

Фаткуллина Динара Акрамджановна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН ВО II И III ТРИМЕСТРАХ
БЕРЕМЕННОСТИ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Мусин Ильнур Ирекович

Официальные оппоненты:

Подзолкова Наталия Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

Федоров Антон Андреевич – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно – исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области, ведущий научный сотрудник отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится « »_____2026 г. в ч. на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<https://bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан “___” _____ 20___г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Выявление доброкачественных образований яичников в последние годы имеет тенденцию к росту и чаще встречается у женщин репродуктивного возраста (Бобров М.Ю., 2018; Баранов И.И., 2018; Борисов Е.А., 2018; Попов А.А., Железная А.А., 2021). Частота сочетания беременности с образованиями яичников составляет от 2 до 20 на 1000, что примерно в 2–20 раз выше, чем в общей популяции того же возраста (Cathcart A.M., 2023). Данная патология относится к числу «случайных находок» при проведении планового ультразвукового исследования (УЗИ) в I триместре (Oprescu N., 2018). Наиболее распространенными типами доброкачественных образований яичников во время беременности являются дермоидные кисты (32 %), эндометриомы (15 %), функциональные кисты (12 %), серозные цистаденомы (11 %) и муцинозные цистаденомы (8 %) (Подзолкова Н.М., Аврукевич Е.А., 2021; Николенко В.Н., 2020). До 0,5–2 % обнаруженных образований яичников во время беременности оказываются злокачественными. Хотя большинство образований яичников во время беременности можно безопасно наблюдать, и в 70 % случаев они разрешаются спонтанно, определенный процент случаев (6,5–50 %) требует экстренной хирургической помощи (Адамян Л.В., 2007) из-за возникновения болевого симптома, риска перекрута или подозрения на злокачественное новообразование. В то же время вопрос о целесообразности проведения плановой операции по поводу неосложненных доброкачественных образований яичников, которые были обнаружены на ранних сроках беременности, остается дискуссионным.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным методом исследования для выявления и оценки характера образований яичников во время беременности (Гатаулина Р.Г., 2003; Савельева Г.М., 2005; Магнитская Н.А., 2012). Данный метод повышает частоту выявления опухолей яичников в I триместре беременности, однако на больших сроках увеличенная в размерах матка с околоплодными водами создает ограничение для визуализации яичников, что влияет на тактику ведения и лечения пациенток (Cathcart A.M., 2023). Другим методом исследования и диагностики доброкачественных образований яичников является определение содержания специфических и неспецифических опухолевых маркеров (Zhao X.Y., 2006). Однако у беременных данные показатели могут иметь ложноположительный результат, что свидетельствует об ограниченном, а возможно, и нецелесообразном их использовании (Jensen S.E., 2014; Мартынов С.А., 2015). В сложных клинических случаях используют дополнительные методы обследования: компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) без контрастирования (Подзолкова Н.М., 2022; Pessatori F.A., 2013; Pearl J.P., 2017). Однако данные методы исследования во время беременности не дают

полной оценки клинической картины и могут привести к ошибочной интерпретации данных, что, в свою очередь, повышает риск неблагоприятного течения и исхода беременности (Rocha R.M., 2020; Oprescu N., 2018). В связи с этим возрастает актуальность поиска новых диагностических маркеров для определения доброкачественных образований яичников, на основании которых возможно усовершенствование тактики ведения и обследования беременных, принятие решений о целесообразности оперативного лечения, прогнозирования ведения родов и послеродового периода. Все вышеизложенное стало целью нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

В результате исследований по диагностике доброкачественных образований яичников у беременных женщин выявляются различия в сроках проведения оперативного лечения, объемах выполнения операций, а также ведении беременности. В связи с внедрением трехкратного скрининга УЗИ для всех женщин в период беременности наблюдается рост выявляемости опухолевых процессов в яичниках. Возникает необходимость прогнозирования течения беременности и оценки рисков хирургического лечения в период гестации у женщин с доброкачественными образованиями яичников с помощью неинвазивных методов, создания прогностических шкал на основании клиничко-анамнестических данных и биохимических маркеров. Применяемые онкомаркеры СА-125 во время беременности имеют отличающиеся референсные значения, что затрудняет диагностику. УЗИ исследования яичников во II и III триместрах беременности не всегда информативны за счет увеличенной матки и смещения придатков, а проведение МРТ во многих случаях затруднено отказами пациенток или отсутствием данной аппаратуры в медицинском учреждении.

Цель исследования

Усовершенствование алгоритма ведения женщин с доброкачественными образованиями яичников на основании прогностических шкал и применения маркеров крови, выявленных методом поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии, во время беременности и после оперативного лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности течения беременности во II и III триместрах, родов, пренатальные исходы у женщин с доброкачественными образованиями яичников и выделить факторы риска их возникновения.
2. Изучить с помощью Рамановской спектроскопии особенности и различия спектральных характеристик плазмы крови у беременных женщин в норме и с доброкачественными образованиями яичников до и после хирургического лечения.

3. Провести сравнительный анализ спектральных характеристик плазмы крови у здоровых и в случаях возникновения рецидива женщин с доброкачественными образованиями яичников в течение 12 месяцев после родоразрешения с помощью Рамановской спектроскопии.
4. Модифицировать тактику лечения у беременных женщин с доброкачественными образованиями яичников и профилактику рецидивов после родоразрешения на основании прогностических шкал и результатов Рамановской спектроскопии.

Научная новизна исследования

1. В результате научного исследования впервые построены прогностические модели возникновения доброкачественных образований яичников во время беременности и рецидива данной патологии на основании установленных факторов риска.
2. Впервые применен неинвазивный метод исследования плазмы крови для определения характера образований яичников в качестве комплексной диагностики беременных и определения риска рецидивов их возникновения после родоразрешения.
3. Для повышения эффективности диагностики доброкачественных образований яичников и осложнений беременности модифицирован алгоритм ведения женщин во II и III триместрах беременности на основании разработанных прогностических шкал и результатов данных Рамановской спектроскопии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведенного исследования изучены и разработаны прогностические шкалы риска возникновения образований яичников во время беременности. Материалом для составления прогноза течения заболевания и беременности являлись данные анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования беременных женщин. Одновременно проведено исследование состава плазмы крови беременных с доброкачественными образованиями яичников в сопоставлении с одноименными результатами анализа у беременных без данной патологии, подтвержденные гистологическими исследованиями. Результаты исследования внедрены в практику акушерско-гинекологической службы ГБУЗ ГКПЦ МЗ РБ г. Уфы и ГБУЗ ПЦ РКБ им. Г.Г. Куватова. Основные положения исследований используются в педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена на клинических базах кафедры акушерства и

гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России: ГБУЗ РБ Городского клинического перинатального центра г. Уфы и родильного стационара ГБУЗ Перинатального центра Республиканской клинической больницы имени Г.Г. Куватова. Основные положения диссертационной работы были обсуждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 23.10.2024) и доложены на: научно-практической конференции «Неотложная патология у беременных и рожениц (тромбозы и кровотечения, сепсис, неотложная хирургия). Угловские чтения» (Санкт-Петербург, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Уфа, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Уфа, 2025).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. На основании проспективных данных анамнеза разработаны прогностические шкалы риска возникновения доброкачественных образований яичников во время беременности и рецидива после хирургического лечения, имеющие большое практическое значение.
2. Применение у беременных неинвазивного метода (поверхностно-усиленная рамановская спектроскопия) позволяет выявить доброкачественные образования яичников во время гестации, что было подтверждено в нашей работе гистологическими исследованиями интраоперационных биоптатов.
3. Усовершенствованный алгоритм диагностики беременных с подозрением на доброкачественные образования яичников с применением прогностических шкал и рамановской спектроскопии дает возможность благополучного течения беременности и планового родоразрешения.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, инструментальных, лабораторных и экспериментальных исследований, проведена статистическая обработка данных. Был проведен расчет минимальной необходимой выборки пациентов в группах, а также использованы методы современного статистического анализа клинических и лабораторных данных для проведения анализа и построения прогностических моделей. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2010.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационной работы были обсуждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 23.10.2024) и доложены на: научно-практической конференции «Неотложная патология у беременных и рожениц

(тромбозы и кровотечения, сепсис, неотложная хирургия). Угловские чтения» (Санкт-Петербург, 2023), Межрегиональной конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Уфа, 2023), Межрегиональной конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Уфа, 2025).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику акушерско-гинекологической службы ГБУЗ РБ ГКПЦ г. Уфы и ГБУЗ ПЦ РКБ им. Г.Г. Куватова Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Основные положения исследований используются в педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

В ходе исследования автор принимал участие в выборе темы и разработке концепции научного труда, определении целей и задач исследования, а также лично участвовал в отборе пациентов, сборе анамнеза и на всех этапах лечебного процесса, включая хирургическое лечение. Автор самостоятельно провел клиническую интерпретацию, а также статистическую обработку и обобщение полученных данных. Полученные данные автор изложил в форме докладов на Всероссийских и межрегиональных конференциях, а также опубликовал в виде статей по теме диссертации.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликованы 5 научные работы, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, из них 2 научные работы в журналах, индексируемых международной базой данных Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из оглавления, введения, 5 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка источников литературы. Работа представлена на 125 страницах, иллюстрирована 35 рисунками и 13 таблицами. Библиографический указатель включает 195 литературных источников, в том числе 102 российских и 93 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 100 беременных: из них в группу 1 (основная группа) вошли 50 беременных с новообразованиями яичников, в группу 2 (контрольная группа) – 50 беременных без данной патологии. В ходе исследования, в период с января 2021 года по январь 2023 года, для разработки и обоснования дифференцированного подхода к ведению беременности у пациенток с гинекологической патологией в виде образований яичников, проводилось проспективное исследование в два этапа.

В ходе первого этапа исследования проведен анализ анамнеза, исходов родов, состояния новорожденных у беременных основной и контрольной групп. Это позволило выявить особенности гестационного процесса, присущие беременным с образованиями яичников.

На втором этапе исследования у беременных женщин с образованиями яичников проведен анализ особенностей течения опухолевого процесса во время беременности. Выявлены факторы риска, на основании которых созданы прогностические шкалы возникновения доброкачественных образований яичников.

Также был проведен сравнительный анализ поверхностно-усиленной Рамановской спектроскопии плазмы крови беременных с доброкачественными образованиями яичников и женщин, у которых беременность протекала без данной патологии. В заключение второго этапа был оптимизирован алгоритм ведения беременных с образованиями яичников.

Все послеоперационные препараты удаленных образований были изучены на базе Республиканского патологоанатомического бюро ГБУЗ ПЦ РКБ им. Г.Г. Куватова.

Все беременные были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология", клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака», утвержденными МЗ РФ в 2018 г. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу: возраст исследуемых женщин от 18 до 45 лет; присутствие образований яичников; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст исследуемых женщин от 18 до 45 лет; отсутствие патологических изменений и объемных образований в проекции матки и ее

придатков по результатам УЗИ органов малого таза (ОМТ); наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст исследуемых женщин моложе 18 и старше 45 лет; наличие в анамнезе злокачественных новообразований любых других локализаций; беременность, наступившая посредством вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); категорический отказ или нежелание участия в рамках данного исследования, а также отсутствие информированного согласия; состояние беременной, которое может угрожать ее безопасности при выполнении любой процедуры, предусмотренной в рамках исследования.

В стандартные методы диагностики входили: сбор анамнеза, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии, перенесенные гинекологические заболевания, наличие репродуктивных потерь и патологии менструального цикла с последующим осмотром пациенток. Также проводились лабораторные методы исследования и методы визуальной диагностики – биохимические анализы крови, общий анализ крови и мочи, коагулограмма, УЗИ с доплерометрией, УЗИ с дифференциацией опухолей и опухолевидных образований придатков матки по системе O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System).

Для исследования спектральных характеристик биологической жидкости с помощью поверхностно-усиленной Рамановской спектроскопии был использован экспериментальный стенд, состоящий из спектрометрической системы RamanLife RL785 (ООО «ФОТОН-БИО», Россия) на основе ПЗС-детектора и микроскопа ADF U300 (ADF, Китай). Исследование проводили на Рамановском микроскопе в режиме SERS-сигнала (капля исследуемой пробы 5 мкм наносится на поверхность специальной наноостровковой SERS-подложки). Был использован серебряный субстрат на основе высушенного коллоида серебра, восстановленного из водного раствора нитрата серебра цитратом натрия при температуре 95 °С в течение 20 мин. Полученный раствор наносили на алюминиевую фольгу в объеме 20 мл. Далее после окончательного высыхания на поверхности фольги образовались агломераты серебряных частиц с кристаллами нитрата натрия объемной концентрации 0,02 %, которые, в свою очередь, отвечают за возникновение капиллярного эффекта. Регистрацию спектров осуществляли в области 300–1700 нм со спектральным разрешением 6–8 нмс длиной волны 785 нм на объективе LMPlan с увеличением 50×6 мощностью излучения 20 мВт, время экспозиции – 2000 мс, число усреднений – 10 с помощью программы EnSpectr. Предварительно проводили запись окружающего фонового сигнала, позднее автоматически вычитая его из последующих регистрируемых спектров исследуемых образцов.

В общей сложности было получено 50 образцов плазмы крови беременных с доброкачественными образованиями яичников (основная группа) и 50 образцов нормальной плазмы крови от женщин, у которых беременность протекала без данной патологии

(контрольная группа). Отдельно исследовали плазму женщин с доброкачественными образованиями яичника во время беременности и плазму крови тех же беременных после удаления новообразования (группа сравнения). В эту группу вошли 7 женщин. Дополнительно проводили исследования плазмы крови после родоразрешения обеих групп женщин и женщин с рецидивами в течение 12 месяцев после родоразрешения.

Для создания прогностических шкал нами был использован стандартно применяемый в медицинских исследованиях метод последовательного анализа Вальда. Материалом для составления такого прогноза являлись данные анамнестического и лабораторного анализа двух групп беременных женщин. На первом этапе все данные анамнестического и клинического обследования последовательно были соотнесены с факторами риска развития доброкачественных образований яичников. Далее с помощью критерия χ^2 Пирсона и коэффициента ϕ – коэффициента корреляции номинальных данных Фишера – осуществлялась оценка достоверности связи градаций признака, который мог бы рассматриваться в качестве «фактора риска» с принадлежностью пациенток к группе с возникновением новообразований яичников или контрольной группе, а также к группе с первичным формированием образований яичников или рецидивом.

Хирургическое лечение по поводу удаления доброкачественных образований яичников было проведено у 50 женщин исследуемой группы. 7 женщин (14%) с образованиями яичников подверглись оперативному вмешательству во II и III триместрах беременности в сроках от 15,3 до 28,5 недель в связи с ростом патологического образования, которое в среднем составило +12 см. В 4 случаях было проведено лапароскопическое удаление образований яичников в среднем на сроке 15–16 недель беременности, в остальных 3 случаях доступ был лапаротомический. Хирургическое вмешательство проводилось в среднем в сроке 24–28 недель беременности. После удаления образований яичников как во время беременности, так и во время абдоминального оперативного родоразрешения, на гистологическое исследование было направлено 50 образцов материала. При изучении препаратов использовался микроскоп Optika B-500Tr1 для морфологических исследований по методу светлого поля в проходящем свете в комплекте с цифровой камерой (Производитель: Optika SRL, Ponteranica (BG), Италия) с увеличением препаратов x40 и x100.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст женщин в обеих группах колебался с 18 до 45 лет, что в среднем составило в основной группе $30,3 \pm 5,6$, в контрольной – $29,6 \pm 5,9$ ($p > 0,52$), что для данной патологии является характерным средним репродуктивным возрастом. Сравниваемые группы не продемонстрировали значимых различий по возрасту. При оценке характера репродуктивной

функции женщин было установлено, что количество беременностей в основной группе существенно и кратно меньше количества беременностей в контрольной группе ($p < 0.0001$), где чаще наблюдались повторные и более роды ($p < 0.02$). Так, у женщин с доброкачественными образованиями яичников наблюдались в 50 % случаев только первые и в 75 % случаев повторные роды. Нарушение менструального цикла в группе исследования наблюдалось в 9 раз чаще ($p < 0.0001$), чем в группе контроля, а альгодисменорея соответственно в 6 раз чаще ($p < 0.003$). Частота встречаемости миопии в основной группе составила 58 % ($p < 0.001$). На втором месте по частоте среди экстрагенитальной патологии в основной группе выявлена артериальная гипертензия и составила 16 %, что в 4 раза чаще, чем в контрольной ($p < 0.05$). На третьем месте в 24 % случаев в основной группе выявлено ожирение и встречается на 2,4 раза чаще у беременных с образованиями яичников. Снижение уровня гемоглобина почти у половины пациенток основной группы выявлено в 21 (42 %) случае и в 16 случаях (32 %) – в контрольной, но статистически значимых различий у пациенток обеих групп не выявлено. Частота проявления прочих видов экстрагенитальной патологии в основной и контрольной группах оказалась достаточно близка и значимо не различалась. Результаты анализа течения беременности и родов в обеих группах в целом не имели существенных статистически значимых различий.

В исследуемой группе у 7 женщин отмечался рост доброкачественных образований яичников во II и III триместрах беременности в среднем до 10 см ($8 \text{ мм} \div 14 \text{ мм}$). Данная группа пациенток подверглась хирургическому лечению во время беременности, у оставшихся женщин удаление образований проводилось во время родоразрешения. У женщин в основной группе, не подвергшихся оперативному лечению во время беременности, размеры образований яичников в I триместре составили: 4,45 мм ($2,15 \text{ мм} \div 8,8 \text{ мм}$), во II триместре – 4,65 мм ($1,9 \text{ мм} \div 13,7 \text{ мм}$), в III триместре – 3,8 мм ($0 \text{ мм} \div 11 \text{ мм}$). В 40 % случаев в III триместре визуализация образований яичников была невозможна в связи с увеличением размеров матки и смещением придатков.

Женщины обеих групп были родоразрешены путем операции кесарева сечения, которая проводилась чаще всего по сочетанным показаниям в плановом порядке в доношенные сроки беременности. В 3 случаях у женщин в основной группе и в 9 случаях у женщин контрольной группы проведено досрочное экстренное кесарево сечение по акушерским показаниям. В обеих группах доношенными родилось 84 ребенка, при этом в основной группе доля таковых оказалась значима ($p < 0.04$) больше, чем в контрольной – 46 детей (92 %) против 38 детей (76 %). В подавляющем числе случаев (> 80 %) в обеих группах состояние новорожденных при

рождении оценивалось как «легкое». При этом наблюдаемые межгрупповые различия степени тяжести состояния новорожденных оказались незначимыми в обеих группах.

Все данные анамнестического и клинического обследования последовательно были соотнесены с факторами риска развития доброкачественных образований яичников. Метод последовательного анализа Вальда основан на использовании номинальных (категориальных, альтернативных) переменных. Те показатели, которые являлись результатом точных измерений (размеры, концентрации и т. п.), нами были переведены в номинальные. Для этого в диапазоне их варьирования проводились границы, разделяющие интервалы значений, которые могли бы рассматриваться, как относящиеся к норме или патологии, или, если такое деление оказывалось невозможным, анализировались гистограммы их распределения с целью выявления двувёршинности или наличия областей значений, разделенных «пустым» интервалом. Эти области значений признака рассматривались и обозначались как отдельные категории.

Далее с помощью критерия χ^2 Пирсона и коэффициента ϕ – коэффициента корреляции номинальных данных Фишера осуществлялась оценка достоверности связи градаций признака, который мог бы рассматриваться в качестве «фактора риска» с принадлежностью пациенток к группе с возникновением новообразований яичников или контрольной группе, а также к группе с первичным формированием образований яичников или рецидива. Если достоверная связь имела место, а коэффициент корреляции Фишера оказывался в диапазоне как минимум средней силы ($\geq 0,3$), то данная переменная рассматривалась как потенциальный «фактор риска». Для них по стандартным формулам осуществлялся расчет отношения шансов – OR (OddsRatio показывает, во сколько раз возможность встретить искомую патологию в одной группе больше, чем в другой) с построением доверительного интервала для этого параметра. В расчет принимались только те параметры, для которых нижняя граница доверительного интервала OR оказывалась более 1, то есть в генеральной совокупности шансы проявления того или иного состояния в обеих группах не могли оказаться равновероятными. Далее с использованием данных четырехпольных таблиц сопряжения, полученных при расчете χ^2 и OR, осуществлялся расчет диагностических коэффициентов (ДК) для наличия фактора риска (ДК₊) и его отсутствия (ДК₋). В ходе выполнения этих процедур были сформированы два прогностических правила.

Прогностическое правило для оценки возможности возникновения образований яичников у беременных. В результате последовательного анализа 61 переменной, составлявших профиль описания группы беременных женщин с образованиями яичников (основная группа) и без них (контрольная группа), были отобраны восемь, удовлетворяющих правилам, описанным выше. Ниже они расположены в порядке их значимости по уровню отношения шансов (OR):

1. **Аборты перед родами:** «Не было» или «Были».

$\chi^2=34$, $\phi=0,57$, $p<0.0001$. OR=13,6 (5 – 36). ДК₊ = +7, ДК₋ = – 5.

2. **Нарушение менструального цикла:** «Есть» или «Нет».

$\chi^2=17,9$, $\phi=0,40$, $p<0.0001$. OR=13 (3–62). ДК₊ = +4, ДК₋ = – 8.

3. **Эндометриоз:** «Есть» или «Нет».

$\chi^2=13,3$, $\phi=0,35$, $p<0.0003$. OR=10 (2,2 – 48). ДК₊ = +3, ДК₋ = – 7.

4. **Альгодисменорея:** «Есть» или «Нет».

$\chi^2=9,0$, $\phi=0,3$, $p<0.003$. OR=9 (1,4 – 36). ДК₊ = +3, ДК₋ = – 6.

5. **Миопия:** «Есть» или «Нет»

$\chi^2=22$, $\phi=0,46$, $p<0.0001$. OR=8,5 (3,2 – 22,5). ДК₊ = +4, ДК₋ = – 5.

6. **Меньше четырех беременностей:** «Есть» или «Нет». $\chi^2=20,7$, $\phi=0,44$, $p<0.0001$. OR=7 (2 – 17). ДК₊ = +5, ДК₋ = – 4.

7. **Только первые роды:** «Есть» или «Нет».

$\chi^2=9,2$, $\phi=0,30$, $p<0.002$. OR=3,9 (1,6 – 9,6). ДК₊ = +3, ДК₋ = – 3.

8. **Ожирение любой степени:** «Есть» или «Нет»

$\chi^2=8,9$, $\phi=0,30$, $p<0.003$. OR=3,7 (1,5 – 9). ДК₊ = +3, ДК₋ = – 3.

После разделения отобранных параметров по их происхождению и смыслу была составлена прогностическая шкала для выявления риска образования яичников у беременных женщин (Таблица 1).

Таблица 1 - Прогностическая шкала для выявления риска образования яичников у беременных женщин

Факторы риска	Гинекологический анамнез	Соматическая патология
Аборты перед родами		
Не было	+7	-
Были	-5	-
Нарушения менструального цикла		
Есть	+4	-
Нет	-8	-
Эндометриоз		
Есть	+3	-
Нет	-7	-
Болезненные менструации		
Есть	+3	-

Продолжение таблицы 1

Факторы риска	Гинекологический анамнез	Соматическая патология
Нет	-6	-
Миопия		
Есть	-	+4
Нет	-	-5
Только первые роды		
Есть	+3	-
Нет	-3	-
Меньше четырех беременностей		
Есть	+5	
Нет	-4	
Ожирение любой степени		
Есть	-	+3
Нет	-	-3

Поскольку данное «пилотное» исследование имело целью лишь проверку возможности прогнозирования образований яичника, приемлемыми вероятностями ошибки первого рода (α) и второго рода (β) являются 0,05 и 0,1, а пороги принятия решения для диагностического правила будут составлять +9,8 и -12,6 или округленно +10 и -13. По литературным данным, частота возникновения доброкачественных образований яичников варьирует в пределах 0,5–3,4 %. При наиболее высокой оценке в 3,4 %, «априорный» диагностический коэффициент (ДК) составляет -14, при наиболее низкой в 0,5 % – 22, а при «умеренной» в 1,5 % –18. Мы приняли наиболее оптимистичную оценку 3,4 % и априорный ДК -14. Тогда, если при учете всех представленных в таблице «факторов риска» алгебраическая сумма «априорного» ДК и всех ДК₊ и ДК₋ (то есть ДК + ДК₁ + ДК₂ + + ДК₈) превысит пороговое значение 10, то с вероятностью 95 % следует ожидать возникновения образования яичника у данной конкретной женщины. В случае же, если эта сумма окажется менее -13, то с вероятностью 90 % можно ожидать, что данная ситуация не наступит. Если эта сумма окажется в пределах пороговых границ диагностического правила, то прогноз становится невозможен, поскольку никакого решения с вероятностью, близкой к достоверности, принять нельзя.

Полученную прогностическую шкалу мы проверили на тестовой выборке из 24 случайно взятых беременных женщин. Оказалось, что у 20 женщин алгебраическая сумма всех менее -13 и у 4 женщин более -13, но менее +10, то есть оказались в «области неопределенности».

Последующий анамнестический анализ показал, что у всех этих женщин новообразований яичников в последующем не наблюдалось. То есть прогноз совпал с реальным результатом в 20 случаях из 24, и его реальная надежность, таким образом, составила 83 %.

Прогностическое правило для оценки возможности рецидива возникновения доброкачественных образований яичников у женщин после их удаления во время беременности. В результате анализа 115 переменных, составлявших профиль описания групп беременных женщин с возникновением образований яичников и без них, были отобраны семь факторов, удовлетворяющих описанным выше правилам. Ниже они также расположены в порядке их значимости по уровню OR:

1. **Аборт перед вторыми родами:** «Есть» или «Нет». $\chi^2=7,8$, $\phi=0,41$, $p<0.006$. OR=15 (1,6 – 142). ДК₊ = +5, ДК₋ = - 6.

2. **Истмико-цервикальная недостаточность:** «Есть» или «Нет». $\chi^2=7,6$, $\phi=0,40$, $p<0.006$. OR=9,6 (1,7 – 55). ДК₊ = +5, ДК₋ = - 5.

3. **Вес новорожденных:** «<2500 г или > 3500 г» или «от 2500 г». $\chi^2=8,4$, $\phi=0,41$, $p<0.004$. OR=8,9 (1,7 – 45). ДК₊ = +5, ДК₋ = - 3.

4. **Уровень СА-125** « ≥ 30 Ед/мл» или «<30 Ед/мл». $\chi^2=9,7$, $\phi=0,43$, $p<0.002$. OR=7 (1,7 – 31). ДК₊ = +6, ДК₋ = - 3.

5. **Миопия:** «Есть» или «Нет». $\chi^2=5,6$, $\phi=0,32$, $p<0.02$. OR=4,5 (1,2–20). ДК₊ = +5, ДК₋ = - 2.

6. **Начало половой жизни:** «До 18 лет» или «После 18 лет». $\chi^2=5,2$, $\phi=0,31$, $p<<0.0001$. OR=4,3 (1,1 – 16). ДК₊ = +3, ДК₋ = - 4.

7. **Анемия:** «Есть» или «Нет»» $\chi^2=4$, $\phi=0,30$, $p<0.05$. OR=3,3 (1,1–11). ДК₊ = +3, ДК₋ = - 3.

После разделения отобранных параметров по их происхождению и смыслу была составлена прогностическая шкала для выявления риска образования яичников у женщин после их удаления (Таблица 2).

Таблица 2 - Прогностическая шкала для выявления риска возникновения рецидива образований яичников у женщин после хирургического лечения

Факторы риска	Гинекологический анамнез	Анамнезические данные течения настоящей беременности	Лабораторные данные	Соматическая патология	Анамнезические данные новорожденного
Аборт перед вторыми родами					
Есть	+5	-	-	-	-
Нет	-6	-	-	-	-
Начало половой жизни до 18 лет					
Есть	+3	-	-	-	-
Нет	-4	-	-	-	-
ИЦН					-
Есть	-	+5	-	-	-
Нет	-	-5	-	-	-
Уровень СА-125 ≥ 30 Ед/мл.					-
Есть	-	-	+6	-	-
Нет	-	-	-3	-	-
Анемия					
Есть	-	-	+3		-
Нет	-	-	-3		-
Миопия					
Есть	-	-	-	+5	-
Нет	-	-	-	-2	-
Вес новорожденного					
>2500 г и <3500 г	-	-	-		+5
2500 г - 3500 г	-	-	-		-3

Пороги принятия решения для диагностического решения также будут составлять округленно +10 и -13. Эту прогностическую шкалу также использовали на тестовой выборке случайно взятых 24 беременных с образованиями яичников, которые были удалены либо во II триместре беременности, либо во время родоразрешения путем операции кесарева сечения. У

15 женщин алгебраическая сумма всех ДК составила менее -13 , у 9 более -13 , но менее $+10$ («область неопределенности»). Последующий анамнестический анализ показал, что у всех этих женщин в последующем не наблюдалось рецидива возникновения образований яичников. Следовательно, степень подтверждения прогноза по новой выборке составила 62 %.

Результаты сравнения Рамановских спектрограмм. При сравнении паттернов Рамановских спектров основной и контрольной группы наиболее представительными являются пики, соответствующие L-аргинуину (491 нм), L-тироzinу (632 нм) и D-маннозе (1132 нм). При этом практически по всем пикам границы вариации амплитуд не пересекаются, то есть межгрупповые различия являются значимыми. Почти совпадающие значения имели место только для длин волн 1567 нм (Валин) и 1655 нм (Тимин), однако проверка по критерию Манна-Уинта показала, что и в этих двух случаях различия оказались значимыми ($Z=7,2$ и $Z=6,1$ $p<0.0001$). В группе женщин с новообразованиями яичников содержание L-аргинина, Фосфатидилинозитола, L-тирозина, Глутамата, D-галактозамина, Фенилаланина и D-маниозы выше, чем в контрольной группе, причем для L-тирозина это превышение очень рельефное. В контрольной группе значимо больше присутствие Аденина, Триптофана, Коллагена, Валина и Тимина, причем для Аденина это превышение также носит достаточно резкий характер (Рисунок 1).

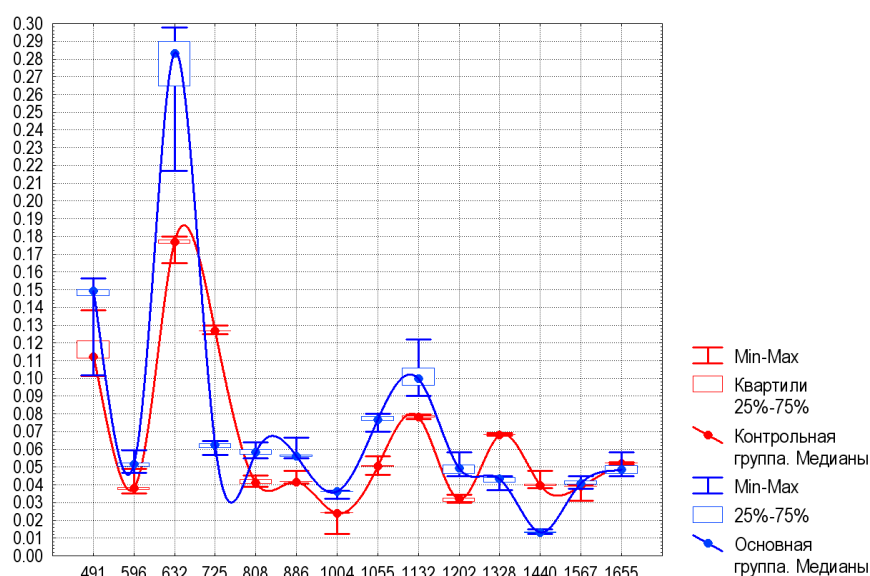


Рисунок 1 - Медианные значения спектров поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови беременных основной группы и беременных контрольной группы.

По оси абсцисс – длина волны в нм. По оси ординат – амплитуды пиков в относительных единицах.

Такое же сравнение было произведено для группы женщин до и после удаления доброкачественных образований яичников.

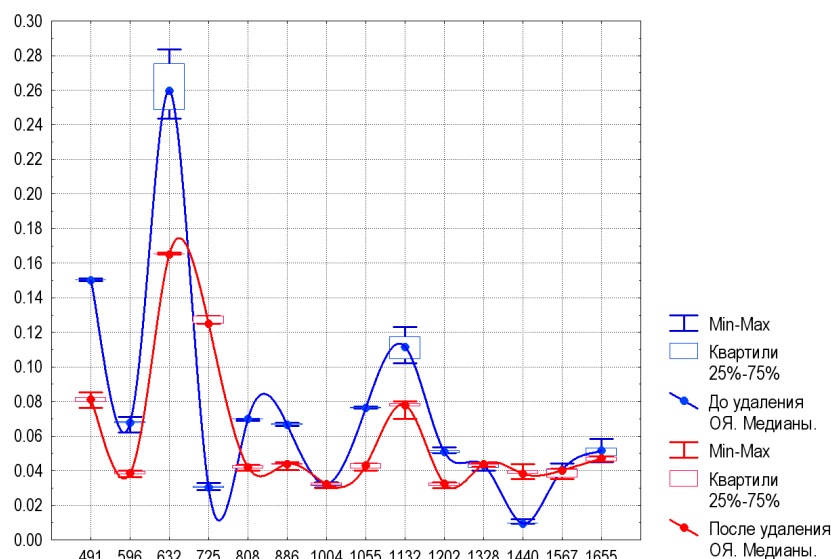


Рисунок 2 - Медианные значения спектров поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови беременных основной группы до и после удаления доброкачественных образований яичника.

По оси абсцисс – длина волны в нм. По оси ординат – амплитуды пиков в относительных единицах.

Как видно на рисунке 2, между состояниями «до» и «после» удаления доброкачественных образований яичников различия интенсивности пиковых значений в принципе аналогичны тем, что имели место при сравнении основной и контрольной групп. В связи с этим мы решили сравнить спектральные паттерны основной группы после удаления доброкачественных образований яичников с показателями контрольной группы (Рисунок 3).

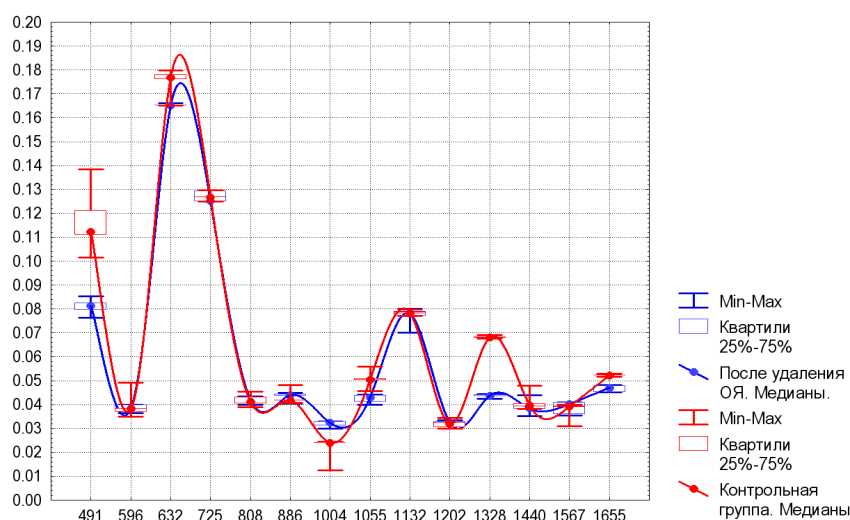


Рисунок 3 - Медианные значения спектров поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови беременных основной группы после удаления доброкачественных образований яичников в сравнении с контрольной группой.

По оси абсцисс – длина волны в нм. По оси ординат – амплитуды пиков в относительных единицах.

Паттерны спектров этих групп практически совпадают. Расчет рангового коэффициента корреляции Кендала показал, что по профилю и величине пиковых значений эти паттерны практически идентичны – $\tau = 0,91$ ($p < 0.0001$).

Корреляция паттерна пиковых значений спектров, полученных до удаления образований яичников и в контрольной группе, кратно слабее и незначимой $\tau = 0,36$ ($p > 0.07$), причем столь же слабая корреляция ($\tau = 0,36$) имела место между паттернами, полученными до и после удаления доброкачественных образований яичников. Отметим также, что корреляция паттерна пиковых значений спектров основной и контрольной групп также существенно слабее, чем между состоянием после удаления доброкачественных образований яичников и контрольной группой – $\tau = 0,56$ ($p < 0.006$) против $\tau = 0,91$ ($p < 0.0001$). Напротив, корреляция паттернов спектров до удаления доброкачественных образований яичников и в основной группе оказалась очень тесной $\tau = 0,80$ ($p < 0.0001$), то есть это идентичные по проявлениям спектра состояния. Это позволяет предположить, что удаление образований яичников приводит к восстановлению картины Рамановского спектра до вида и уровня, характерного для контрольной группы.

В ходе нашего исследования в 16 случаях после хирургического удаления доброкачественных образований в течение года после оперативного родоразрешения наблюдался рецидив данной патологии, в связи с этим проведено исследование состава плазмы крови женщин подгрупп с рецидивом и без него после родов в течение 12 месяцев (Рисунок 4).

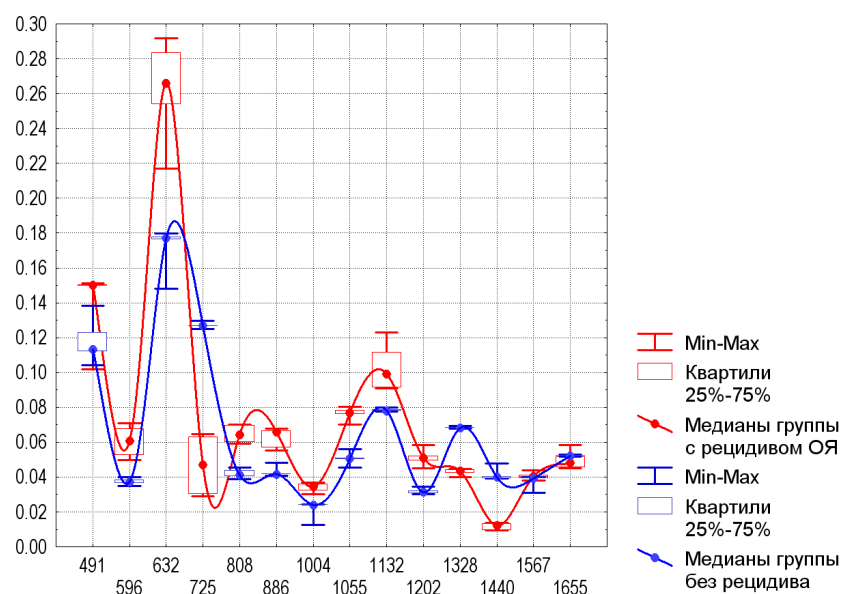


Рисунок 4 - Медианные значения спектров поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови беременных подгруппы с рецидивом доброкачественных образований яичников в течение 12 месяцев после удаления и подгруппы женщин без рецидива.

По оси абсцисс – длина волны в нм. По оси ординат – амплитуды пиков в относительных единицах.

Как видно из рисунка 4, границы варьирования амплитудных значений практически повсеместно не пересекаются. Сравнение спектров подгруппы с рецидивом доброкачественных образований яичников и контрольной группы дало абсолютно тот же результат. Имеется совпадение спектров подгруппы женщин без рецидива доброкачественных образований яичников и контрольной группы, а также спектров подгруппы с рецидивом и основной группы до удаления доброкачественных образований яичников.

По полученным результатам гистологического исследования все опухоли были доброкачественными. В 17 (34 %) случаев установлена эндометриоидная киста, в 10 (20 %) случаях – серозная цистаденома, в 6 (12 %) образцах выявлена муцинозная цистаденома. Кисты желтого тела были выявлены в 17 (34 %) случаях наблюдений.

На основании наших исследований модифицирована тактика ведения беременных женщин с доброкачественными образованиями яичников (Рисунок 5).

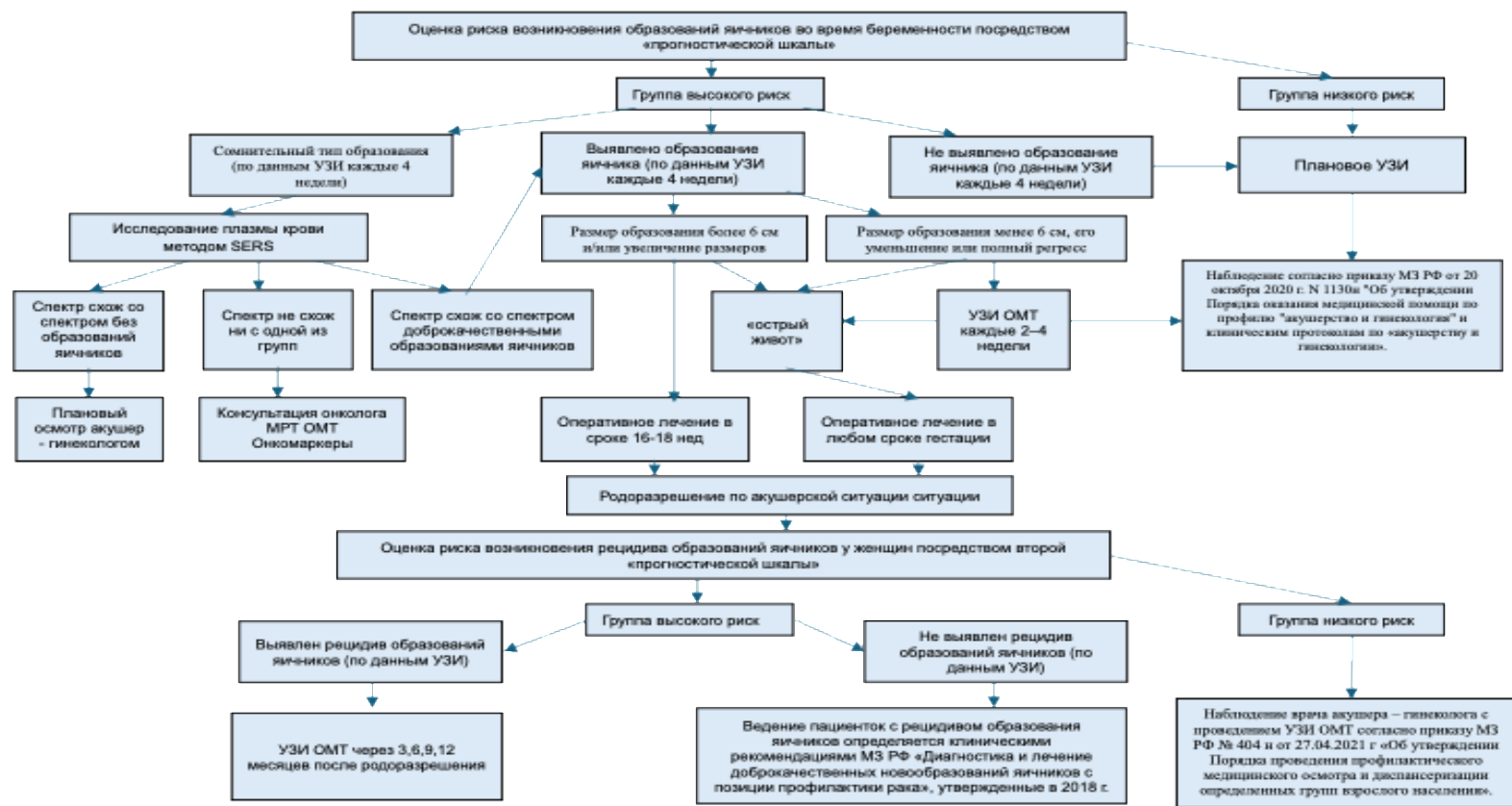


Рисунок 5 – Оптимизированный алгоритм ведения женщин с доброкачественными образованиями яичников

ВЫВОДЫ

1. Клинико-анамнестическими факторами риска развития опухолевидных образований во время беременности и в случаях рецидива являются ожирение ($p < 0.003$), альгодисменорея ($p < 0.003$), миопия ($p < 0.0001$), прерывания беременности перед первыми родами ($p < 0.0001$), эндометриоз ($p < 0.0003$), начало половой жизни ($p < 0.0001$), что позволяет их применить с целью прогнозирования данной патологии на этапе беременности и после родов, а также рецидива после удаления опухоли. На основании установленных факторов риска были сформированы две прогностических шкалы, надежность которых составила 83,06 % и 62,02 % соответственно.

2. Выявлены изменения в биохимическом составе плазмы крови у беременных с доброкачественными образованиями яичников по сравнению с биохимическим составом плазмы крови контрольной группы в виде наличия повышенной интенсивности в 6 пиках: L-аргинина (491 нм), фосфатидилинозитола (596 нм), L-тирозина (632 нм), глутамата (808 нм), D-галактозамина (886 нм) и D-маннозы (1132 нм) и сниженная интенсивность в 2 пиках: Аденина (725 нм) и Коллагена (1440 нм). Различия между спектральными паттернами до удаления доброкачественных образований яичников и контрольной группой оказались фактически те же, что и между основной и контрольной группами. Соответственно спектральные паттерны основной группы после удаления доброкачественных образований яичников с показателями контрольной группы по профилю и величине пиковых значений практически идентичны – $t = 0,91$ ($p < 0.0001$). Это позволяет предположить, что удаление образований яичников приводит к восстановлению картины Рамановского спектра до вида и уровня, характерного для группы сравнения.

3. Установлено, что при возникновении рецидива доброкачественных образований яичников в течение года после удаления Рамановский спектр практически соответствует тому, который имел место до удаления образований яичников ($p < 0.0002$). Сравнение пиковых значений Рамановских спектров подгруппы женщин без рецидива доброкачественных образований яичников и контрольной группы показало, что эти спектры практически совпадают ($p < 0.0001$).

4. Модифицированная тактика ведения беременных женщин с оценкой риска возникновения доброкачественных образований яичников на основании прогностических шкал при низкой информативности УЗИ в III триместре, а также риске рецидива данной патологии после хирургического лечения является основой персонифицированного подхода, позволяет провести своевременное плановое хирургическое лечение до возникновения картины «острого живота» и, следовательно, риска неблагоприятного перинатального исхода. Наблюдение за женщинами группы высокого риска возникновения рецидива образований яичников с контролем анализа плазмы методом Рамановской спектроскопии в послеродовом периоде и далее в течение 1 года после родоразрешения с удалением образований яичников позволит своевременно провести плановое оперативное лечение с сохранением репродуктивного потенциала.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления доброкачественных образований яичников всем женщинам, планирующим беременность, рекомендовано оценить риск возникновения данной патологии путем анкетирования по разработанной нами прогностической шкале.

2. Ведение беременных с доброкачественными образованиями яичников проводится согласно Клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака», утвержденным Минздравом РФ в 2018 г. Для беременных наиболее информативно УЗИ органов малого таза с интерпретацией образований яичников по системе O-RADS. Возможно проведение во время беременности МРТ без контрастирования. В качестве дополнительного неинвазивного метода рекомендовано определение состава плазмы крови методом поверхностно-усиленной Рамановской спектроскопии.

3. При ведении беременности у женщин с доброкачественными образованиями яичников практикующему врачу акушеру-гинекологу рекомендуется применять предложенную нами модифицированную тактику для расширения диагностических возможностей прогнозирования рецидива образований яичников, в том числе и в течение года после родоразрешения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Редкие состояния в акушерстве / А.Г. Ящук, Д.А. Фаткуллина, Л.А. Даутова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – №12. – С. 195–200.

2. Острая гинекологическая патология во время беременности / А.Г. Ящук, Д.А. Фаткуллина, И.Б. Фаткуллина [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2022. – Т. 10, № 2 (36). – С. 39–46.

3. Поверхностно-усиленная Рамановская спектроскопия как метод диагностики доброкачественных образований яичников у беременных женщин / Д.А. Фаткуллина, И.И. Мусин, А.Г. Ящук, Е.М. Гареев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19, № 1. – С. 16–22.

4. Возможность прогнозирования возникновения образований яичников у беременных / Д.А. Фаткуллина, И.И. Мусин, А.Г. Ящук, Е.М. Гареев // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2025. – Т. 12, №1. – С. 406–415.

5. Оптимизированный алгоритм ведения женщин с доброкачественными образованиями яичников во время беременности / Д.А. Фаткуллина, И.И. Мусин, Д.Ф. Абсалямова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2025. – № 4(154).