

На правах рукописи

Егунова Мария Алексеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХАРАКТЕРА
ОБЪЁМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Куценко Ирина Георгиевна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Макаренко Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой оперативной гинекологии ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Виллерт Алиса Борисовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии НИИ онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится « » _____ 2019 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д.208.096.03 при федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <https://www.ssmu.ru/ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Мустафина Лилия Рамильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. У 7,8 % пациенток репродуктивного возраста и у 2,5–18 % больных в постменопаузе выявляют объёмные образования яичников (ООЯ) [Kuivasaari-Pirinen P. et al., 2011]. Если у молодых женщин выявленные образования в яичниках являются доброкачественными в 87 % случаев, то в постменопаузе этот показатель составляет только 55 % [Katz V.L. et al., 2012].

По данным российских авторов, 70 % больных со злокачественными опухолями яичников (ЗОЯ) I стадии и 40 % со II стадией заболевания поступают в гинекологические стационары общего профиля, где частота впервые выявленного рака яичников (РЯ) составляет 1–3 % [Гаспаров А.С. с соавт., 2013]. По данным зарубежных авторов, при гистологическом исследовании удаленного материала у больных, оперированных по поводу доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ), в 0,9–4,2 % случаев обнаруживается злокачественное образование [Abduljabbar H.S. et al., 2015].

Бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях и отсутствие высокоинформативных методов, позволяющих достоверно определить вероятность наличия ЗОЯ на этапе предоперационного обследования, являются причинами поздней выявляемости и низкой выживаемости больных РЯ. Оценка клинической ситуации гинекологами и онкологами зачастую проводится по-разному: органосохраняющие операции гинекологов в ряде случаев идут вразрез с радикальной тактикой онкологов [Гаспаров А.С. с соавт., 2013]. Было показано, что выживаемость пациенток выше, и прогноз лучше, когда лечение проводится онкогинекологами в специализированных центрах [Paulsen T. et al., 2006; Moore R.G. et al., 2010]. В настоящее время не существует единого стандарта оценки риска малигнизации при обследовании женщин с ООЯ.

В структуру ООЯ входят и эндометриодные кисты, которые диагностируют у 17–44 % пациенток с наружным генитальным эндометриозом [Alborzi S. et al., 2014; Филиппова Е.С. с соавт., 2017]. Уровень опухолевого маркера (ОМ) СА-125, наиболее часто применяемого при обследовании пациенток с ООЯ, повышается в крови женщин с распространенными формами эндометриоза в 20–50 % случаев, что

ограничивает его использование в целях разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со ЗОЯ на этапе предоперационного обследования [Anton C. et al., 2012; Nikolova T. et al., 2017].

В настоящее время при обследовании пациенток с ООЯ на амбулаторном этапе в дополнение к определению уровня ОМ СА-125 в сыворотке крови применяют анализ концентрации HE-4 [Адамян Л.В. и др., 2018]. HE-4 является продуктом гена WFDC2 (WAP four-disulfide core domain protein 2) [Havrilesky L.J. et al., 2008]. Корреляции между повышенным уровнем HE-4 и высокой экспрессией гена WFDC2 выявлено не было, несмотря на то, что оба показателя независимо коррелируют с неблагоприятным прогнозом при ЗОЯ [Gąsiorowska E. et al., 2015]. Данные исследований о влиянии полиморфизма гена WFDC2 на уровень HE-4 в сыворотке крови, а также на развитие ДОЯ и ЗОЯ, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

В последние несколько десятилетий большое внимание уделяется созданию комплексных диагностических панелей для оценки риска малигнизации ООЯ (Risk of Malignancy Index – RMI, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – ROMA, Copenhagen Index – CPH-I), учитывающих уровни ОМ, данные ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ) и менопаузальный статус или возраст пациенток [Jacobs I. et al., 1990; Tingulstad S. et al., 1996; Moore R.G. et al., 2009; Karlsen M.A. et al., 2015]. Использование комплексных прогностических индексов и алгоритмов позволяет формировать группы риска по РЯ и оптимизировать тактику ведения пациенток с ООЯ, направляя больных в стационары соответствующего профиля [Гаспаров А.С. с соавт., 2013; Никогосян С.О., Кузнецов В.В., 2013; Маршутина Н.В. с соавт., 2016; Ульянова А.В. с соавт., 2018].

Поиск метода, который обладал бы высокой информативностью в прогнозировании характера ООЯ, продолжается до сих пор.

Степень разработанности проблемы. Индекс малигнизации RMI был разработан I. Jacobs в 1990 г. для количественной оценки риска злокачественности ООЯ на основании балльной оценки данных УЗИ ОМТ с учетом уровня СА-125 и менопаузального статуса пациентки. В 1996 г. индекс был усовершенствован

S. Tingulstad путем изменения количества баллов, которые присваиваются по каждому параметру, входящему в формулу расчёта RMI. В 1991 г. С. Kirchhoff был выделен ОМ HE-4, одобренный и рекомендованный к применению в клинической практике FDA в 2008 г. R.G. Moore (2009) был предложен комбинированный алгоритм оценки вероятности наличия ЗОЯ на основе значений СА-125, HE-4 и менопаузального статуса – ROMA, проведено сравнение ROMA с RMI, изучена экспрессия гена, кодирующего HE-4 (WFDC2), в тканях нормальных яичников и маточных труб, а также в эпителиальных ЗОЯ. В 2015 г. в Дании было проведено исследование с целью разработки альтернативного ROMA метода, основанного на сывороточных концентрациях СА-125 и HE-4 и возрасте пациенток, результатом которого стал индекс Копенгагена (CPH-I) [Karlsen M.A. et al., 2015].

В России проблеме прогнозирования характера ООЯ с применением комплексных индексов и алгоритмов посвящены исследования А.С. Гаспарова (2013), С.О. Никогосян, В.В. Кузнецова (2017), Л.А. Ашрафяна и коллег (2018). Роль ОМ в диагностике злокачественных новообразований женских половых органов активно изучается Н.С. Сергеевой и Н.В. Маршутинной (2016). В ходе исследования Е.А. Борисовой, М.Н. Буланова, Т.А. Макаренко и коллег (2017) была разработана компьютерная система «Risk Ovarian Cancer v.2.2», которая позволяет определять вероятность наличия ЗОЯ на основании параметров, которые являются важными по результатам анализа нейронной сети (возраст и длительность постменопаузы, индекс массы тела, количество родов в анамнезе, концентрация креатинина и глюкозы в крови, число баллов при УЗИ, концентрация ОМ СА-125 и HE-4, результат ROMA).

Несмотря на значительный арсенал методов, применяющихся для прогнозирования характера ООЯ, сведения об их эффективности противоречивы.

Цель исследования: определить наиболее эффективные методы прогнозирования характера объёмных образований яичников на этапе предоперационного обследования.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявления и морфологию объёмных образований яичников среди пациенток стационаров негинекологического профиля на основании ретроспективного анализа протоколов патологоанатомического исследования.

2. Провести сравнительный анализ информативности современных методов прогнозирования характера объёмных образований яичников, сочетающих данные иммунологических и лучевых методов исследования (RMI, ROMA, CPH-I).

3. Разработать новый метод прогнозирования характера объёмных образований яичников.

4. Определить прогностический метод, наиболее эффективный для разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со злокачественными опухолями яичников.

5. Выявить ассоциации полиморфных вариантов гена WFDC2 с развитием доброкачественных и злокачественных объёмных образований яичников.

Научная новизна. В рамках исследования проведено комплексное изучение и дана сравнительная оценка диагностической ценности методов, применяющихся в настоящее время для определения вероятности малигнизации при обследовании пациенток с ООЯ на этапе предоперационного обследования.

Оценена эффективность индекса Копенгагена как предиктора наличия злокачественного процесса на российской популяции больных с ООЯ.

На основании результатов проведенного исследования разработан «модифицированный» индекс малигнизации, продемонстрировавший высокие показатели чувствительности и специфичности. Таким образом, в ходе выполнения диссертационной работы получен результат интеллектуальной деятельности, способный к правовой охране, подана заявка на выдачу патента на изобретение (№ 2018116904 от 08.05.18).

Показана высокая специфичность «модифицированного» индекса малигнизации и индекса Копенгагена в формировании групп риска по РЯ среди пациенток с ложноположительными результатами определения уровня СА-125 и подозрением на эндометриодные кисты яичников.

Впервые изучена ассоциация полиморфных вариантов гена WFDC2 с развитием ООЯ и уровнем HE-4 в сыворотке крови.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Среди существующих методов, позволяющих прогнозировать характер ООЯ на этапе

предоперационного обследования, индекс малигнизации RMI показал наибольшую эффективность.

Разработанный в ходе исследования «модифицированный» индекс малигнизации яичников показал более высокую значимость в сравнении с имеющимися в настоящее время прогностическими методами и рекомендуется для внедрения в широкую клиническую практику в качестве критерия формирования групп риска по РЯ, что позволит оптимизировать тактику ведения больных.

Выявленные в ходе исследования ассоциации полиморфных вариантов (rs2239533 и rs2072956) гена, кодирующего OM HE-4, с развитием ООЯ, могут послужить основой для дальнейших, более масштабных исследований, посвященных полиморфизму гена WFDC2. При подтверждении полученных данных на расширенной выборке пациенток, существует вероятность формирования групп риска по развитию ЗОЯ путем определения полиморфных вариантов гена WFDC2 еще до этапа обнаружения ООЯ.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели и решения задач проведено комбинированное (ретроспективное и проспективное) исследование. На этапе ретроспективного исследования были изучены протоколы патологоанатомических вскрытий пациенток, умерших в стационарах негинекологического профиля, для определения частоты выявления доброкачественных и злокачественных ООЯ. На этапе проспективного исследования проанализированы показатели диагностической значимости OM и комплексных методов, применяющихся для прогнозирования характера ООЯ на этапе предоперационного обследования. Кроме того, у пациенток с ООЯ и у группы здоровых женщин определены генотипы по полиморфным вариантам rs2239533 и rs2072956 гена WFDC2, кодирующего OM HE-4, изучены связи генотипов с развитием и характером ООЯ, уровнем HE-4 в сыворотке крови. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программы SPSS (Version20).

Степень достоверности. Подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, соответствующими поставленным в работе целям и задачам. Обработка информации выполнена с

использованием современных методов статистического анализа. Сформулированные в диссертации научные положения и выводы подкреплены фактическими данными.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. По данным анализа протоколов аутопсий пациенток с объёмными образованиями яичников, смерть которых наступила в стационарах негинекологического профиля, у каждой шестой женщины в постменопаузе образование в яичнике являлось злокачественным.

2. Индекс малигнизации RMI продемонстрировал наибольшую эффективность в прогнозировании характера объёмных образований яичников.

3. Замена СА-125 на более специфичный опухолевый маркер HE-4 в формуле расчета RMI повышает точность прогноза характера объёмных образований яичников.

4. «Модифицированный» индекс малигнизации и индекс Копенгагена наиболее эффективны в целях разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со злокачественными опухолями яичников.

Внедрение и апробация работы. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России по теме «Онкогинекология».

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на XVIII и XIX межрегиональных научно-практических конференциях «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» в рамках дискуссионного клуба молодых ученых (Томск, 2015–2016); XX и XXI межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2017–2018); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной композицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018); XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» в рамках конкурса молодых ученых на английском языке (Кемерово, 2018); 25-th Annual Scientific Meeting of Middle East Fertility Society (Beirut, Lebanon 2018); II и III

Национальных научно-образовательных конгрессах «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2018–2019).

Личный вклад автора в работу. Анализ данных литературы по теме диссертации, планирование исследования, формулировка цели, задач исследования проводились лично автором. Проведена работа по анализу протоколов аутопсий на этапе ретроспективного исследования, осуществлен набор пациенток для группы проспективного исследования, анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных, выделение ДНК из цельной крови и проведение ПЦР «в реальном времени» для детекции полиморфизмов гена WFDC2. Создание электронных баз данных, статистическая обработка материала, оформление публикаций и написание диссертационной работы выполнены лично автором.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных Президиумом ВАК для опубликования результатов диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 15 рисунков. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 197 источников (69 на русском языке и 128 на английском языке) и приложений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе кафедр акушерства и гинекологии, медицинской генетики и патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России совместно с ОГАУЗ «ГООД». На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (в настоящее время – ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) № 4336 от 30.11.2015 г.

Дизайн исследования: комбинированное (ретроспективное и проспективное).

Материалами исследования явились:

1. Протоколы вскрытия 2177 трупов женщин, смерть которых наступила в клиниках СибГМУ негинекологического профиля в период с 1976 по 2016 гг.

2. Клинические данные, образцы крови и результаты гистологического исследования операционного материала 124 пациенток, направленных на хирургическое лечение по поводу ООЯ (основная группа исследования).

3. Образцы крови 40 женщин без патологии органов малого таза по данным гинекологического осмотра и УЗИ ОМТ (контрольная группа для молекулярно-генетического исследования).

Критериями включения в основную группу исследования являлись: 1) наличие ООЯ; 2) наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу исследования: 1) отсутствие патологических изменений и объёмных образований в проекции матки и маточных придатков по данным УЗИ ОМТ; 2) наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) наличие в анамнезе злокачественных новообразований любых других локализаций; 2) наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза; 3) беременность; 4) отказ от участия или отсутствие информированного согласия; 5) состояние пациента, которое, по мнению врача, может угрожать его безопасности при выполнении любой процедуры, предусмотренной в рамках исследования.

На этапе **ретроспективного исследования** был проведен анализ 2177 протоколов аутопсий женщин, умерших в клиниках СибГМУ в период с 1976 по 2016 гг.

На этапе **проспективного исследования** пациенткам, поступившим на хирургическое лечение по поводу ООЯ, проводилось:

1. Обследование согласно стандарту при ООЯ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).

2. Определение уровня HE-4 в сыворотке крови (ARCHИТЕСТ, Abbott).

3. Расчёт RMI: $RMI = A \times B \times C$, где A – менопаузальный статус пациентки: пременопаузальный период (до наступления менопаузы) – 1 балл; постменопауза – 4

балла. В – наличие ультразвуковых признаков, таких как: многокамерное образование, солидное образование, двустороннее поражение, наличие асцита, наличие метастазов. При отсутствии ультразвуковых особенностей / наличии одного из вышеописанных признаков присваивался 1 балл; при определении более одного признака – 4 балла. С – концентрация СА-125.

4. Расчёт СРН-I: $СРН-I = -14,0647 + 1,0649 \times \log_2 (HE4) + 0,6050 \times \log_2 (CA125) + 0,2672 \times \text{возраст} / 10$, где \log – логарифм.

5. Расчёт ROMA: $ROMA (\%) = \exp (ПИ) / [1 + \exp (ПИ)] \times 100$.

Для женщин пременопаузального периода прогностический индекс (ПИ) рассчитывался по формуле: $ПИ = -12,0 + 2,38 \times \ln(HE-4) + 0,0626 \times \ln(CA-125)$. Для женщин постменопаузального периода ПИ рассчитывался по формуле: $ПИ = -8,09 + 1,04 \times \ln(HE-4) + 0,732 \times \ln(CA-125)$, где \ln – натуральный логарифм, \exp – экспонента.

6. Анализ результатов гистологического исследования операционного материала.

В рамках **молекулярно-генетического исследования** проводилась детекция полиморфных вариантов rs2239533 и rs2072956 гена WFDC2. Выделение ДНК из цельной крови выполнялось по стандартной методике [Маниатис Т., 1994]. Амплификация проводилась в автоматическом термоциклере Real-time CFX Connect (Bio-Rad) по программе для проведения ПЦР в «реальном времени» согласно инструкции производителя праймеров. Дизайн и синтез праймеров осуществлялся компанией «ДНК-синтез» (г. Москва).

Статистические методы

С целью статистической обработки материалов исследования были сформированы базы данных в формате таблиц SPSS (Version20).

Проверка данных на подчинение нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальный закон распределения, использовалось среднее \pm стандартное (среднеквадратичное) отклонение ($M \pm \sigma$). Описание данных, не имеющих нормальный закон распределения, проводилось с помощью медианы и квартилей ($Me [Q25; Q75]$). Для анализа и сравнения данных, не имеющих нормальное распределение, на выборке с тремя и более группами

исследования, применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H); для выявления межгрупповых различий (сравнение двух выборок) – непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для анализа дихотомических качественных независимых данных использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). При проведении молекулярно-генетического анализа проверку соответствия наблюдаемых частот генотипов исследуемых полиморфных вариантов гена ожидаемым их частотам при соответствии равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Об ассоциации разных генотипов с наличием ООЯ и уровнем HE-4 в сыворотке крови судили по величине отношения шансов (OR) с расчетом 95 % доверительного интервала (CI). При OR менее 1 судили об отрицательной связи между признаками, при OR более 1 – о положительной их связи. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Прогностическая значимость исследуемых методов оценивалась с применением показателей чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ретроспективного исследования

С целью оценки частоты выявления доброкачественных и злокачественных процессов у женщин с ООЯ различных возрастных групп, поступающих в стационары негинекологического профиля, был проведен ретроспективный анализ 2177 протоколов аутопсий женщин, умерших в клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 1976 по 2016 гг. В 100 (4,6 %) протоколах содержалось описание макро- и/или микроскопического исследования патологически измененных яичников, из них 51 (2,4 %) – протоколы секций пациенток младше 55 лет, 49 (2,2 %) – старше 55 лет. Возраст пациенток на момент смерти варьировал от 18 до 85 (52,5 [41-68]) лет.

У 84 (84 %) пациенток ООЯ не были указаны в заключительном клиническом диагнозе, то есть стали «находкой» при проведении патологоанатомического

исследования. Размеры ООЯ, впервые выявленных на аутопсии, варьировали от 6 до 160 (40,0 [22,5; 60,0]) мм.

По результатам гистологического исследования, у 89 (89 %) женщин были верифицированы ДОЯ, у 11 (11%) – ЗОЯ (таблица 1). Возраст пациенток со ЗОЯ на момент смерти составлял от 60 лет до 81 года (67 [63,3; 77,0] лет), то есть женщины находились в периоде постменопаузы. У 3 из 51 (5,9 %) пациенток младше 55 лет (в возрасте 18, 32 и 37 лет) были обнаружены метастатические поражения яичников (у пациенток, страдающих раком желудка (метастаз Крукенберга), мезотелиомой плевры и острым миелобластным лейкозом).

Таблица 1 – Морфология объёмных образований яичников в группе ретроспективного исследования

| Гистологический тип опухоли | | Общая группа исследования (n=100) | Группа пациенток младше 55 лет (n=51) | Группа пациенток старше 55 лет (n=49) | p |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ | | 31 (31,0 %) | 14 (27,5 %) | 17 (34,7 %) | 0,434 |
| | Серозная цистаденома | 23 (23,0 %) | 13 (25,5 %) | 10 (20,5 %) | 0,547 |
| | Серозная аденофиброма | 1 (1,0 %) | – | 1 (2,0 %) | 0,490 |
| | Серозная карцинома | 2 (2,0 %) | – | 2 (4,1 %) | 0,238 |
| | Муцинозная цистаденома | 1 (1,0 %) | 1 (2,0 %) | – | 1,0 |
| | Муцинозная карцинома | 3 (3,0 %) | – | 3 (6,1 %) | 0,114 |
| | Эндометриоидная киста | 1 (1,0 %) | – | 1 (2,0 %) | 0,490 |
| ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА | | 2 (2,0 %) | – | 2 (4,1) | 0,238 |
| | Фиброма | 2 (2,0 %) | – | 2 (4,1 %) | 0,238 |
| ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ | | 3 (3,0 %) | 1 (2,0 %) | 2 (4,1 %) | 0,614 |
| | Зрелая тератома | 2 (2,0 %) | 1 (2,0 %) | 1 (2,0 %) | 0,978 |
| | Эмбриональный рак | 1 (1,0 %) | – | 1 (2,0 %) | 0,490 |
| ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ | | 59 (59,0 %) | 33 (64,6 %) | 26 (53,1 %) | 0,237 |
| | Недифференцированный рак яичника | 2 (2,0 %) | – | 2 (4,1 %) | 0,238 |
| | Метастатическое поражение яичника | 3 (3,0 %) | 3 (5,9 %) | – | 0,243 |

Размеры ДОЯ варьировали от 3 до 195 (30 [15; 40]) мм, ЗОЯ – от 20 до 240 (80 [40; 130]) мм. Размеры ЗОЯ статистически значимо превышали размеры ДОЯ ($U=1725$; $Z=-3,52$; $p<0,0001$).

В заключительном клиническом диагнозе РЯ был указан у 4 из 8 (50 %) больных, в заключительном патологоанатомическом (как основной) – у 7 из 8 (87,5 %). У 4 (50 %) пациенток со ЗОЯ, впервые диагностированными в ходе аутопсии, были верифицированы начальные (I–II) стадии заболевания.

После наступления менопаузы риск того, что ООЯ окажется злокачественным, повышается более чем в 3 раза [Никогосян С.О. и соавт., 2017]. Однако, в работах S.I. Wolf (1990), C. Conway (1998), S.R. Goldstein (1990), R.C. Miller (1991), J.M. McDonald, S.C. Modesitt, (2006), предлагается динамическое наблюдение (без хирургического вмешательства) при размерах ООЯ менее 5 см у женщин в постменопаузе, а в работах C.L. Bailey et al. (1998) – при размерах менее 10 см. В настоящем исследовании у каждой шестой пациентки в постменопаузе ООЯ являлось злокачественным. Средний размер ЗОЯ, выявленных при аутопсии у пациенток постменопаузального возраста, составлял $107,5 \pm 78$ мм. У 3 из 8 (37,5 %) больных с РЯ в постменопаузе диаметр выявленных опухолей составил от 20 до 40 мм.

Полученные данные еще раз подтверждают сложность выявления ЗОЯ на начальных стадиях, что свидетельствует об актуальности и важности проблемы прогнозирования характера ООЯ на этапе предоперационного обследования пациенток и формирования групп риска по РЯ.

Характеристика группы проспективного исследования

В проспективном исследовании приняли участие 124 пациентки гинекологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «ГООД», поступившие для хирургического лечения по поводу ООЯ в период с 2015 по 2018 гг.

Возраст больных варьировал от 18 до 87 (46 [33; 57]) лет. В группу исследования вошли 70 (56,5 %) женщин до наступления менопаузы в возрасте от 18 до 55 (35 [30; 41]) лет и 54 (43,5 %) пациентки постменопаузального периода в возрасте от 42 до 87 (58 [54; 64]) лет. Пациентки в верифицированными впоследствии ЗОЯ были старше женщин с ДОЯ ($U=685,5$; $Z=-3,613$; $p<0,0001$).

Размеры ООЯ, описанные при УЗИ ОМТ, составляли от 6 до 300 (49 [27; 90]) мм. ДОЯ имели размеры от 6 до 200 (45 [26; 75]) мм, ЗОЯ характеризовались размерами от 13 до 300 (100 [50; 137]) мм. Размеры ЗОЯ статистически значимо превышали размеры ДОЯ ($U=590,5$; $Z=-4,196$; $p<0,0001$).

По результатам гистологического исследования операционного материала в группе исследования было идентифицировано 98 (79 %) ДОЯ и 26 (21 %) ЗОЯ (таблица 2).

Таблица 2 – Морфология объёмных образований яичников в группе проспективного исследования

| Гистологический тип опухоли | | Общая группа исследования (n=124) | Группа пациенток до менопаузы (n=70) | Группа пациенток после менопаузы (n=54) | p |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-------|
| ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ | | 83 (66,9 %) | 44 (62,9 %) | 39 (72,2 %) | 0,272 |
| Серозные | Серозная цистаденома | 24 (19,4 %) | 10 (14,3 %) | 14 (25,9 %) | 0,104 |
| | Серозная аденофиброма | 3 (2,4 %) | – | 3 (5,5 %) | 0,080 |
| | Серозная карцинома | 18 (14,5 %) | 4 (5,7 %) | 14 (25,9 %) | 0,002 |
| Муцинозные | Муцинозная цистаденома | 6 (4,8 %) | 3 (4,3 %) | 3 (5,5 %) | 1,0 |
| | Муцинозная карцинома | 5 (4,0 %) | 3 (4,3 %) | 2 (3,7 %) | 1,0 |
| Эндометриоидные | Эндометриоидная киста | 24 (19,4 %) | 23 (32,9 %) | 1 (1,9 %) | 0,001 |
| | Эндометриоидная карцинома | 1 (0,8 %) | – | 1 (1,9 %) | 0,435 |
| Светлоклеточные | Светлоклеточная карцинома | 2 (1,6 %) | 1 (1,4 %) | 1 (1,9 %) | 1,0 |
| ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА | | 6 (4,8 %) | 5 (7,1 %) | 1 (1,9 %) | 0,231 |
| Истинно стромальные | Фиброма | 5 (4,0 %) | 4 (5,7 %) | 1 (1,9 %) | 0,386 |
| | Текома | 1 (0,8 %) | 1 (1,4 %) | – | 1,0 |
| ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ | Зрелая тератома | 10 (8,1 %) | 8 (11,4 %) | 2 (3,7 %) | 0,184 |
| ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ И ОПУХОЛЕВИДНЫЕ ПРОЦЕССЫ | | 25 (20,2 %) | 13 (18,6 %) | 12 (22,2 %) | 0,616 |

В исследуемой группе у 8 (30,8 %) пациенток с РЯ были выявлены опухоли I патогенетического типа (low-grade), у 18 (69,2 %) – II типа (high-grade), что соответствует данным литературы [Kurman R.J., 2016]. Удельный вес начальных (I–

II) стадий РЯ, выявленного в исследовании, составил 38,5%, распространенных (III–IV) – 61,5%, что согласуется с данными литературных источников [Гаспаров А.С. с соавт., 2013; Никогосян С.О. с соавт., 2013; Старинский В.В. с соавт., 2013; Аксель Е.М., 2015].

Прогнозирование характера объёмных образований яичников с использованием СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA

Сравнительные данные о прогностической значимости исследуемых ОМ и комплексных методов при формировании групп риска по РЯ в проведенном исследовании представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I и ROMA в проведенном исследовании

| Показатель | СА-125 | RMI | HE-4 | СРН-I | ROMA |
|------------------------------|--------|--------|--------|---------|--------|
| Чувствительность (Se) | 76,9 % | 88,5 % | 57,7 % | 46,2 % | 76,9 % |
| Специфичность (Sp) | 81,6 % | 93,9 % | 96,9 % | 100,0 % | 94,9 % |
| Площадь под ROC-кривой (AUC) | 0,793 | 0,912 | 0,773 | 0,731 | 0,878 |

Наиболее важным и сложным в клинической практике является прогнозирование наличия ЗОЯ начальных стадий, удельный вес выявления которых составляет не более 30 – 40 % [Гаспаров А.С. с соавт., 2013; Никогосян С.О. с соавт., 2013; Старинский В.В. с соавт., 2013; Аксель Е.М., 2015]. В связи с этим, был проведен анализ эффективности исследуемых прогностических моделей в оценке вероятности наличия ЗОЯ на начальных и распространенных стадиях (таблица 4).

Таблица 4 – Чувствительность опухолевых маркеров и комплексных методов при начальных и распространенных стадиях рака яичников

| Опухолевый маркер или комплексный метод | Чувствительность при I–II стадиях рака яичников (n=10) | Чувствительность при III–IV стадиях рака яичников (n=16) | p |
|---|--|--|-------|
| СА-125 | 80,0 % | 75,0 % | 0,769 |
| HE-4 | 40,0 % | 68,8 % | 0,149 |
| RMI | 90,0 % | 87,5 % | 0,847 |
| ROMA | 60,0 % | 81,3 % | 0,235 |
| СРН-I | 20,0 % | 62,5 % | 0,035 |

«Модифицированный» индекс малигнизации

Как следует из таблиц 3 и 4, RMI в проведенном исследовании являлся наиболее эффективной моделью оценки вероятности наличия ЗОЯ, в том числе начальных стадий.

Более специфичным ОМ в сравнении с СА-125, входящим в формулу расчета RMI, является HE-4. В исследовании N. Lahlou и J.L. Brun (2013) было отмечено, что определение RMI в комплексе с HE-4 повышает точность определения характера ООЯ. Учитывая высокую специфичность HE-4, мы заменили им СА-125 в формуле расчета RMI с учетом различных дискриминационных уровней (ДУ) HE-4 для пациенток пре- и постменопаузального периодов. Было замечено, что у пациенток пременопаузального периода с РЯ значения «модифицированного» RMI (RMI M) превышали 170, а у пациенток в постменопаузе (за исключением больной со светлоклеточной карциномой яичника, у которой все методы оказались ложноотрицательными) – превышали 340. Приняв за ДУ значения 170 для женщин пременопаузального периода и 340 для пациенток в постменопаузе, нами были рассчитаны показатели прогностической ценности для RMI M (таблица 5).

Таблица 5 – Прогностическая значимость «модифицированного» RMI у пациенток с объёмными образованиями яичников

| Показатель | Общая группа исследования | Группа пациенток до наступления менопаузы (n=70) | Группа пациенток в постменопаузе (n=54) |
|------------------------------|---------------------------|--|---|
| Чувствительность (Se) | 96,2 % | 100,0 % | 94,4 % |
| Специфичность (Sp) | 94,9 % | 96,8 % | 91,7 % |
| Площадь под ROC-кривой (AUC) | 0,955 | 0,984 | 0,931 |

Применяя RMI M, в группе исследования удалось прогнозировать наличие ЗОЯ I–II стадий в 90 % случаев, III–IV стадий – в 100 % ($p = 0,198$).

Таким образом, разработанный в ходе проведенного исследования индекс продемонстрировал высокую эффективность в прогнозировании характера ООЯ, в связи с чем он может быть рекомендован для формирования групп риска по РЯ и определения тактики дальнейшего обследования и лечения пациенток в учреждениях соответствующего (гинекологического либо онкологического) профиля.

Прогностическая значимость СА-125, HE-4, RMI, СРН-I, ROMA и RMI M у пациенток с эндометриоидными кистами яичников

В проведенном исследовании эндометриоидные кисты яичников были выявлены у 24 (19,4 %) больных.

Размеры эндометриоидных кист яичников варьировали от 15 до 125 (43 [27,3 – 63]) мм. Согласно клинической классификации эндометриоза яичников (Адамян Л.В., 1998), во время операции 13 (54,2 %) пациенткам была диагностирована II стадия, 11 (45,8 %) – III стадия.

Онкомаркер СА-125 превышал ДУ у половины (50 %) у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, что ограничивает применение данного показателя с целью определения больных в группы риска по наличию ЗОЯ. Повышенные уровни СА-125 были выявлены у 9 из 11 пациенток с III стадией эндометриоза яичников ($p=0,008$).

Уровень ОМ HE-4 и значения ROMA выходили за пределы референсных интервалов у 2 участниц исследования с эндометриоидными кистами яичников. Ложноположительные результаты RMI были характерны для 4 пациенток, RMI M – для 1 больной. Ложноположительных значений СРН-I у пациенток с эндометриоидными кистами яичников выявлено не было.

Специфичность исследованных ОМ и комплексных прогностических методов у пациенток с эндометриоидными кистами яичников была следующей: СА-125 – 50 %; RMI – 83,3 %; HE-4 – 91,7 %; СРН-I – 100 %; ROMA – 91,7 %; RMI M – 95,8 %.

Таким образом, в проведенном исследовании наиболее эффективными методами разделения пациенток с эндометриоидными кистами и со ЗОЯ оказались СРН-I ($Sp=100\%$) и RMI M ($Sp=95,8\%$). Добавление СА-125 и расчет ROMA не повысило эффективности одиночного определения уровня HE-4 (специфичность ОМ HE-4 и ROMA у пациенток с эндометриоидными кистами была одинакова и составила 91,7 %).

Полиморфизм гена WFDC2 у пациенток с объёмными образованиями яичников

Согласно вышеизложенным результатам настоящего исследования, ОМ HE-4 и комплексные индексы, содержащие в формулах расчета HE-4 (RMI M, СРН-I,

ROMA), отличались более высокой специфичностью в сравнении с СА-125 и RMI. Среди генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию ЗОЯ, с нашей точки зрения, интерес представляет ген WFDC2, кодирующий белок HE-4. В литературе имеются публикации на тему экспрессии гена WFDC2 в тканях ДОЯ, ЗОЯ, нормальных яичников и маточных труб [Moore G.R. et al., 2014; Gasiorowska E. et al., 2015; Yang X. et al., 2018]. Данные исследований о влиянии полиморфизма гена WFDC2 на уровень HE-4 в сыворотке крови, а также на развитие ДОЯ и ЗОЯ, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено 95 женщинам европеоидного происхождения (55 пациенткам с ООЯ и 40 здоровым женщинам) с целью выявления связи между полиморфными вариантами rs2239533 и rs2072956 гена WFDC2 и развитием ООЯ.

Основную группу молекулярно-генетического исследования составили 55 пациенток с ООЯ в возрасте от 19 до 79 (50 [35; 58]) лет. В пременопаузальном периоде находились 27 (49 %) участниц исследования, в постменопаузальном – 28 (51 %). В основной группе было верифицировано 38 (69,1 %) ДОЯ и 17 (30,9 %) ЗОЯ. Уровень HE-4 у пациенток основной группы молекулярно-генетического исследования варьировал от 12,6 до 1500 (47,2 [36,0; 87,7]) пмоль/л. Концентрации HE-4 у пациенток пременопаузального периода составляли от 12,6 до 922 (40,4 [32,7; 68,0]) пмоль/л, у женщин с ООЯ в постменопаузе – от 37,3 до 1500 (56,6 [43,0; 308,3]) пмоль/л. В основной группе исследования значения HE-4 превышали верхнюю границу референсного интервала у 10 пациенток, у 9 из которых при гистологическом исследовании операционного материала был подтвержден РЯ, у 1 женщины – фолликулярная киста яичника.

В контрольную группу молекулярно-генетического исследования вошли 40 женщин в возрасте от 21 до 78 (50,5 [24,3; 60,0]) лет, из которых 20 (50 %) – пременопаузального периода, 20 (50 %) – постменопаузального. Значения HE-4 у пациенток контрольной группы варьировали от 22,4 до 84,9 (40,2 [35,9; 52,3]) пмоль/л. Для пациенток до наступления менопаузы были характерны уровни HE-4 от

22,4 до 50,2 (36,0 [31,6; 41,0]) пмоль/л, для женщин после наступления менопаузы – от 37,7 до 84,9 (51,0 [40,1; 57,8]) пмоль/л.

Для молекулярно-генетического анализа были выбраны полиморфные варианты гена WFDC2 (rs2239533, rs2072956), которые были изучены в двух выборках, дифференцированных по наличию либо отсутствию ООЯ. Частоты генотипов по обоим исследуемым нами полиморфизмам в основной и контрольной группах молекулярно-генетического исследования соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе распространенности генотипов варианта rs2239533 гена WFDC2 нами выявлено статистически значимое ($\chi^2=4,671$, $p=0,031$) повышение частоты встречаемости гомозиготного генотипа Т/Т (78,2 %) и снижение частоты гетерозиготного генотипа Т/С (20,0 %) в основной группе по сравнению с контрольной группой (соответственно 57,5 % и 42,5 %) (рисунок 1). По результатам расчета отношения шансов (OR) выявлено, что носительство генотипа Т/Т предрасполагало к наличию ООЯ (OR=2,649, (95 % CI 1,081–6,487), $p=0,042$).

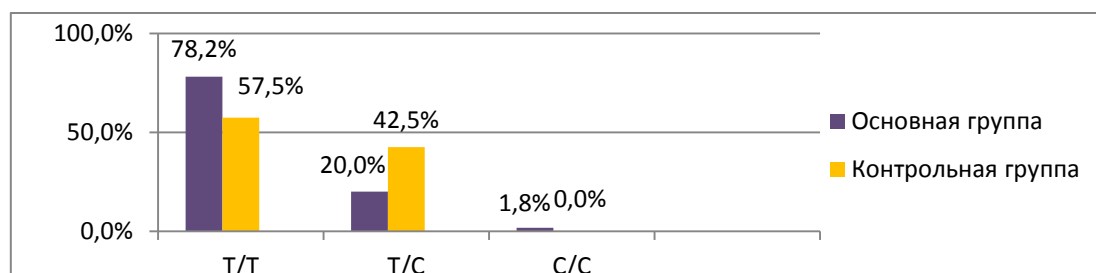


Рисунок 1 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs2239533 гена WFDC2 у пациенток основной и контрольной групп

Статистически значимых отличий при сравнении распределения частот генотипов по варианту rs2072956 гена WFDC2 между двумя группами выявлено не было ($\chi^2=0,001$, $p=0,981$), связи между генотипами и наличием ООЯ не обнаружено (OR=1,011 (95 % CI 0,406–2,521), $p=0,466$).

На следующем этапе основная группа молекулярно-генетического исследования была разделена на 2 подгруппы (1 – женщины с ДОЯ, 2 – пациентки со ЗОЯ). Статистически значимых различий при сравнении распределения генотипов у пациенток с ДОЯ и ЗОЯ не обнаружено (для rs2239533 $\chi^2=1,458$, $p=0,228$; для rs2072956 $\chi^2=2,983$, $p=0,085$).

При сравнении частот генотипов варианта rs2239533 гена WFDC2 между подгруппами пациенток с ДОЯ и ЗОЯ и группой здоровых женщин выявлено повышение частоты генотипа Т/Т (88,2 %) и снижение частоты генотипа Т/С (11,8 %) у женщин со ЗОЯ в сравнении с пациентками контрольной группы (57,5 % и 42,5 % соответственно; $\chi^2=5,071$, $p=0,025$). Генотип Т/Т полиморфного варианта rs2239533 гена WFDC2 являлся рисковым для развития ЗОЯ (OR=5,54 (95 % CI 1,12–27,54), $p=0,03$).

Корреляций между уровнями HE-4 в сыворотке крови и генотипами по изученным полиморфизмам выявлено не было ($p=0,153$ для rs2239533, $p=0,549$ для rs2072956). Но было отмечено, что все пациентки, в сыворотке крови которых была выявлена концентрация HE-4, превышающая установленный ДУ, имели генотип Т/Т по полиморфизму rs2239533 и С/С по полиморфизму rs2072956.

При подтверждении полученных данных в будущих исследованиях на более широкой выборке пациентов, существует вероятность формирования групп риска по ЗОЯ путем определения полиморфных вариантов гена WFDC2 даже до этапа обнаружения ООЯ.

ВЫВОДЫ

1. По данным анализа протоколов аутопсий, частота выявления объёмных образований яичников среди пациенток стационаров негинекологического профиля составила 4,6 %. У каждой шестой пациентки в постменопаузе (16,3 %) обнаруженное в ходе патологоанатомического исследования образование яичника являлось злокачественным.

2. Наиболее эффективным прогностическим методом при оценке характера объёмных образований яичников является RMI (Se=88,5 %, Sp=93,9 %, AUC=0,912). RMI продемонстрировал наибольшую чувствительность в определении вероятности наличия злокачественных опухолей на начальных стадиях (Se=90 %). Алгоритм ROMA показал меньшую значимость в сравнении с RMI (Se=76,9 %, Sp=94,9 %, AUC=0,878). Индекс Копенгагена оказался наименее чувствительным, но наиболее специфичным методом оценки риска малигнизации объёмных образований яичников (Se=46,2 %, Sp=100 %, AUC=0,731). В оценке вероятности наличия начальных стадий

злокачественных опухолей яичников ROMA и СРН-I характеризовались чувствительностью 60 % и 20 % соответственно.

3. Введение HE-4 в формулу расчета RMI позволило разработать новый высокочувствительный метод прогнозирования характера объёмных образований яичников (Se=96,2 %, Sp=94,9 %, AUC=0,955). Чувствительность RMI M высока в оценке вероятности наличия как начальных, так и распространенных стадий злокачественных опухолей яичников (90 % и 100 % соответственно), в связи с чем разработанный индекс может эффективно применяться на первичном этапе дифференциально-диагностического поиска в качестве критерия формирования групп риска, что позволит оптимизировать тактику ведения этой категории больных.

4. Определение концентрации опухолевого маркера HE-4, расчет RMI M и СРН-I являются наиболее информативными в целях разделения пациенток с эндометриодными кистами и со злокачественными опухолями яичников (Sp 91,7 %, 95,8 % и 100 % соответственно).

5. У пациенток со злокачественными опухолями яичников выявлена ассоциация с генотипом T/T полиморфного варианта rs2239533 гена WFDC2, что может послужить основой формирования групп риска, в том числе до этапа обнаружения объёмных образований яичников.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования характера объёмного образования яичника на этапе предоперационного обследования рекомендуется прибегать к расчету RMI M. Значение индекса более 170 у пациенток до наступления менопаузы и более 340 у женщин в постменопаузе указывает на высокую вероятность наличия злокачественной опухоли яичника, в связи с чем пациентки должны быть направлены к онкогинекологу для дообследования и решения вопроса о тактике лечения.

2. В случае повышенного уровня СА-125 в сыворотке крови при наличии объёмных образований яичников, описываемых при УЗИ ОМТ как «эндометриодные кисты», рекомендуется определение концентрации опухолевого маркера HE-4, расчёт RMI M и СРН-I. При отсутствии превышения их значений установленных дискриминационных уровней, следует рассматривать вопрос о хирургическом лечении в гинекологических стационарах общего профиля; в случаях

повышенных значений – направлять пациенток для определения дальнейшей тактики к онкогинекологу.

3. При определении тактики ведения пациенток с объёмными образованиями яичников в постменопаузе следует руководствоваться комплексом факторов: анамнез заболевания; структура образования, описываемая при УЗИ ОМТ; значения опухолевых маркеров, прогностических индексов и алгоритмов; экстрагенитальная патология. Размер объёмных образований яичников у пациенток в постменопаузе не должен являться определяющим критерием при выборе лечебной тактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Егунова, М.А. Иммунологические исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на предоперационном этапе / М.А. Егунова, И.Г. Куценко // Электронный научный журнал. – 2015. – № 1 (1). – С. 43–50.

2. Егунова, М.А. Чувствительность и специфичность методов RMI и ROMA в дифференциальной диагностике объёмных образований яичников на предоперационном этапе / М.А. Егунова, И.Г. Куценко // **В мире научных открытий**. – 2016. – № 5 (77). – С.10–22.

3. Егунова, М.А. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований яичников (история вопроса) / М.А. Егунова, И.Г. Куценко // **Журнал акушерства и женских болезней**. – 2016. – № 6 (65). – С. 68–78.

4. Егунова, М.А. Сравнительная характеристика современных лабораторных тестов и их комбинаций в дифференциальной диагностике новообразований яичников / М.А. Егунова, И.Г. Куценко // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2017. – № 4 (11). – С. 5–13.

5. Объёмные образования яичников в постменопаузе: морфологическая структура и дифференциальная диагностика на предоперационном этапе / И.Д. Евтушенко, М.А. Егунова, Е.С. Жабина и др. // **Доктор. Ру (Гинекология. Эндокринология)**. – 2017. – № 8 (137). – С. 10–14.

6. Егунова, М.А. Дифференциальная диагностика объёмных образований яичников на предоперационном этапе: современные иммунологические и комбинированные методы / М.А. Егунова, И.Г. Куценко // Сборник тезисов XXIV Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья», г. Москва. – 2018. – С. 39–40.
7. Сравнительная эффективность современных методов дифференциальной диагностики объёмных образований яичников / М.А. Егунова, И.Г. Куценко, А.И. Дмитриева и др. // **Мать и дитя в Кузбассе**. – № 3 (74). – С. 16–22.
8. Егунова, М.А. Полиморфизм гена WFDC2 у пациенток с объёмными образованиями яичников / М.А. Егунова, Е.Ю. Брагина, И.Г. Куценко // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28091> .

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДОЯ – доброкачественное объёмное образование яичника
 ДУ – дискриминационный уровень
 ЗОЯ – злокачественное объёмное образование яичника
 ОГАУЗ «ГООД» – областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер»
 ОМ – опухолевый маркер
 ООЯ – объёмное образование яичника
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РЯ – рак яичников
 УЗИ ОМТ – ультразвуковое исследование органов малого таза
 ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 AUC (area under ROC-curve) – площадь под ROC – кривой
 CA-125 (cancer antigen 125) - раковый антиген 125
 CI (Confidence interval) – доверительный интервал
 СРН-I (Copenhagen Index) – индекс Копенгагена
 FDA (Food and Drug Administration) - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
 HE-4 (Human epididymus protein) – белок эпидидимиса человека 4
 OR (Odds Ratio) – отношение шансов
 RMI (Risk of Malignancy Index) – индекс малигнизации опухоли яичника
 ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) – алгоритм расчёта риска малигнизации опухоли яичника
 Se (sensitivity) – чувствительность
 Sp (specificity) – специфичность
 WFDC 2 (WAP four-disulfide core domain 2) – ген, кодирующий опухолевый маркер HE-4