

На правах рукописи

Шашурина Юлия Александровна

**СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ
В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2025

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Кобаидзе Екатерина Глахоевна

Официальные оппоненты:

Давыдов Александр Ильгизирович - профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России, доктор медицинских наук, профессор.

Попов Александр Анатольевич - руководитель отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно - исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского, доктор медицинских наук, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__»_____2025 года в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3) и на сайте <http://www.bashgmu.ru>.

Автореферат разослан «__»_____2025 года

Ученый секретарь
объединенного учебного совета
доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) являются распространенной патологией женской репродуктивной системы, составляя 19–25 % от всех новообразований женских половых органов (Состояние проблемы ранней диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников у пациенток в постменопаузе (обзор литературы) // Н.М. Подзолкова, Р.Э. Кузнецов, О.Л. Глазкова, Л.Г. Созаева, Л.Б. Тумгоева // Гинекология. 2021. 23 (4). С. 294–299). По литературным данным, чаще доброкачественные образования яичников развиваются у пациенток позднего репродуктивного и постменопаузального возраста (Гинекология : национальное руководство. Второе изд., перераб. и доп. / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020). Отсутствие четких прогностических алгоритмов, направленных на выявление групп риска, и регламентированных скрининговых мероприятий, способствующих ранней диагностике ДОЯ, приводит к тому, что в двух из трех случаев опухолевый процесс выявляется поздно. (Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака яичников : клинические рекомендации. 2018 [Электронный ресурс]. – URL: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/диагностика_и_лечение_доброкачественных_новообразований_яичников_с_позиции_профилактики_рака.pdf (дата обращения: 14.05.2024)).

На сегодняшний день в научной литературе нет единства взглядов по вопросу этиопатогенеза ДОЯ у женщин в постменопаузе, активно изучаются факторы риска экзогенного и эндогенного характера. Большое внимание уделяется влиянию окружающей среды (урбанизации), возраста, акушерско-гинекологического анамнеза, гормонов и макро- и микроэлементов, сопутствующей соматической патологии (Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака яичников: клинические рекомендации. 2018 [Электронный ресурс]. – URL: http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser/диагностика_и_лечение_доброкачественных_новообразований_яичников_с_по

зиции _ профилактики_ рака.pdf (дата обращения: 14.05.2024); Mlodawska O.W., Saini P., Parker J.B. Epigenomic And Enhancer Dysregulation In Uterine Leiomyomas // Human Reproduction Update. 2022. 28 (4). P. 518–547; Kho P.F., Mortlock S. Genetic Analyses Of Gynecological Disease Identify Genetic Relationships Between Uterine Fibroids And Endometrial Cancer, And A Novel Endometrial Cancer Genetic Risk Region At The WNT4 1p36.12 Locus // Human Genetics. 2021. 140 (9). P. 1353–1365). Результаты научных исследований разнятся, являются актуальными стратификация факторов риска и изучение их сочетанного влияния на развитие ДОЯ у женщин в постменопаузе.

В последние годы научные исследования направлены преимущественно на изучение методов ранней диагностики новообразований яичников, активно исследуется роль серологических маркеров: СА 125, НЕ 4, СА 19.9, ингибин В, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР₁), разрабатываются различные диагностические панели (Gershtein E., Isaeva E.R. Insulin-Like Growth Factors (IGF) and IGF-Binding Proteins (IGFBP) in the Serum of Patients with Ovarian Tumors [Электронный ресурс] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165066/> (дата обращения: 25.01.2024); Association of Anti-Mullerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Inhibin B with Risk of Ovarian Cancer in the Janus Serum Bank [Электронный ресурс] / S.R. Irvin, E. Weiderpass, F.Z. Stanczyk [et al.]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932414/> (дата обращения: 25.02.2024)). Однако исследователи отмечают низкую специфичность и чувствительность изолированного использования серологических маркеров, отсутствие прогностической модели для диагностики развития ДОЯ.

В научной литературе изучаются возможности оптимизации методов визуализации новообразований яичников: УЗИ с критериями IOTA и ORADS, МРТ с применением алгоритмов AMRSS и ORADS (Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б. Возможности применения стратификационной системы O-RADS и ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей яичников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 6. С. 101–109; Солопова А.Е., Дудина А.Н. O-RADS и ADNEX

MR Scoring System: стандартизация оценки и современные подходы к стратификации рисков злокачественности образований яичников // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2019. Т. 13, № 4. С. 345–353). Однако эффективность данных методов диагностики ДОЯ часто зависит от опыта и квалификации специалиста, проводящего исследование, кроме того, КТ и МРТ являются дорогостоящими, что не позволяет использовать их в рутинной практике врача.

Изучение ДОЯ в постменопаузе в настоящее время актуально, необходима разработка прогностических алгоритмов, направленных на выделение групп риска среди женщин в постменопаузе по развитию данной патологии, разработка рекомендаций по ведению пациенток.

Цель исследования

Проведение комплексной оценки факторов риска и улучшение качества прогнозирования развития доброкачественных опухолей яичников в постменопаузальном возрасте.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamnestические особенности больных с доброкачественными опухолями яичников в постменопаузе.
2. Изучить структуру соматической патологии у больных в постменопаузе с различными доброкачественными новообразованиями яичников, провести сравнительный анализ статистической значимости исследуемых признаков для определения клинически значимых факторов развития опухоли яичника.
3. Провести комплексный анализ выявленных факторов риска развития доброкачественных опухолей яичника у больных в постменопаузальном периоде, установить клинические факторы прогноза развития опухоли яичника.
4. Изучить уровень сывороточного маркера СА 125, витамина Д, ИПФР₁, лептина, цинка, эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), определить наиболее информативные признаки для прогно-

за развития опухоли яичника в постменопаузе и расширить существующее представление о патогенетических механизмах развития заболевания.

5. На основании результатов исследования разработать математическую модель прогноза развития доброкачественных опухолей яичников.

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании использовалась общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Работа выполнена согласно этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 266. Все пациенты, принявшие участие в диссертационном исследовании подписали информированное добровольное согласие.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Диссертационная работа удовлетворяет критериям доказательной медицины. Достоверность данных, аргументация выводов, сформулированные рекомендации основываются на достаточном количестве наблюдений (440 случаев ДОЯ в постменопаузе суммарно в ретроспективной и проспективной частях исследования) и использовании сертифицированного оборудования (ультразвуковой аппарат SonoScape, S2N) и лабораторных методик диагностики (лабораторное исследование выполнялось в лаборатории ООО «МедЛабЭкспресс», лицензия № Л041-01167-59/00367914 от 22.05.2020, с применением хемилюминесцентного анализа на микрочастицах и твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Architect 2000, Abbott Laboratories, США) на этапе диагностики ДОЯ. Статистические данные обрабатывались с помощью программ Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics 22.0 (IBM Microsoft, США).

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: Межрегиональная научно-практическая конференция «Достигая целей: новое в диагностике и лечении пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы» (22 марта 2022 г.), доклад «Метаболические нарушения у пациенток в постменопаузе с патологией эндометрия и яичников»; Краевая научно-практическая конференция врачей эндокринологов, терапевтов (г. Пермь, 20–21 мая 2022 г.), доклад «Нарушение жирового обмена у больных в постменопаузе с патологией эндометрия и яичников – где место менопаузальной гормональной терапии?»; Краевая научно-практическая конференция «Достижения и пути развития современной эндокринологии» (г. Пермь, 19–20 мая 2023 г.), доклад «Уровень витамина Д и опухоли яичников у женщин»; Региональное собрание акушеров-гинекологов при поддержке Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) «Акушерство и гинекология: новые реалии – новые возможности» (г. Пермь, 22 мая 2024 г.), доклад «Доброкачественные опухоли яичников в постменопаузе».

Автор лично выполнял работу на всех этапах диссертационной работы: научно-информационный поиск, статистическую обработку первичного материала, трактовку и систематизацию полученных данных, написание и оформление рукописи диссертации, публикацию результатов научной работы в статьях и в виде докладов на конференциях. Рабочая гипотеза, методология, концепция и дизайн диссертационного исследования были сформулированы под руководством доктора медицинских наук, доцента Е.Г. Кобаидзе.

Положения, выносимые на защиту

1. Доброкачественные опухоли яичников развиваются преимущественно у женщин в поздней постменопаузе (STRAW +2) с нормальной менструальной и репродуктивной функцией в анамнезе.

2. Патогенетический механизм развития доброкачественных опухолей яичников в постменопаузе имеет многофакторный характер и ассоциирован с сопутствующей гинекологической (хронический сальпингит, хронический цервицит, пролиферативные заболевания матки, доброкачественная диспла-

зия молочной железы) и соматической патологией (ожирение, патология желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей). Выявлены метаболические особенности, ассоциированные с развитием доброкачественных опухолевых процессов в яичниках у женщин в поздней постменопаузе, о чем свидетельствует более высокий уровень ФСГ, лептина, снижение витамина Д и ИФР₁.

3. Предложенная математическая модель позволяет прогнозировать развитие доброкачественных опухолей яичников у больных постменопаузального возраста.

Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4. – «Акушерство и гинекология». Регистрационный номер диссертационного исследования № 121040500255-5.

Научная новизна

Впервые установлена взаимосвязь между возрастом пациентки по STRAW +10 и развитием ДОЯ

Впервые проведена стратификация факторов риска развития ДОЯ в постменопаузе по акушерско-гинекологическому анамнезу, сопутствующей соматической и гинекологической патологии (в частности, хроническому сальпингиту, цервициту и пролиферативным заболеваниям матки), подтверждена роль частых овуляций в анамнезе в развитии ДОЯ у женщин в поздней постменопаузе.

Впервые представлена взаимосвязь доброкачественных новообразований яичников у женщин постменопаузального возраста с недостаточностью витамина Д, нарушениями жирового обмена, повышением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лептина, а также сниженным значением ИФР₁ в плазме крови.

Представленные в диссертационной работе данные позволили расширить знания о патогенезе развития ДОЯ в постменопаузе.

Впервые выведена математическая модель прогноза развития ДОЯ в постменопаузе, предложен алгоритм амбулаторного наблюдения за женщинами постменопаузального возраста в зависимости от их принадлежности к группе высокого или низкого риска по развитию ДОЯ, а также сформулированы меры профилактики ДОЯ в постменопаузе.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате диссертационного исследования получены новые знания о значимости ассоциации клинико-анамнестических данных, сопутствующей гинекологической и соматической патологии, недостаточности витамина Д, а также изменениях ряда лабораторных показателей (ФСГ, лептин, ИПФР₁) в формировании ДОЯ в постменопаузе.

Полученные в ходе исследовательской работы результаты подтверждают вероятное влияние обменных процессов на тканевой гомеостаз в органах женской репродуктивной системы (клеточная пролиферация, неоангиогенез, сбой апоптоза). Дефицит витамина Д, снижение ИПФР₁, повышение ФСГ и лептина, вероятно, способствуют нарушению процессов пролиферации и апоптоза в яичниковой ткани.

Продемонстрирована взаимосвязь ДОЯ в постменопаузе с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нарушением жирового обмена, хроническими воспалительными заболеваниями маточных труб и шейки матки, а также пролиферативной патологией матки.

Проведенное научное исследование способствовало расширению представления об этиопатогенезе ДОЯ в постменопаузе, раскрыло мультифакторный характер заболевания, а также позволило выделить факторы, прогнозирующие развитие ДОЯ в постменопаузе.

Практическая значимость работы обусловлена разработанной регрессионной логистической моделью для прогнозирования вероятности развития ДОЯ в постменопаузе. Данная модель может использоваться на амбулаторном прие-

ме практикующим врачом для определения групп высокого и низкого риска по развитию ДОЯ среди женщин постменопаузального возраста. Внедрена схема комплексного обследования женщин постменопаузального возраста в зависимости от риска развития ДОЯ.

Опубликовано учебное пособие «Опухоли и опухолевидные образования яичников: клиника, диагностика, лечение». Представлен патент на изобретение «Способ прогнозирования развития доброкачественных опухолей яичников у женщин постменопаузального возраста».

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность следующих лечебных учреждений: Многопрофильный медицинский центр ООО «Линия жизни», г. Пермь, многопрофильный медицинский центр «Клиника Фомина», г. Пермь, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Ордена “Знак Почёта” Пермская краевая клиническая больница». Материалы работы используются в учебном процессе и в программах обучения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ.

Публикации

Результаты исследования представлены в 6 статьях в научных изданиях, входящих в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ; написаны учебное пособие в соавторстве, патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Научная работа изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунками, 29 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 137 источников, из них 92 зарубежных и 45 отечественных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось на базе гинекологического отделения ГБУЗ Пермского края «Ордена “Знак почета” Пермская краевая клиническая больница (ПККБ)» (главный врач, кандидат медицинских наук А.В. Касатов) с 2019 по 2022 г. Номер государственной регистрации темы диссертационного исследования 121040500255-5. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ (протокол № 10 от 20.11.2024). Пациентки, принявшие участие в исследовании, дали письменное добровольное информированное согласие на участие в работе, обработку персональных данных, использование биологического материала.

Для достижения обозначенных в научной работе целей и задач были выделены определенные этапы исследования.

I этап. Ретроспективное исследование: изучено 2800 историй болезней пациенток с ДОЯ в постменопаузе, проходивших лечение в гинекологическом отделении ПККБ с 2019 по 2022 г. Методом случайной выборки выделены 400 случаев, проведен анализ данных согласно форме 32, 12, 13 Росстата, использовались специально разработанные диагностические карты.

II этап. Проспективное исследование включало 2 группы пациенток постменопаузального возраста – с ДОЯ (группа 1, основная, $n = 40$) и без новообразований яичников (группа 2, сравнения, $n = 20$). Изучались акушерско-гинекологический и соматический анамнез, лабораторные показатели (липидный спектр, гормональный профиль, уровень витаминов и микроэлементов в плазме крови и онкомаркеров), данные инструментальных исследований, протоколы оперативного лечения и гистологические заключения.

Критерии включения в исследования:

- отсутствие менструальной функции (стадии +1a, +1b, +1c, +2 по STRAW +10),
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании (для участниц всех групп),

– доброкачественные опухоли яичников в постменопаузе.

Критерии исключения:

- наличие менструальной функции (стадии –2, –1 по STRAW +10),
- злокачественные и пограничные опухоли яичников,
- опухолеподобные поражения яичников (фолликулярные кисты, кисты желтого тела),
- наличие в анамнезе оперативного лечения по поводу ДОЯ,
- онкологическая патология прочей локализации,
- прием заместительной и менопаузальной гормональной терапии,
- наличие внутриматочной спирали «Мирена» в полости матки,
- обострение хронического соматического или гинекологического заболевания (все группы пациентов),
- отказ от информированного добровольного согласия на участие в исследовательской работе.

III этап. С помощью статистической обработки результатов ретроспективного анализа с применением пошагового дискриминантного анализа определены значимые клинические параметры.

IV этап. Обработка полученных результатов проспективного исследования, выделение значимых лабораторных критериев доброкачественных опухолей яичников у пациенток постменопаузального возраста.

V этап. Создана математическая модель прогноза развития ДОЯ в постменопаузе. Сформулирован алгоритм амбулаторного наблюдения и обследования женщин в постменопаузе с высоким и низким риском развития ДОЯ. Даны рекомендации по профилактике ДОЯ у женщин в постменопаузальном возрасте.

Пациенты, принявшие участие в исследовании, были обследованы по приказу № 572Н от 01.01.2012 г и № 1130Н от 20.10.2020 г. УЗИ выполнялось на аппарате SonoScape, S2N трансвагинальным и трансабдоминальным датчиками. При визуализации новообразования яичника для определения его характеристик использовали критерии IOTA (International Ovarian Tumor Analysis – Международная группа по анализу опухолей яичников).

Проводили определение: глюкозы, липидного спектра, СА 125, уровня витамина Д, ИПФР₁, лептина, цинка, эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона, ГСПГ.

Забор крови для определения уровня витамина Д, ИПФР₁, лептина, цинка, эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона, ГСПГ проводился в гинекологическом отделении ПККБ до оперативного лечения, утром натощак. Лабораторное исследование выполнялось в лаборатории ООО «МедЛабЭкспресс», лицензия № Л041-01167-59/00367914 от 22.05.2020 с применением методик хемилюминесцентного анализа на микрочастицах и твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Architect 2000, Abbott Laboratories (США).

Пациенткам с ДОЯ проводилось оперативное лечение в объеме двухсторонней аднексэктомии, надвлагалищной ампутации матки с придатками, экстирпации матки с придатками. Хирургический доступ (лапароскопический или лапаротомический) и объем операции определялись индивидуально в зависимости от размера образования, наличия спаечного процесса в малом тазу, сопутствующей соматической и гинекологической патологии.

Гистологическое исследование операционного материала проводилось в патолого-анатомическом отделении ПККБ по стандартной методике с применением окрашивания гематоксилин-эозином.

Для обработки статистических данных использовались Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Качественные признаки выражались в абсолютных значениях и относительных величинах в процентах. Статистическая значимость гипотезы проверялась с использованием хи-квадрата (χ^2), *p*-значения, отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ); оценивался относительный риск с 95%-ным доверительным интервалом. Для сравнения данных основной и контрольной групп количественные показатели оценивали с применением непараметрического метода Манна – Уитни. Взаимосвязь чувствительности и специфичности исследуемых признаков определялась с помощью ROC-анализа.

Результаты исследования

Распределение пациенток по возрасту постменопаузы, согласно шкале STRAW+10, на момент обнаружения ДОЯ было следующим: группа +2 – $76,69 \pm 4,16$ % (308) пациенток ($p < 0,001$), группа +1c – $16,5 \pm 3,65$ % (66) пациенток ($p < 0,001$), группа +1b – $4,25 \pm 1,98$ % (17) ($p < 0,001$), группа +1a была представлена $2,25 \pm 1,46$ % пациенток (9) ($p < 0,001$).

Большинство больных ДОЯ имеют в анамнезе нормальную менструальную функцию – $92,75 \pm 2,55$ % ($p < 0,001$), реализованную репродуктивную функцию – в $94,75 \pm 2,19$ % случаев имелись роды ($p < 0,001$). Согласно литературным данным, бесплодие представляется как фактор риска развития ДОЯ в постменопаузе, однако, судя по полученным в настоящем исследовании результатам, оно выявлено только у $3,51 \pm 1,81$ % больных с ДОЯ.

Для обследованных женщин с ДОЯ в постменопаузе характерна высокая частота медицинских аборт в анамнезе – $81 \pm 3,86$ % (2 медицинских аборта и более) ($p < 0,001$). Ведущими методами контрацепции были: внутриматочная спираль – $52,5 \pm 4,91$ % случаев ($p < 0,001$) и барьерная контрацепция – $43,75 \pm 4,88$ % ($p < 0,001$). Полученные результаты позволяют предположить, что частые овуляции являются фактором риска развития ДОЯ в постменопаузе, что совпадает с данными научной литературы.

Ведущей жалобой при первичном обращении пациентки с ДОЯ в постменопаузе является боль внизу живота – $57,25 \pm 4,86$ % ($p < 0,001$), в $40,5 \pm 4,86$ % случаев заболевание протекает бессимптомно ($p < 0,001$), новообразование выявляется при ультразвуковом исследовании. В большинстве случаев в постменопаузе ДОЯ имеют следующие ультразвуковые характеристики: это одностороннее ($86,25 \pm 3,39$ %) однокамерное образование ($77,25 \pm 4,21$ %, $p < 0,001$) диаметром 30–50 мм ($54,75 \pm 4,89$ %, $p < 0,001$).

Сопутствующая гинекологическая патология у пациенток постменопаузального возраста с ДОЯ преимущественно представлена хроническим сальпингитом ($52 \pm 4,91$ %, $p < 0,001$) и лейомиомой матки ($40,5 \pm 4,83$ %, $p < 0,001$), что

не исключает в патогенетическом механизме влияния хронического воспалительного процесса на развитие ДОЯ.

Соматический анамнез у больных с ДОЯ отягощен преимущественно синдромом желудочной диспепсии – $66,5 \pm 4,64\%$ ($p < 0,001$) и нарушением жирового обмена (избыточная масса тела и ожирение 1-й, 2-й, 3-й степени) – $61,2 \pm 4,25\%$ случаев ($p < 0,001$).

В патолого-анатомических исследованиях верифицируются следующие типы опухолей: серозная цистаденома – $65,25 \pm 4,68\%$ (261) случаев ($\chi^2 = 384,4$, $p < 0,001$), серозная грубососочковая цистаденома – $11 \pm 3,08\%$ (44) ($\chi^2 = 44,5$, $p < 0,001$), муцинозная цистаденома – $5,5 \pm 2,24\%$ (21) ($\chi^2 = 20,6$, $p < 0,001$), эндометриома – $3,5 \pm 1,81\%$ (14) ($\chi^2 = 12,3$, $p = 0,000$), зрелая тератома яичника – $7,25 \pm 2,33\%$ (29) ($\chi^2 = 22,7$, $p < 0,001$), фиброма яичника – $6,00 \pm 2,33\%$ (24) ($\chi^2 = 22,7$, $p < 0,001$), цистаденофиброма – $5,01 \pm 2,15\%$ (20) ($\chi^2 = 18,5$, $p < 0,001$), опухоль Бреннера – $1,5 \pm 1,19\%$ (6) ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,040$). Таким образом, ведущим гистотипом опухоли у пациенток в постменопаузе является серозная цистаденома.

По результатам гистологических заключений выявлена сочетанная патология матки у больных с ДОЯ в постменопаузе: получена статистически значимая связь между наличием полипа эндометрия с хроническим эндометритом – $50 \pm 31,77\%$ ($\chi^2 = 6,49$, $p = 0,01$) – и с гиперпластическим процессом эндометрия – $50 \pm 26,64\%$ ($\chi^2 = 9,42$, $p = 0,002$). Обращает на себя внимание сочетание аденомиоза и лейомиомы матки в $77,14 \pm 14,42\%$ случаев ($\chi^2 = 115,32$, $p = 0,001$) по результатам гистологических исследований у больных с ДОЯ в постменопаузе. Возможно, наличие аденомиоза и лейомиомы матки является фактором риска развития ДОЯ в постменопаузе, однако требуется дальнейшее исследование этого вопроса.

У пациенток постменопаузального возраста с ДОЯ выявлены: дефицит витамина Д – $77,5 \pm 13,35\%$ случаев ($p < 0,001$) (среднее значение показателя составило $22,1$ нг/мл), повышение лептина $75 \pm 13,85\%$ ($p < 0,001$) (среднее значение – $16,3$ нг/мл), дислипидемия в $55 \pm 15,91\%$ случаев. У больных основной

группы значение медианы ФСТГ было выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 5,64$; $p=0,018$), и составило 57,47 мМЕ/мл. Уровень цинка был ниже в основной группе (11 пг/мл), в группе сравнения показатель был равен 15,5 пг/мл ($p<0,06$). Эстрадиол находился в пределах референсных значений для возраста постменопаузы в обеих группах, однако абсолютные значения были выше в основной группе – 15,5 пг/мл, медиана группы сравнения – 11 (10–16) пг/мл ($p<0,07$). ИПФР₁ был в пределах нормальных значений в обеих группах, однако числовые значения были несколько выше в группе сравнения – медиана 149 (76,2–177) нг/мл против 85,45 (67,35–111,5) нг/мл в основной группе ($p<0,06$). Таким образом, изолированное определение отдельных маркеров не имеет высокого прогностического значения для определения риска развития ДОЯ в постменопаузе.

В ходе диссертационного исследования создана анкета-опросник для определения пациенток с риском развития ДОЯ в постменопаузе (рис. 1). Анкета может использоваться как врачом-клиницистом на амбулаторном приеме, так и непосредственно самой пациенткой. Суть анкеты-опросника – расчет суммы баллов, в ней настроена световая индикация: красным выделяется сумма баллов 6 и более (высокий риск развития ДОЯ), зеленым – 5 и менее (риск развития ДОЯ низкий). Интегральный показатель, рассчитанный как сумма баллов по анкете-опроснику, имеет высокую степень эффективности – 85,45 % (чувствительность 87,5 %, специфичность 80,00 %) – по сравнению с отдельными показателями. Площадь под интегральной ROC-кривой составила 0,91, что можно расценивать как отличное качество диагностического показателя.

	A	B	C	D
1				
2				
3				
4				
5				
6		Показатель	Введите значение	
7		Возраст	до 55 лет	
8		Постменопауза	да	
9		Роды в анамнезе	нет	
10		2 и более аборт в анамнезе	да	
11		Хронический сальпингит в анамнезе	да	
12		Хронический цервицит в анамнезе	нет	
13		Миома матки в анамнезе	да	
14		Ожирение в анамнезе	нет	
15		Хронические заболевания ЖКТ	да	
16		Дефицит витамина Д	да	
17		Повышение лептина	нет	
18		Барьерная контрацепция	да	
19				
20				
21		Сумма баллов	7	
22				
23				
24				
25				

Рисунок 1 – Анкета-опросник по определению
риска развития ДОЯ в постменопаузе

Большое внимание в диссертационной работе уделено прогнозированию развития ДОЯ в постменопаузе на основе анализа репрезентативной выборки из популяции. Задача прогнозирования была сформулирована так: определение риска и шансов развития ДОЯ в постменопаузе. Был использован регрессионный анализ для поиска комбинации независимых признаков, наилучшим образом прогнозирующих значение зависимого признака. Были выделены следующие признаки: возраст, уровень витамина Д, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ИПФР₁, лептина, ФСГ, эстрадиола и цинка.

Результатом регрессионного анализа стала разработанная формула

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(8,76 + 0,295x_1 + 1,09x_2 - 0,113x_3 - 0,0396x_4 - 0,0232x_5 + 0,00396x_6 + 0,159x_7 - 0,135x_8)}},$$

где e – основание натурального логарифма; x_1 – возраст, годы; x_2 – уровень СА 125; x_3 – уровень витамина Д; x_4 – уровень ГСПГ; x_5 – уровень ИПФР₁; x_6 – уровень ФСГ; x_7 – уровень эстрадиола; x_8 – уровень цинка.

При значении p , равном 0,55 и более, прогнозируется высокий риск развития ДОЯ у женщины в постменопаузе, при p менее 0,55 – низкий риск развития ДОЯ.

Интегральный показатель, рассчитанный по формуле (1), имеет высокую степень эффективности – 92,59 % (чувствительность 95,0 %, специфичность 85,71 %) – по сравнению с отдельными показателями. Площадь под интегральной ROC-кривой равняется 0,95, что можно расценивать как отличное качество интегрального диагностического показателя (рис. 2).

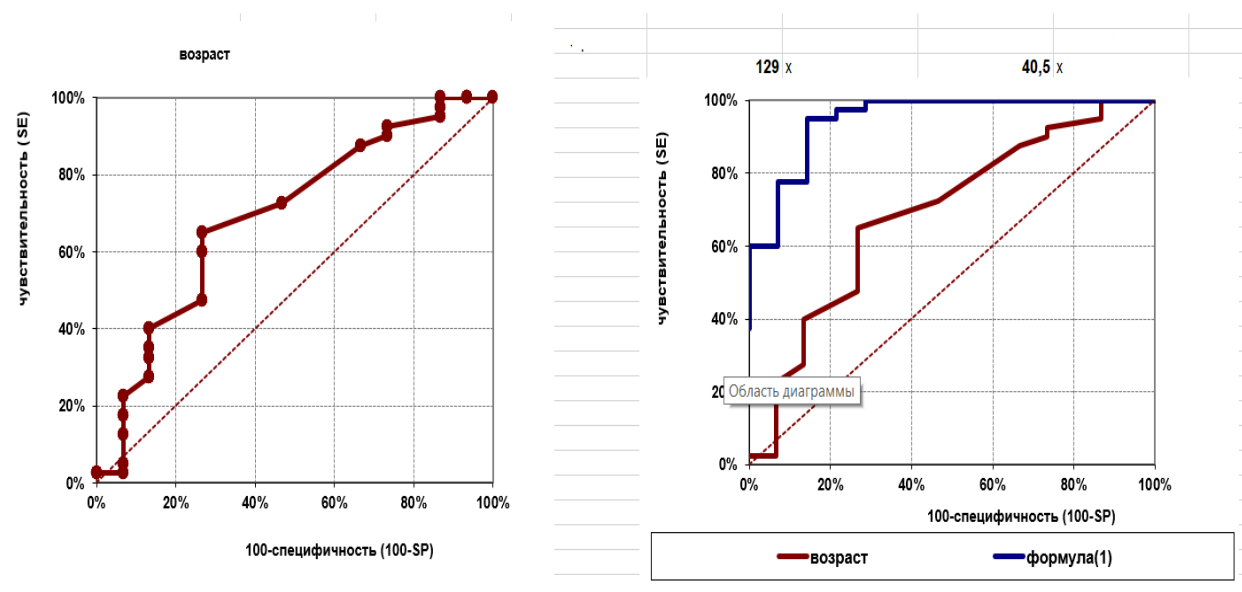


Рисунок 2 – ROC-кривая для модели, идентифицирующей доброкачественную опухоль яичника по возрасту больной и интегральному показателю. AUC = 0,69

Таким образом, разработанные в диссертационном исследовании регрессионные логистические модели способны помочь врачу определить риск развития ДОЯ у пациентки постменопаузального возраста и выбрать рациональную тактику ведения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе диссертационного исследования, помимо углубленного изучения особенностей акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток с ДОЯ в постменопаузе, проанализированы изменения лабораторных показателей, таких как ФСГ, ГСПГ, ИПФР₁, цинк, лептин, эстрадиол, СА 125, витамин Д, тестостерон и свободный тестостерон. Установлены корреляции между данными анамнеза, наличием сопутствующей соматической и гинекологической патологии и отклонениями в лабораторных тестах.

С помощью математического анализа определены наиболее важные предикторы развития ДОЯ в постменопаузе.

Путем применения регрессионного анализа рассчитаны коэффициенты для статистически значимых предикторов, создана модель прогноза риска развития ДОЯ в постменопаузе, выведена формула. Эффективность формулы составила 92,59 % (чувствительность 95,0 %, специфичность 85,71 %).

На основании результатов диссертационного исследования разработана анкета-опросник для определения групп риска по развитию ДОЯ в постменопаузе. Удобство анкеты-опросника заключается в том, что она легко интегрируется в работу клинициста на амбулаторном приеме либо может быть использована пациенткой самостоятельно. Более того, анкета-опросник показала высокую степень эффективности – 85,45 % (чувствительность 87,5 %, специфичность 80 %), что подтверждается площадью под интегральной ROC-кривой (0,91 – отличное качество диагностического показателя). При наличии высокого риска развития ДОЯ в постменопаузе предложены алгоритмы наблюдения и профилактических мероприятий, направленных на снижение возможного риска образования опухоли.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в оценке отдаленных результатов эффективности применения анкеты-опросника, формулы по расчету риска развития ДОЯ в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

1. Многофакторный анализ результатов исследования показал, что развитие доброкачественных опухолей яичников более характерно для пациенток в возрасте поздней постменопаузы (STRAW +2) – 76,69 %, у них выявлены особенности акушерско-гинекологического анамнеза: в 92,75 % случаев имеется нормальная менструальная функция, реализованная репродуктивная функция (94,75 %), преимущественными методами контрацепции являются барьерная и внутриматочная.

2. Развитие доброкачественных опухолей яичников у пациенток в постменопаузе ассоциировано с сопутствующей гинекологической патологией, в частности, с наличием хронического сальпингита (52 %), цервицита (37,5 %), пролиферативных заболеваний матки (74,2 %).

3. У пациенток позднего постменопаузального возраста с нарушением жирового обмена (61 %) и с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (синдром желудочной диспепсии – 66,5 %) ДОЯ развивается чаще.

4. Комплексный анализ позволил определить следующие факторы риска развития ДОЯ в постменопаузе: возраст – поздняя постменопауза (STRAW +2), хронические воспалительные и пролиферативные заболевания органов малого таза в анамнезе, отягощенный соматический анамнез – ожирение, хронические болезни желудочно-кишечного тракта.

5. Результаты исследования дают возможность расширить существующее представление о патогенетических механизмах развития заболевания, выявлены метаболические особенности, ассоциированные с развитием доброкачественных опухолевых процессов в яичниках у женщин, находящихся в поздней постменопаузе, о чем свидетельствует более низкий уровень ИФ-ПР₁ и высокий уровень лептина, ФСГ ($p = 0,018$), дефицит витамина Д ($p < 0,01$). Изолированное определение уровня эстрадиола, тестостерона, свободного тестостерона, ГСПГ, СА 125, цинка не имеет прогностического значения.

6. Предложенные анкета - опросник и формула по расчету прогноза развития ДОЯ в постменопаузе позволяют определить вероятность развития новообразования яичника в постменопаузе с точностью до 85,45% (анкета-опросник для определения групп риска) и до 92,59% (формула по расчету прогноза развития ДОЯ в постменопаузе).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом выявленных факторов риска развития ДОЯ в постменопаузе пациенткам фертильного возраста рекомендованы следующие меры профилактики: снижение количества аборт, использование гормональных контрацептивов (при отсутствии противопоказаний), профилактика воспалительных заболеваний органов малого таза.

2. ДОЯ у женщин в постменопаузе чаще имеет бессимптомный характер, при наличии жалоб ведущим клиническим проявлением является боль внизу живота которая ассоциируется с размером образования яичника от 30мм в диаметре, соответственно подчеркивается важность ежегодных профилактических осмотров данной возрастной категории пациенток.

3. С целью прогнозирования развития ДОЯ в постменопаузе в условиях женских консультаций рекомендовано использовать анкету-опроснику. При определении высокого риска (сумма баллов – 6 и более) применить интегрированный компьютерный скрининг для дальнейшего прогноза развития доброкачественных новообразований яичников по разработанной формуле. При результате p , равном 0,55 и более, прогнозировать высокий риск развития ДОЯ.

4. Пациенткам постменопаузального возраста с низким риском развития ДОЯ (сумма баллов в анкету-опроснике 5 и менее) рекомендовано наблюдение согласно регулирующим документам РФ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология").

5. У пациенток постменопаузального возраста с высоким риском развития ДОЯ рекомендовано УЗИ органов малого таза 1 раз в 12 месяцев, коррек-

цию метаболических нарушений (снижение веса, дотация витамина Д согласно клиническим рекомендациям, утверждённым в РФ), лечение и профилактику соматической патологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кобаидзе, Е.Г. Опухоли яичников у пациенток позднего репродуктивного и постменопаузального возраста / Е.Г. Кобаидзе, Ю.А. Шашурина, В.С. Заплата // Уральский медицинский журнал. – 2020. - №1 88. – С. 122–128.

2. Кобаидзе, Е.Г. Акушерско-гинекологический анамнез больных с опухолями яичников в постменопаузе / Е.Г. Кобаидзе, Ю.А. Шашурина // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37, № 5. – С. 35–42.

3. Кобаидзе, Е.Г. Опухоли яичников у пациенток постменопаузального возраста / Е.Г. Кобаидзе, Ю.А. Шашурина, Б.К. кызы Гурянова // Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2020. – С. 6–7.

4. Кобаидзе, Е.Г. Опыт применения полисахаридов 2QR-комплекса в предоперационной подготовке пациенток постменопаузального периода / Е.Г. Кобаидзе, Ю.А. Шашурина, Ю.Н. Матвеева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 84–88.

5. Шашурина, Ю.А. Данные лабораторных исследований у больных постменопаузального возраста с доброкачественными опухолями яичников / Ю.А. Шашурина, Е.Г. Кобаидзе // Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2024. – С. 167–169.

6. Шашурина, Ю.А. Клинико-лабораторные особенности пациентов с доброкачественными опухолями яичников в постменопаузе / Ю.А. Шашурина, Е.Г. Кобаидзе // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 16–22.

7. Шашурина, Ю.А. Анализ клинико-морфологических характеристик пациенток постменопаузального возраста с доброкачественными опухолями яичников / Ю.А. Шашурина, Е.Г. Кобаидзе // Дальневосточный медицинский журнал. - 2025. - №2. - С. 34 - 38.

8. Шашурина, Ю.А. Прогноз риска развития доброкачественных опухолей яичников в постменопаузе // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, №1. – С. 49 – 54.

9. Опухоли и опухолевидные образования яичников: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие / Е.Г. Кобаидзе, Н.В. Статных, М.М. Падруль, Ю.А. Шашурина ; ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. – Пермь, 2024. – 84 с.

10. Способ прогнозирования развития доброкачественных опухолей яичников у женщин постменопаузального возраста: патент на изобретение №2840309/ Е.Г. Кобаидзе, Ю.А. Шашурина; ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГСПГ – глобулин, связывающий половые стероиды

ДОЯ – доброкачественные опухоли яичников

ИПФР₁ – инсулиноподобный фактор роста 1

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМКБ – Пермская краевая клиническая больница

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

СА 125 – Cancer Antigen 125 – раковый антиген 125

ИОТА – International Ovarian Tumor Analysis – международная группа по анализу опухолей яичников

STRAW +10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) – рабочая группа по изучению стадий репродуктивного старения у женщин