Пограничные опухоли, рак и редкие опухоли яичников: практическое пособие. – Изд-во Российской академии медицинских наук. – 2005. – 143 с.
77. Демина Л. Н. Клиника и диагностика образований придатков матки у пациенток периода постменопаузы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 192 с.
78. Дигаева М. А. Предикторы эпителиальных опухолей яичников, их роль в патогенезе, диагностике, тактике выбора и объема оперативного лечения: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 249 с.
79. Духин А. О. Значение дополнительных методов обследования у пациенток с объемными образованиями яичников: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 202 с.
80. Егунова М. А., Куценко И. Г. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований яичников (история вопроса) // Акушерство и женские болезни. – 2016. – Т. LXV. – Вып. 6. – С. 68–78.
81. Епишина Ю. В., Башмакова Н. В., Кузнецова Т. А. и др. Опыт оперативного лечения придатковых образований при беременности // Перинатология. – 2008. – №12 (52). – С. 123–126.

82. Жордания К. И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников // Современная онкология. – 2000. – Т. 2. – №2. – С. 51–55.
83. Жордания К. И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практическая онкология. – 2000. – №4. – С. 19–22.
84. Жордания К. И., Калиничева Е. В., Моисеев А. А. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез // Онкогинекология. – 2017. – №3. – С. 26–32.
85. Жордания К. И., Калиничева Е. В., Моисеев А. А. и др. Ранняя диагностика рака яичников: надежды и реальность // Онкогинекология. – 2017. – №4 (24). – С. 26–30.
86. Жордания К. И., Паяниди Ю. Г., Калиничева Е. В. Два пути развития серозного рака яичников // Онкогинекология. – 2014. – №3. – С. 42–48.
87. Жордания К. И., Паяниди Ю. Г., Калиничева Е. В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – №13. – С. 95–102.
88. Жордания К. И., Хохлова С. В. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 51–58.
89. Зыкин Б. И., Буланов М. Н. Опухоли яичников. Допплерография в гинекологии. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000. – С. 107–132.
90. Зыкин Б. И., Медведев М. В. Допплерография в гинекологии // М.: Реальное время, 2000. – С. 69–86.
91. Зыкин Б. И., Проскурякова О. В., Буланов М. Н. Ультразвуковое исследование яичников: клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова и М. В. Медведева. – М.: Видар, 1997. – Т. III. – С. 132–174.
92. Измайлов Р. М. Клиническое значение цветного доплеровского картирования в дифференциальной диагностике новообразований яичников: дис. ... канд. мед. наук. – Сургут, 2000. – 138 с.
93. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 250 с.

94. Капушева Л. М., Пасенюк А. М., Бугеренко А. Е., Атилла С. Опухоли и опухолевидные образования яичников у беременных. Тактика ведения // Советы врачу. Вестник. – 1999. – №4. – С. 95–98.
95. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – №11. – С. 21–32.
96. Кедрова А. Г., Леваков С. А. Онкологические заболевания у беременных. Современная тактика и основные трудности // Клиническая практика. – 2014. – №3. – С. 43–50.
97. Ключаров И. В., Хасанов А. А. Злокачественные опухоли гениталий и беременность: тактика ведения беременности и родов // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – №2. – С. 187–190.
98. Козаченко В. П. Диагностика и лечение рака яичников // Гинекология. – 1999. – №2. – С. 39–42.
99. Козаченко В. П. Пограничные опухоли яичников // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – №3. – С. 106–107.
100. Колосов А. Е. Опухоли яичников и прогноз для больных: руководство для врачей. – Киров, 1996. – 240 с.
101. Кондриков Н. И. Заболевания яичников. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2002. – С. 507–520.
102. Коробейников А. П. Значение альфа₂-микроглобулина фертильности в диагностике и лечении опухолей яичников у женщин постменопаузального возраста: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 106 с.
103. Краснопольский В. И. Беременность и доброкачественные опухоли яичников // В кн. «Акушерство. Национальное руководство» / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. И. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 901–907.
104. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Попов А. А. Лапароскопия в диагностике и лечении кист и доброкачественных опухолей яичников у беременных

- и родильниц // Российский вестник акушеров-гинекологов. – 2002. – №6. – С. 65–66.
105. Кулабухова Е. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике различных форм эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 18 с.
106. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Мынбаев О. А. Оперативная гинекология – хирургические энергии. – М.: Антидор, 2000. – 860 с.
107. Кулаков В. И., Демидов В. Н., Гатаулина Р. Г. и др. Значение применения эхографии перед проведением оперативной лапароскопии // Акушерство и гинекология. – 1996. – №5. – С. 15–19.
108. Кулаков В. И., Селезнева Н. Д., Краснопольский В. И. Оперативная гинекология. – М.: Медицина, 1990. – 464 с.
109. Кушлинский Н. Е., Высоцкий М. М., Дворова Е. К. Доказательная зависимость между уровнями интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста, sFas, FasI и эндостатина у больных с новообразованиями яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2008. – №1–2. – С. 85–89.
110. Леваков С. А. Клинико-томографическая диагностика объемных образований матки и яичников при помощи ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 24 с.
111. Левченко Н. Е., Сидоренко Ю. С. Злокачественные новообразования яичников во время беременности // Онкогинекология. – 2017. – №2. – С. 46–51.
112. Лимарева С. В. Лечение злокачественных опухолей у женщин во время беременности (обзор литературы) // Онкогинекология. – 2017. – №4 (24). – С. 66–78.
113. Липатенкова Ю. И. Возможности клинико-ультразвукового исследования в диагностике и дифференциации опухолей яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 23 с.
114. Липатенкова Ю. И., Демидов В. Н. Значение доплерографического определения внутриопухолевого кровотока в дифференциации опухолей яичника и мезосальпинкса // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1999. – Т. 7. – №2. – С. 138–144.

115. Логутова Л. С., Попов А. А., Петрухин В. А. и др. Метод лечения доброкачественных опухолей яичников у беременных и родильниц // Медицинская технология. – М., 2006. – 16 с.
116. Луценко С. В., Киселев С. М., Фельдман Н. Б., Северин С. Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах. Введение в молекулярную медицину / Под ред. М. А. Пальцева. – М.: Медицина, 2004. – С. 446–495.
117. Люстик А. В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии ранней диагностики рака яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
118. Магницкая Н. А., Соломатина А. А., Клименко П. А., Зарубина М. С. Иммуногистохимические и ультразвуковые характеристики образований яичников у беременных // Вестник РГМУ. – 2011. – №2. – С. 18–21.
119. Мананникова Т. Н. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей яичников при беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 23 с.
120. Манухин И. Б., Акуленко Л. В. Генетически детерминированные опухоли яичников: возможности органосохраняющих операций // Мат. международного конгресса «Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 1998. – С. 263.
121. Манухин И. Б., Высоцкий М. М., Кушлинский Н. Е. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе и хирургическом лечении опухолей яичников. – М.: Династия, 2007. – 208 с.
122. Мартынов С. А., Жордания К. И., Адамян Л. В., Данилов А. Ю. Особенности диагностики и хирургического лечения беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Онкогинекология. – 2014. – №2. – С. 27–32.
123. Медведев М. В., Куница И. М. Цветовое доплеровское картирование в онкогинекологии // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии. – 1994. – №1. – С. 26–34.

124. Молчанов С. В., Коломиец Л. А. Диссеминированный рак яичников: возможности хирургического лечения (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – №5. – С. 54–59.
125. Молчанов О. Е. Цитокиноterapia злокачественных опухолей интерлейкином-2. – СПб.: Ясный свет, 2002. – 38 с.
126. Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Кузнецов В. В. Хирургическое лечение рака яичников // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15. – №4. – С. 153–157.
127. Нейштадт Э. Л., Ожиганова И. Н. Опухоли яичника. – СПб.: Фолиант, 2014. – 350 с.
128. Никогосян С. О., Кузнецов В. В. Современная диагностика рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2013. – №5. – С. 52–56.
129. Новикова Е. Г., Андреева Ю. Ю., Шевчук А. С. Пограничные опухоли яичников // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2013. – №1. – С. 84–92.
130. Новикова Е. Г., Баталова Г. Ю. Пограничные опухоли яичников. – М.; 2007. – 159 с.
131. Новикова Е. Г., Ганцев Ш. Х., Баталова Г. Ю. Алгоритм дифференциальной диагностики в оценке распространенности опухолей яичников // Российский онкологический журнал. – 1996. – №2. – С. 40–43.
132. Новикова Е. Г., Московская Е. Ю. Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2015. – №3. – С. 59–67.
133. Новикова Е. Г., Чисова В. И., Чулкова О. В. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. – М.: Видар, 2000. – 112 с.
134. Ожиганова И. Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15. – №4. – С. 143–152.
135. Озерская И. А., Агеева М. И. Ультразвуковая диагностика опухолей яичников // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – №4. – С. 111–127.
136. Паукер В. Онкологические заболевания и беременность // Онкогинекология. – 2014. – №4. – С. 59–67.

137. Паукер В. Основные принципы химиотерапии: доклад // VI Российско-германский конгресс «Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности». – Калининград, 25–26 апреля 2014 г. – С. 105–114.
138. Петрова Е. Н. Фриновский В. С. Опухоли яичников: руководство по акушерству и гинекологии. – М.: Медгиз, 1962. – С. 187–258.
139. Подзолкова Н. М., Львова А. Г., Зубарев А. Р., Осадчев В. Б. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников: клиническое значение трёхмерной эхографии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8. – №1. – С. 7–16.
140. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд // Фундаментальная онкология. – 2017. – Т. 22. – №10. – С. 4–12.
141. Полякова Ю. В. Информативность трансвагинальной эхографии для выявления объемных образований яичников и патологии эндометрия при ежегодном скрининговом обследовании: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 28 с.
142. Протасова А. Э., Протасов Д. А. Редкие сочетания злокачественных опухолей и беременности // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – №4. – С. 216–227.
143. Протокол РНЦРР С56/10. Лечение рака яичников // ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии». – М., 2010. – 23 с.
144. Романова Е. А. Современные подходы к хирургическому лечению беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 26 с.
145. Савельева Г. М., Соломатина А. А., Степанов К. И. Диагностика и терапия яичниковых образований. Практическая гинекология / Под ред. Кулакова В. И., Прилепской В. Н. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 75–88.
146. Савельева Г. М., Соломатина А. А., Степанов К. И. Значение дополнительных методов исследования в диагностике опухолей и опухолевидных образо-

- ваний яичников // Международный медицинский журнал. – 2001. – №1 – С. 79–87.
147. Селезнева Н. Д., Железнов Б. И. Доброкачественные опухоли яичников. – М., 1964. – 284 с.
148. Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. Опухولةассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. – №2. – С. 110–117.
149. Серов В. Н., Кудрявцева Л. И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. – М.: Триада Х, 2001. – 149 с.
150. Сидоренко Ю. С., Левченко Н. Е. Беременность и гинекологический рак. Точка зрения // Онкогинекология. – 2016. – №1. – С. 62–69.
151. Сидорова И. С., Юдин Л. А., Леваков С. А. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике объемных образований малого таза // Акушерство и гинекология. – 1996. – №1. – С. 9–11.
152. Соломатина А. А., Шабрина О. В., Саргсян Н. С., Ширинова С. А. Значение факторов риска в диагностике яичниковых образований // Вестник РГМУ. – 2007. – №4. – С. 34–41.
153. Солопова А. Е. Магнитно-резонансная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения образований яичников: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017. – 294 с.
154. Солопова А. Е., Сологуб Ю. Н., Солопова А. Г., Макацария А. Д. Герминогенные опухоли яичников – современный взгляд на проблему // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – №2. – С. 4–15.
155. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2016. – с.
156. Степанов К. И. Определение параметров кровотока в диагностике яичниковых образований: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 23 с.

157. Степанова Е. В., Полушкина И. Н., Дбар Ж. Н. Молекулярно-биологические маркеры рака яичников // Российский биотерапевтический журнал. – 2002. – №4. – С. 14–20.
158. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Клиническая трансвагинальная эхография. – М., Медицина, 1994. – 306 с.
159. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Оперативная лапароскопия в гинекологии. – М.: Медицина, 1995. – 176 с.
160. Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Кузнецов И. Н. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы // Доктор.ру (гинекология эндокринология). – 2018. – №2 (146). – С. 6–9.
161. Троиц Е. Б., Шерстнов М. Ю. Эхографически контролируемая тонкоигольная пункция в диагностике и лечении кистозных образований яичников и малого таза // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2008. – Сер. 11 (прилож. к вып. 1). – С. 170–184.
162. Трофименко И. А. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2010. – 25 с.
163. Тюляндин С. А. Герминогенные опухоли яичников // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7. – №1. – С. 52–61.
164. Тюляндин С. А., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников / первичного рака брюшины / рака маточных труб // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4. – Спецвыпуск 2. – С. 123–134.
165. Тюляндин С. А., Кержковская Н. С., Стрельцова О. Н. Герминогенные и гранулезоклеточные опухоли яичников // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – №2. – С. 111–116.
166. Тяпаева А. А., Симонов О. Д., Константинова О. Д. и др. Анализ исходов оперативного лечения доброкачественных новообразований яичников во

- время беременности (по данным гинекологических стационаров г. Оренбурга) // Оренбургский медицинский вестник. – 2006. – Т. IV. – №1 (13). – С. 10–14.
167. Ульянова А. В., Пономарёва Ю. Н., Ашрафян Л. А. Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников // Доктор.ру. Гинекология-Эндокринология. – 2018. – №6 (150). – С. 40–43.
168. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – №4. – С. 192–197.
169. Урманчеева А. Ф., Кутушева Г. Ф. Диагностика и лечение рака яичников. – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2001. – 123 с.
170. Урманчеева А. Ф., Кутушева Г. Ф., Ульрих Е. А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2012. – 43 с.
171. Урманчеева А. Ф., Мешкова И. Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практическая онкология. – 2000. – №4. – С. 7–13.
172. Федорова Е. В., Лиман А. Д. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии. – М.: Видар, 2002. – 104 с.
173. Франк Г. А., Москвина Л. В., Андреева Ю. Ю. Новая классификация опухолей яичника // Архив патологии. – 2015. – №4. – С. 40–50.
174. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб.: Сотис, 1994. – 477 с.
175. Чекалова М. А. Ультразвуковая диагностика рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников: Сборник статей. – М., 2001. – С. 47–57.
176. Чекини Д. А. Факторы прогноза и тактика лечения больных злокачественными герминогенными опухолями яичников: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 139 с.
177. Чекини Д. А., Трякин А. А., Федянин М. Ю., Тюляндин С. А. Злокачественные герминогенные опухоли яичников: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2016. – №2. – С. 39–46.

178. Чердынцева Н. В., Жордания К. И. Иммунологические параллели при беременности и злокачественных новообразованиях // Онкогинекология. – 2013. – №3. – С. 4–14.
179. Чердынцева Н. В., Жордания К. И. Клеточные и молекулярные параллели злокачественного роста и беременности // Онкогинекология. – 2013. – №1. – С. 4–11.
180. Чимитдоржиева Т. Н., Козаченко В. П., Акуленко Л. В. и др. Особенности клинического течения «семейного» рака яичников // АИГ-информ. – 1998. – №1. – С. 25–31.
181. Чуруксаева О. Н. Беременность и рак яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – №3. – С. 23–25.
182. Шабрина О. В., Соломатин Д. В., Братчикова О. В. Факторы риска возникновения яичниковых образований // Вестник РГМУ. – 2008. – №3 (62). – С. 70–71.
183. Шустрова В. С., Скляр С. П. Использование традиционных и новых технологий в диагностике и лечении опухолей и опухолевидных образований яичников // Дальневосточный медицинский журнал. – 2000. – №2. – С. 71–72.
184. Ярошук Т. М., Болгова Л. С. Цитологическая диагностика опухолей яичника // Онкология. – 2013. – Т. 15. – №3. – С. 178–183.
185. Abdel-Hady E.-S., Hemida R. A., Gamal A. et al. Cancer during pregnancy perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy // Arch Gynecol Obstet. – 2012. – Vol. 286. – P. 283–286.
186. Amant F., Vrepeels L., Halaska M. J. et al. Gynecologic cancer complicating pregnancy: an overview // Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 24. – P. 61–79.
187. Amant F., Halaska M. J., Fugamalli M. et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting // International Journal of Gynecological Cancer. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 394–403.

188. Amitai I., Matalon S. T., Shochet G. E. et al. The effect of placental soluble factors and steroid hormones on ovarian cancer phenotype // *Harefuah*. – 2015. – Vol. 154 (8). – P. 485–489.
189. Araujo V. R., Duarte A. B., Bruno J. B. et al. Importance of vascular endothelial growth (VEGF) in ovarian physiology of mammals // *Zygote*. – 2013. – Vol. 21 (3). – P. 295–304.
190. Ardaens Y., Renan C. A. Modern imaging of ovarian cysts // *Contracept Fertil Sex*. – 1993. – Vol. 21 (4). – P. 321–324.
191. Arrive L., Hricak H., Martin M. C. Pelvic endometriosis: MR imaging // *Radiology*. – 1989. – Vol. 171. – P. 687–692.
192. Artini P. G., Ruggiero M., Monteleone P. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in benign and malignant ovarian tumors // *Biomed Pharmacother*. – 2008. – Vol. 62 (6). – P. 373–377.
193. Aslam N., Ong C., Woelfer B. et al. Serum CA125 at 11–14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries // *Br J Obstet Gynecol*. – 2000. Vol. 107. – P. 689–690.
194. Behtash N., Karimi Zarchi M., Modares Gilani M. et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2008. – Vol. 8. – P. 3.
195. Bendtzen K. Cytokines and natural regulators of cytokines // *Immunol Lett*. – 1994. – Vol. 43. – P. 111–123.
196. Biggs W. S., Marks S. T. Diagnosis and Management of Adnexal Masses // *Am Fam Physician*. – 2016. – Vol. 93 (8). – P. 676–681.
197. Bourne T., Campbell S., Steer C. V. Transvaginal color flow imaging A possible new screening technique for ovarian cancer // *BMJ*. – 1989. – Vol. 299. – P. 1367–1370.
198. Bromley B., Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy accuracy of sonographic diagnosis and outcome // *J Ultrasound Med*. – 1997. – Vol. 16. – P. 447–452.

199. Broun D. L., Frates M. C., Laing F. C. et al. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with colorant pulsed Doppler US. // *Radiology*. – 1994. – Vol. 190. – P. 333–336.
200. Buy J. N., Ghossain M. A., Mark A. S. et al. Focal hyperdense areas in endometriomas: a characteristic finding on CT // *AJR Am J Roentgenol*. – 1992. – Vol. 159. – P. 769–771.
201. Calster B. V., Hoorde K. V., Valentin L. et al.; International Ovarian Tumor Analysis group. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours, prospective multicentre diagnostic study // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. g5920.
202. Campbell S. Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2012. – Vol. 40. – P. 245–254.
203. Canis M., Wattiel A., Mage M. G. et al. The role of laparoscopic surgery in gynecologic oncology // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 1994. – Vol. 6. – P. 210–214.
204. Cannistra S. Ovarian cancer // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 351. – P. 2519–2529.
205. Carley M. E., Klingele C. J., Gebhart J. B. et al. Laparoscopy versus laparotomy in the management of benign unilateral adnexal masses // *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. – 2002. – Vol. 9. – P. 321–326.
206. Carter J. An experience with transvaginal sonography in gynecologic tumors surveillance // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2000. – Vol. 40 (4). – P. 438–441.
207. Carter J. R., Lau M., Fowier J. M. et al. Blood flow characteristics of ovarian tumors: implications for ovarian cancer screening // *Am J Obstet Gynecol*. – 1995. – Vol. 172. – №3. – P. 901–907.
208. Carter J. R., Saltzman A., Hartenbach E. et al. Flow characteristic in benign and malignant gynecological tumor using transvaginal color flow Doppler // *Obstet Gynecol*. – 1994. – V. 83. – P. 125–130.
209. Chen M., Cai E., Huang J. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with esophageal cancer: a systematic review and me-

- ta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21 (7). – P. 1126–1134.
210. Chiang G., Levine D. Imaging of adnexal masses in pregnancy // *J Ultrasound Med.* – 2004. – Vol. 23. – P. 805–819.
211. Cohen L. S., Escobar P. F., Scharm C. et al. Tree-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction // *Gynecol Oncol.* – 2001. – Vol. 82. – P. 40–48.
212. Colombo N., Peiretti M., Parma G. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow up // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – Suppl. 5. – P. 23–30.
213. Damarey B., Farine M., Vinatier D. et al. Mature and immature ovarian teratomas: US, CT and MR imaging features // *J Radiol.* – 2010. – Vol. 91 (1). – P. 27–36.
214. De Haan J., Verheecke M., Amant F. Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2015. – Vol. 7 (1). P. 25–31.
215. De Priest P. D., De Simone C. P. Ultrasound screening for early detection of ovarian cancer // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 194–199.
216. Dobashi M., Isonishi S., Morikawa A. et al. Ovarian cancer complicated by pregnancy: Analysis of 10 cases // *Oncol Lett.* – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 577–580.
217. Fauvet R., Brzakowski M., Morice P. et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23 (6). – P. 1481–1487.
218. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 246–266.
219. Fukuda T., Ikeuchi M., Hashimoto H. et al. Computed Tomography of Ovarian Masses // *J Comput Assist Tomogr.* – 1986. – Vol. 10 (6). – P. 990–996.
220. Gerdes J., Lemke H., Baisch H. et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 // *J Immunol.* – 1984. – Vol. 133. – P. 1710–1715.

221. Giuntoli R. L., Vang R. S., Bristow R. E. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy // *Clin Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 492–505.
222. Glanc P., Salem S., Farene D. Adnexal masses in the pregnant patient a diagnostic and management challenge // *Ultrasound G.* – 2008. – Vol. 24. – P. 225–240.
223. Goldstein S., Timor-Tritsch I. *Ultrasound in Gynecology* // Churchill Livingstone Inc. – 1995. – 336 p.
224. Granberg S., Wikland M. A comparison between ultrasound end abdominal examination for detection of engaged ovaries in a group of women at risk for ovarian carcinoma // *J Ultrasund Med.* – 1988. – Vol. 7. – P. 59–64.
225. Granberg S., Wikland M. Endovaginal ultrasound in the diagnosis of unilocular ovarian cysts in postmenopausal women // *Ultrasound Q.* – 1992. – Vol. 10. – P. 1–13.
226. Granberg S., Wikland M., Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation // *Gynecol Oncol.* – 1989. – Vol. 35. – P. 139–144.
227. Gziri M. M., Debieve F., De Catte L. et al. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – Vol. 91 (12). – P. 1465–1468.
228. Han S. N., Lotgerink A., Gziri M. M. et al. Physiologic variations of serum tumor markers in gynaecological malignancies during pregnancy: a systematic review // *BMC Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 86.
229. Han S. N., Verheecke M., Vanderbroucke T. et al. Management of gynaecological cancer during pregnancy // *Curr Oncol Rep.* – 2014. – Vol. 16. – P. 415.
230. Hand D. J., Henley W. E. Statistical classification methods in consumer credit // *J Royal Statistic Soc.* – 1997. – Series A.
231. Hasson J., Tsafrir Z., Azem F. et al. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 202 (6). – P. 536.e1–536.e6.
232. Hata K., Collins W. Color Doppler imaging and ovarian tumor angiogenesis: the Janus approach // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 9. – P. 297–300.

233. Hata K., Hata T., Kitao M. Intratumoral peak systolic velocity as a new possible predictor for detection of adnexal malignancy // *Am J Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 1496–1500.
234. Hata K., Hata T., Maruyama R., Hirai M. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 9. – P. 101–104.
235. Hermans R. H., Fischer D. C., van der Putten H. W. et al. Adnexal masses in pregnancy // *Oncologic.* – 2003. – Vol. 26. – P. 167–172.
236. Herr J. C., Heidger P. M., Scott J. R. et al. Decidual cells in the human ovary at term. I. Incidence, gross anatomy and ultrastructural features of merocrine secretion // *Am J Anat.* – 1978. – Vol. 152 (1). – P. 7–27.
237. Hohn A. K., Einenkel J., Wittekind C. et al. New FIGO classification of ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer // *Pathologie.* – 2014. – Vol. 35. – №4. – P. 322–326.
238. Hoover K., Jenkins T. R. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 205 (2). – P. 97–102.
239. Hoskins W. J., Perez C. A., Young R. C. Principle and practice of gynecologic oncology // 3rd ed.: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 463–485.
240. Hosmer D., Lemeshow S. Applied logistic regression (Text) // New York: John Wiley and Sons. – 3rd ed. – 2013. – 528 p.
241. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100 (8). – P. 1315–1319.
242. Hurteau J. A., Williams S. J. Ovarian germ cell tumors // In Rubin S. C., Sutton G. P. *Ovarian Cancer*, 2 ed. – Philadelphia Lippincott Williams. – Wilkins. – 2001. – P. 373–382.
243. Hyder S. M., Stancel G. M. Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones // *Histol Histopathol.* – 2000. – Vol. 15 (1). – P. 325–334.

244. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer // *BJOG*. – 1990. – Vol. 97 (10). – P. 922–929.
245. Jain K. A., Fredman D. L., Pettinger T. W. et al. Adnexal masses: comparison of specificity of endovaginal US and pelvic MR imaging // *Radiology*. – 1993. – Vol. 186. – P. 697–704.
246. Kadivar M., Karamvandi M. Fine needle aspiration cytology of ovarian lesions: is it reliable? // *Asia–Pacific J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 4. – P. 143–148.
247. Kaijser J., Bourne T., Valentin L. et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 41. – №1. – P. 9–20.
248. Kaijser J., Sayasneh A., Van Hoorde K. et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod Update*. – 2014. – Vol. 20. – P. 449–462.
249. Kainz C., Prayer L., Gitsch G. et al. The diagnostic value of magnetic resonance imaging for the detection of tumor recurrence in patients with carcinoma of the ovaries // *J Am Coll Surg*. – 1994. – Vol. 178 (3). – P. 239–244.
250. Kim H., Ju W. et al. The efficacy of systemic lymphadenectomy for overall survival in epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis by KOGYMAG // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27. – E16509.
251. Kobayashi F., Sagawa N., Nakamura K. et al. Mechanism and clinical significance of elevated CA 125 levels in the sera of pregnant women // *Am J Obstet Gynecol*. – 1989. – Vol. 160. – P. 563–566.
252. Kurjak A. Transvaginal color Doppler is reliable in detecting ovarian malignancy // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 1996. – Vol. 8. – Suppl. 1. – P. 20.
253. Kurjak A., Jukic S., Kupesic S., Babic D. A combined Doppler and morphopathological study of ovarian tumors // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 1997. – Vol. 71 (2). – P. 147–150.

254. Kurjak A., Kupesic S. Color Doppler imaging for the detection of ovarian malignancy is reliable // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1996. – Vol. 7. – №5. – P. 380–383.
255. Kurjak A., Kupesic S. Transvaginal color Doppler and pelvic tumor vascularity: lessons learned and feature challenges // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 145–159.
256. Kurjak A., Kupesic S. Ultrasound assessment of ovarian endometriosis. Doppler Ultrasound and Infertility // *The Parthenon Publ Gr NY.* – 1999. – P. 82–83.
257. Kurjak A., Kupesic S., Goldensberg M. Prelaparoscopic evaluation of adnexal masses by transvaginal color and pulsed Doppler // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1996. – Vol. 8. – Suppl. 1. – P. 191.
258. Kurman R. J. WHO classification of tumours of female reproductive organs. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. – 307 p.
259. Kwon Y. S., Mok J. E., Lim K. T. et al. Ovarian cancer during Pregnancy, Clinical and Pregnancy Outcome // *J Korean Med Sci.* – 2010. – Vol. 25 (2). – P. 230–234.
260. Ledermann J. A., Raja F. A., Fotopoulou C. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – Suppl. 6. – P. vi24–32.
261. Ledermann J. A., Raja F. A., Fotopoulou C. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29. – Suppl. 4. – P. iv259.
262. Lee M. J., Munk P. L., Poon P. Y., Hassell P. Ovarian cancer: computed tomography findings // *Can Assoc Radiol J.* – 1994. – Vol. 45 (3). – P. 185–192.
263. Lee V., Nair S., Being N., Yap L. K. The laparoscopic managements of adnexal masses in the department of reproductive medicine in Randang Kerdau // *Gen Endoscopy.* – 1997. – Vol. 6. – №1. – P. 63-83.
264. Leiserowitz G. S. Managing ovarian masses during pregnancy // *Obstet Gynecol Surv.* – 2006. – Vol. 61. – P. 463–470.
265. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis // *Am J Pathol.* – 2010. – Vol. 177. – P. 1053–1064.

266. Lerner J. P., Timor-Tritsch I. E., Federman A., Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system // *Am J Obstet Gynecol.* – 1994. – Vol. 170. – P. 81–85.
267. Lindgren P. R., Cajander S., Backstrom T. et al. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors // *Mol Cell Endocrinol.* – 2004. – Vol. 221. – P. 97–104.
268. Lu W., Chen H., Yel F. et al. VEGF induces phosphorylation of STAT3 through binding VEGFR2 in ovarian carcinoma cells in vitro // *Eur J Gynecol Oncol.* – 2006. – Vol. 27 (4). – P. 363–369.
269. Machado F., Vegas C., Leon J. et al. Ovarian cancer pregnancy analysis of 15 cases // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 105. – P. 446–450.
270. Marret H., Lhomme C., Lecuru F. et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2010. – Vol. 149. – P. 18–21.
271. Mascaretti G., Carta G., Renzi E. et al. Transvaginal ultrasonography and nuclear magnetic resonance. Comparison of techniques in the evaluation of ovarian lesions // *Minerva Ginecol.* – 1994. – Vol. 46 (11). – P. 591–595.
272. Medeiros L. R., Stein A. T., Fachel J. et al. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumours // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Vol. 20. – CD004751.
273. Medl M., Peters-Engl C., Stiskal M. et al. The value of magnetic resonance tomography in ovarian tumors. Results of a prospective study // *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* – 1994. – Vol. 34 (2). – P. 130–131.
274. Moore R. G., McMeekin D. S., Broun A. K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol Oncol.* – 2009. – Vol. 112. – P. 40–46.
275. Moore R., Smith W. G. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnant women // *J Reprod Med.* – 1999. – Vol. 97. – P. 100.

276. Moran B. J., Yano H., Al Z. N., Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8 (6). – P. 536–544.
277. Morgan R. J., Armstrong D. K., Alvarez R. D. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2016. – Vol. 14. – P. 1134–1163.
278. Morice P., Uzan C., Verschraegen C. et al. Gynaecological cancer in pregnancy // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 558–569.
279. Netters F. J., van Oven M. W., van Loon A. J., Hoogenberg K. Struma ovarii during pregnancy [Article in Dutch] // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2008. – Vol. 152 (23). – P. 1335–1338.
280. Norwitz E. R. Management of pregnant women undergoing nonobstetric surgery [Электронный ресурс] // *Up To Date.* – Дата обновления: 08.02.2011. Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-pregnantwomen-undergoing-nonobstetric-surgery> (дата обращения: 10.05.2011).
281. Pentheroudakis G. Cancer and pregnancy // *Ann Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – Suppl. 5. – P. 38–39.
282. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore // *Eur J Cancer.* – 2006. – Vol. 42 (2). – P. 126–140.
283. Pitynski K., Basta A., Szczudrawa A., Oplawski M. Ovarian tumors in pregnancy in the material of the Department of Gynecology and Oncology Collegium Medicum of Jagiellonian University in Cracow // *Ginecol Pol.* – 2002. – Vol. 73. – P. 371–375.
284. Platt L. D., Santulli T. Jr., Carlson D. E. et al. Three-dimensional ultrasonography in obstetrics and gynecology: preliminary experience // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 178 (6). – P. 1199–1206.
285. Poder L., Coakley F. V., Rabban J. T. et al. Decidualized endometrioma during pregnancy: recognizing an imaging mimic of ovarian malignancy // *J Comput Assist Tomogr.* – 2008. – Vol. 32 (4). – P. 555–558.

286. Rakic S., Nikolic B., Dragojevic-Dikic S. Ovarian neoplasm and pregnancy // *Int J Gynecol Cancer*. – 2005. – Vol. 15. – P. 1120–1123.
287. Robboy S. J., Shaco-Levy R, Peng R. Y. et al. Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases including 27 with extraovarian spread // *Int J Gynecol Pathol*. – 2009. – Vol. 28 (5). – P. 405–422.
288. Runowicz C. D. Management of ovarian cancer in pregnant women [Электронный ресурс] // *Up To Date*. – Дата обновления 26.11.2012. – Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-ovarian-cancer-in-pregnant-women> (дата обращения 24.01.2013).
289. Salem S., White L. M., Lai J. Doppler sonography of adnexal mass: the predictive value of pulsatility index in benign and malignant disease // *Am J Roentgenol*. – 1994. – Vol. 163 (5). – P. 1147–1150.
290. Sammour R. N., Leibovitz Z., Shapiro I. et al. Decidualization of ovarian endometriosis during pregnancy mimicking malignancy // *J Ultrasound Med*. – 2005. – Vol. 24 (9). – P. 1289–1294.
291. Sassone A. M., Timor-Tritsch I. E., Artner A. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease. Evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy // *Obstet Gynecol*. – 1991. – Vol. 78. – P. 70–76.
292. Schmeler K. M., Mayo-Smith W. W., Peipert J. F. et al. Adnexal masses in pregnancy surgery compared with observation // *Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol. 105. – P. 1098–1103.
293. Schneider V., Barnes L. A. Ectopic decidual reaction of the uterine cervix: frequency and cytologic presentation // *Acta Cytol*. – 1981. – Vol. 25 (6). – P. 616–622.
294. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics 2016 // *CA Cancer J Clin*. – 2016. – Vol. 66. – P. 7–30.
295. Sifakis S., Panayiotides I. G., Angelakis E. et al. Benign struma ovarii complicating pregnancy: a case report and review of the literature // *Arch Gynecol Obstet*. – 2003. – Vol. 269 (1). – P. 72–73.

296. Sood T., Handa U., Mohan H., Goel P. Evaluation of aspiration cytology of ovarian masses with histopathological correlation // *Cytopathology*. – 2010. – Vol. 21. – P. 176–185.
297. Soumit D., Saikat D., Snehamay C. et al. Preoperative Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology of Ovarian Lesions – Is It a Rapid and Effective Diagnostic Modality? // *J Clin Diagn Res*. – 2016. – Vol. 10. – P. EC16–EC19.
298. Spencer J. A. A multidisciplinary approach to ovarian cancer at diagnosis // *Br J Radiol*. – 2005. – Vol. 78. – P. S94–S102.
299. Stein S. M., Laifer-Narin S., Johnson M. B. et al. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray-scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography // *Am J Roentgenol*. – 1995. – Vol. 164. – P. 381–386.
300. Sundgren P. C., Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? // *J Magn Reson Imaging*. – 2011. – Vol. 34 (4). – P. 750–757.
301. Suster S., Moran C. A. Deciduositis of the appendix // *Am J Gastroenterol*. – 1990. – Vol. 85 (7). – P. 841–845.
302. Tailor A., Jurcovic D., Bourne T. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using an artificial neural network // *Br J Obstet Gynecol*. – 1999. – Vol. 106. – P. 21–30.
303. Tailor A., Jurcovic D., Bourne T. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 1997. – Vol. 10. – P. 41–47.
304. Tailor A., Jurcovic D., Bourne T. et al. A comparison of intratumoral indices of blood flow velocity and impedance for the diagnosis of ovarian cancer // *Ultrasound Med Biol*. – 1996. – Vol. 22. – P. 837–843.
305. Takeuchi M., Matsuzaki K., Nishitani H. Magnetic resonance manifestations of decidualized endometriomas during pregnancy // *J Comput Assist Tomogr*. – 2008. – Vol. 32 (3). – P. 353–355.

306. Taylor A., Jurkovic D., Bourne T. H. et al. Comparison of blood flow indices for diagnosis of ovarian cancer using color Doppler imaging and color Doppler energy // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 6. – Suppl. 2. – P. 16.
307. Taylor K. J., Schwartz P. E. Screening for early ovarian cancer // *Radiology.* – 1994. – Vol. 192 (1). – P. 1–10.
308. Telischak N. A., Yeh B. M., Joe B. N. et al. MRI of Adnexal Masses in Pregnancy // *AJR Am J Roentgenol.* – 2008. – Vol. 191 (2). – P. 364–370.
309. Tempany C. M. C., Zou K. H., Silverman S. G. et al. Staging of advanced ovarian cancer comparison of imaging modalities: report from the radiological diagnostic oncology group // *Radiology.* – 2000. – Vol. 215. – P. 761–767.
310. Timmerman D., Bourne T., Taylor A. A comparison of methods of the pre-operative discrimination between benign and malignant adnexal masses. The development of a new logistic regression model // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 181. – P. 57–65.
311. Timmerman D., Schwarzler P., Collins W. P. et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 11–16.
312. Timmerman D., Van Calster B., Testa A. C. et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 226–234.
313. Timmerman D., Verrelst H., Bourne T. Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 17–25.
314. Timor-Tritsch I. E., Lerner J. P., Monteagudo A. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and morphologic scoring system // *Am J Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 909–913.
315. Trimbos J. B., Bolis G. Guidelines for surgical staging of ovarian cancer // *Obstet Gynaecol Surv.* – 1994. – Vol. 49. – P. 814–820.

316. Ueda M., Ueki M. Ovarian tumors associated with pregnancy // *Int J Gynaecol Obstet.* – 1996. – Vol. 55. – P. 59–65.
317. Usui R., Minakami H., Kosuge S. et al. A retrospective survey of clinical, pathologic, and prognostic features of adnexal masses operated on during pregnancy // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2000. – Vol. 26. – №2. – P.89–93.
318. Valentin L., Ameye L., Franchi D. et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 41. – №1. – P. 80–89.
319. Valentin L., Hagen B., Tingulstad S., Eik-Nes S. Comparison of pattern recognition and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses. A prospective cross validation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 18. – P. 357–365.
320. Valentin L., Jurkovic D., Van Calster B. et al. Adding a single CA-125 measurement to ultrasound performed by an experienced examiner does not improve pre-operative discrimination between benign and malignant adnexal masses. A prospective international multicenter study of 809 patients // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 345–354.
321. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E. et al. HE 4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm // *Br J Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 863–870.
322. Van Holsbeke C., Van Calster B., Testa A. et al. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results from the International Ovarian Tumor Analysis Study // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P. 684–691.
323. Vergote I., De Brabanter J., Fyles A. et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive ovarian carcinoma // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 176–182.

324. Wainer Z., Thaler I., Beck D. et al. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging // *Obstet Gynecol.* – 1992. – Vol. 79. – P. 159–162.
325. Wheeler T. C., Fleischer A. C. Complex adnexal mass in pregnancy: predictive value of color Doppler sonography // *J Ultrasound Med.* – 1997. – Vol. 16. – P. 425–428.
326. Whitecar M. P., Turner S., Higby M. K. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 181. – P. 19–24.
327. Yen C. F., Lin S. L., Murk W. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 1895–1902.
328. Zagouri F., Dimitrakakis C., Marinopoulos S. et al. Cancer in pregnancy disentangling treatment modalities // *ESMO Open.* – 2016. – Vol. 1 (3). – P. e000016.
329. Zanetta G., Mariani E., Lissoni A. et al. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy // *BJOG.* – 2003. – Vol. 110. – P. 578–583.
330. Zanotti K. S., Belinson J. L., Kennedy A. W. Treatment of gynecologic cancer in pregnancy // *Semin Oncol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 686–698.
331. Zhao X. Y., Huang H. F., Lian L. J., Lang J. H. Ovarian cancer in pregnancy a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of literature // *Int J Gynecol Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 8–15.
332. Zhou A. G., Levinson K. L., Rosenthal D. L., VandenBussche C. J. Performance of ovarian cyst fluid fine – needle aspiration cytology // *Cancer Cytopathol.* – 2018. – Vol. 126 (2). – P. 112–121.