

На правах рукописи



Юрова Мария Владимировна

**Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов
с образованиями яичников**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

14.01.12 – Онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

кандидат медицинских наук, доцент
кандидат медицинских наук

Павлович Станислав Владиславович
Хабас Григорий Николаевич

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Давыдова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинава Департамента здравоохранения города Москвы", отдел онкохирургии тазового дна, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «06» июня 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Опухоли и опухолевидные образования яичников (ООВОЯ) выявляются у женщин репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возрастов (Wolfman W., 2020). Диагностика ООВОЯ является одной из наиболее актуальных и сложных клинических задач для современной гинекологии и онкологии. Тактика ведения пациентов зависит от гистологического типа ООВОЯ и стадии заболевания при злокачественном новообразовании (ЗНО) яичников (Timmerman D., 2021; Suh-burgmann E., 2016). Показаниями к хирургическому или консервативному ведению пациентов являются данные методов лабораторной (исследование онкомаркеров крови и др.) и визуальной (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и др.) диагностики, а также исследований, требующих инвазивных вмешательств (биопсия опухоли для гистологического исследования, пункция для цитологического исследования асцита и др.). Отсутствие патогномичных проявлений заболеваний придатков, низкая специфичность и ограниченная доступность высокоточных методов обуславливают сложности дифференциальной диагностики ООВОЯ.

В структуре заболеваемости ЗНО женского населения Российской Федерации на ЗНО яичников приходится 4,1% (Каприн А.Д., 2020). От 3 до 14% пациентов составляют женщины репродуктивного возраста (Каприн А.Д., 2020; Назаренко Т. А., 2020; Ashraf M. A., 2018; Tomao F., 2018). Отсутствие общепризнанного скрининга ЗНО яичников (Grossman D. C., 2018) приводит к выявлению заболевания на распространенных (III-IV стадии) опухолевого процесса (Maringe C., 2012). Объем и характер первичного лечения имеют решающее значение в прогнозе выживаемости пациентов с серозным раком яичников (РЯ), - наилучшие онкологические результаты комбинированного лечения обеспечивает выполнение циторедуктивной операции (ЦРО) без остаточной опухоли и проведение платиносодержащей химиотерапии (ХТ). Однако достижение полной ЦРО является сложной задачей для клинициста и требует исследования предикторных факторов ее достижения при распространенных стадиях заболевания.

Необходим поиск и исследование новых методов диагностики, мониторинга и прогнозирования исходов лечения, которые должны учитывать биологические особенности ООВОЯ. Ключевое значение отведено повышению специфичности клинических методов, а также разработке новых, в том числе малоинвазивных, тестов.

Цель исследования: усовершенствование дифференцированного подхода к ведению пациентов с опухолями и опухолевидными образованиями яичников на

основании применения молекулярных маркеров, выявленных при помощи омиксных технологий.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность клиничко-лабораторных и инструментальных методов диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников.
2. Проанализировать диагностическую точность моделей, построенных на основании различий липидных профилей крови, при опухолях и опухолевидных образованиях яичников.
3. Изучить экспрессию экзосомальных микроРНК плазмы крови при распространенном серозном раке яичников и при наружном генитальном эндометриозе с кистозным поражением яичников для выявления потенциальных маркеров данных заболеваний.
4. Методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса плазмы крови выявить взаимосвязь изменений метаболитов и содержания маркера СА 125 крови пациентов с распространенными стадиями серозного рака яичников высокой степени злокачественности.
5. Определить прогностическую значимость маркеров крови, выявленных при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, для предикции выживаемости без прогрессирования пациентов с III-IV стадиями рака яичников высокой степени злокачественности.
6. Усовершенствовать алгоритм ведения пациентов с изученными опухолями и опухолевидными образованиями яичников на основании полученных данных.

Научная новизна

Изучены диагностическая точность применения многофакторной модели ADNEX (Assessment of Different Neoplasia in the Adnexa), разработанной международной группой ЮТА (Butureanu T., 2021; Timmerman D., 2021), при доброкачественных (эндометриоидные кисты (ЭКЯ), серозная цистаденома, тератома), пограничных и злокачественных (серозный рак яичников высокой (РЯ ВСЗ) или низкой (РЯ НСЗ) степени злокачественности) ООВОЯ. На основании комплексного применения клинических и лабораторно-инструментальных методов построены прогностические модели, демонстрирующие точность диагностических и прогностических методов.

На основании выявленных при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) и программного обеспечения уникальных липидных профилей крови впервые установлена возможность дифференциальной диагностики ООВОЯ. Установлены липидные предикторы различных клинических и онкологических исходов лечения пациентов с распространенными

стадиями серозного РЯ ВСЗ. При помощи высокопроизводительного секвенирования нового поколения плазмы крови изучены экзосомальные маркеры РЯ ВСЗ и ЭКЯ при наружном генитальном эндометриозе. Методом спектроскопического ядерного магнитного резонанса (ЯМР) установлено изменение содержания ряда метаболитов крови и взаимосвязь данного изменения с СА 125 при распространенных стадиях РЯ ВСЗ.

Практическая значимость

Изучена диагностическая точность определения маркеров крови (СА 125, HE4, ROMA) и УЗИ (в том числе с расчетом модели ADNEX) у пациентов с ООВОЯ. Проведено исследование липидного профиля, метаболитов и экзосомальных микроРНК крови при ООВОЯ. В результате показана возможность идентификации различий липидного состава крови пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными (в том числе ранними стадиями серозного РЯ ВСЗ) ООВОЯ, - отмеченные закономерности позволяют рассматривать исследование панелей липидов в качестве перспективного уточняющего метода, позволяющего сократить круг дифференциально - диагностического поиска при неоднозначных данных клинической и инструментально-лабораторной диагностики. Усовершенствование алгоритма неинвазивной диагностики при помощи внедрения новых данных молекулярной визуализации (липиды, метаболиты, микроРНК) позволит более взвешенно выбирать тактику дальнейшего ведения пациентов в пользу динамического наблюдения или оперативного вмешательства при ООВОЯ.

Изучена предикторная ценность клинико-лабораторных факторов для прогнозирования онкологических исходов, а именно: выполнение ЦРО без остаточной опухоли, чувствительность опухоли к платиносодержащей терапии, длительность выживаемости без признаков прогрессирования (ВВП) пациентов с распространенным РЯ ВСЗ. Предложен алгоритм прогнозирования исходов комбинированного лечения пациентов с распространенным РЯ.

Положения, выносимые на защиту

1. Информативность данных инструментально-лабораторного этапа обследования пациентов с опухолями и опухолевидными образованиями яичников ограничена. Выполнение УЗИ с расчетом показателей модели ADNEX является доступным и воспроизводимым методом дифференциальной диагностики, повышающим точность исследования при серозных цистаденомах, пограничных опухолях, раке яичников низкой и высокой степеней злокачественности.

2. Диагностическая точность липидного профилирования крови сопоставима с результатами эхографического и маркерного исследований, что позволяет рекомендовать данный неинвазивный метод в качестве уточняющего исследования для

дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей и опухолевидных образований яичников.

3. Исходно более высокий СА 125, изменение липидного профиля (повышение триглицерида 18:0 18:1 18:2 и плазменилэтаноламина 16:0/22:6 до первичной циторедукции и снижение плазменилхолинов 18:0/18:2 и 24:1/20:5 до интервальной циторедукции), более старший возраст пациентов, начало лечения с неoadьювантной химиотерапии и выполнение циторедуктивной операции с остаточной опухолью являются предикторами менее благоприятных исходов лечения пациентов с распространенными стадиями серозного рака яичников высокой степени злокачественности.

Личный вклад автора

Автор участвовал в выборе темы научной работы, разработке цели, задач и дизайна исследования, прохождении этических комитетов, а также в лечебном процессе пациентов на всех этапах их пребывания в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Автором была проведена клиническая интерпретация инструментально-лабораторных результатов, статистическая обработка и обобщение полученных данных. Результаты были представлены автором лично и в соавторстве на российских и международных конгрессах и конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 14.01.01 - Акушерство и гинекология (пункты 3 и 4), 14.01.12 – Онкология (пункты 2, 3 и 4).

Апробация

По результатам исследования опубликована 21 работ, в том числе 11 полнотекстовых статей и 10 тезисов. Основные положения диссертационной работы были представлены на конгрессах и конференциях (II Международная морфологическая научно-практическая конкурс-конференция «Морфологические науки — фундаментальная основа медицины» (2017 г.), Весенний интенсив «Инновационные достижения в онкологии: I do research» (2017 г.), XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине (2020 г.), национальный Конгресс с международным участием ЛАБРИН (2020, 2021 гг.), XXVI Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (2020 г.), ESGO, State-of-the-Art -Advances in Gynecologic Cancer (Copenhagen, Denmark, 2020 г.), «БИОМЕДТЕХ 2020» (Pharma's cool, Кластер БМТ Фонда «Сколково»), XXVII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (2020 г.), Региональный и Всероссийский научно-образовательный форум "Мать и дитя" (2020, 2021 гг.), Международный медицинский Форум «Вузовская наука.

Инновации» (2021 г.), Международный конкурс исследовательских работ молодых ученых «High-level research» (2021 г.), Российский научно-практический конгресс «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения» (2021 г.), III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов (2021 г.), Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до менопаузы» (2020, 2022 гг.). Работа обсуждена на межклиническом заседании апробационной комиссии кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 17 марта 2022 года (протокол № 3).

Внедрение результатов работы в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения ультразвуковой и функциональной диагностики и отделения инновационной онкологии и гинекологии института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Акт о внедрении результатов № 16 от 15.03.2022 г.), а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», читаемой ординаторам и слушателям программ дополнительного профессионального образования по специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология (Акт о внедрении результатов № 16 от 15.03.2022 г.).

Публикации

По результатам исследований опубликована 21 работа, из них 11 полнотекстовых статей (10 - в журналах, индексируемых в базах данных Scopus / Web of Science, 1 - в издании, рекомендуемом высшей аттестационной комиссией), а также 10 тезисов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из оглавления, введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, словаря терминов, списка источников литературы и приложения. Работа представлена на 247 страницах, иллюстрирована 81 рисунком и 76 таблицами. Библиографический указатель включает 258 литературных источников, в том числе 20 российских и 238 зарубежных изданий.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Проведены ретроспективное и проспективные исследования, в которые суммарно были включены 350 человек (6 групп исследуемых: доброкачественные (ДОЯ: ЭКЯ, серозная цистаденома, зрелая тератома), пограничные (ПОЯ) и злокачественные (РЯ НСЗ, РЯ ВСЗ (подгруппы: РЯ ВСЗ I-II и III-IV стадий), группа контроля (подгруппы: репродуктивный возраст (РВ), период менопаузального перехода и постменопаузы (МПВ))). Группу контроля составили тщательно опрошенные и предварительно обследованные (УЗИ органов малого таза, клинические и биохимические показатели анализов крови, маркеры СА 125 и НЕ4, алгоритм ROMA и индекс RMI) наблюдаемые, соответствовавшие критериям включения.

Критерии включения: подписанное информированное добровольное согласие, возраст более 18 лет, гистологическая верификация диагноза.

Критерии исключения: данные пересмотра стеклопрепаратов о гистотипе злокачественной опухоли яичников, отличающемся от серозного РЯ ВСЗ или сопутствующем ему, первично-множественные опухолевые заболевания.

Для решения 1, 2, 3 и 4 задач проведен анализ данных, полученных на клинко-лабораторном этапе ведения пациентов (жалобы пациентов, изменения маркеров крови, данные УЗИ); при помощи омиксных технологий проведены исследования диагностической точности специальных методов (ВЭЖХ-МС, ЯМР, высокопроизводительное секвенирование нового поколения). В процессе ВЭЖХ-МС определены липидные профили крови пациентов исследуемых групп; с помощью метода дискриминантного анализа ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS-DA) на основании уровней статистически значимых липидов было выполнено построение OPLS-моделей, рассчитаны параметры точности моделей (R^2 и Q^2). Для решения 6 задачи отобраны наиболее точные из изученных методов дифференциальной диагностики ООВОЯ. Для решения 5 и 6 задач проведен анализ факторов, влияющих на эффективность и исходы комбинированного лечения РЯ ВСЗ. В качестве конечных точек были выбраны длительность ВБП (Chowdhury S., 2020) и платиночувствительность. Анализ различий ВБП после комбинированного лечения проведен при помощи метода Каплана-Мейера (с применением лог-ранк критерия Мантеля-Кокса) и метода регрессии Кокса (определены риски рецидива заболевания). Проведено исследование крови для поиска маркеро-кандидатов неинвазивной диагностики и предикции исходов лечения.

Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием программ *IBM SPSS Statistics* (v. 26, США) и *StatTech v. 2.4.8* (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Пациенты исследуемых групп с ООВОЯ, за исключением РЯ ВСЗ ($Q_1-Q_3 = 47-61$ год), были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ; $p \geq 0,05$). Наиболее распространенной жалобой пациентов были нерегулярные или постоянные боли тянущего или колющего характера. Среди остальных были отмечены жалобы на нарушение менструального цикла, симптомы астенического синдрома, увеличение живота в размере, проявления диспепсии. 47 пациентов из 222 (21,17%) не предъявляли жалоб на наличие у них ООВОЯ.

При сравнении данных протокола УЗИ органов малого таза пациентов с ООВОЯ в 89,19% было установлено соответствие заключения УЗИ гистологическому диагнозу, в 10,81% - отмечено расхождение данных. Показатели чувствительности, специфичности УЗИ органов малого таза, выполненного врачом-экспертом пациентам с доброкачественными, пограничными и злокачественными ООВОЯ, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели диагностической точности УЗИ органов малого таза, выполненного экспертом, в дифференциальной диагностике ООВОЯ

Группа ООВОЯ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Серозная цистаденома	91,67	85,16
ЭКЯ	92,04	87,96
Зрелая тератома	85,63	79,6
ПОЯ	40,26	50
РЯ НСЗ	86,95	51,77
РЯ ВСЗ I-II стадии	74,85	18,5
РЯ ВСЗ III-IV стадии	96,15	89,69

Было установлено статистически значимое различие маркеров в крови исследуемых. Для прогнозирования наличия ЗНО (ПОЯ, РЯ НСЗ, РЯ ВСЗ I-II стадий) среди пациентов 6 групп проведен двухэтапный анализ диагностической ценности маркеров, ROMA и RMI. Показатели чувствительности (Se), специфичности (Sp), а также прогностическая ценность положительного (ПЦ «+») и отрицательного (ПЦ «-») результатов приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Диагностическая точность определения маркеров крови для дифференциальной диагностики ЗНО от ДОЯ

Маркер	Se, %	Sp, %	ПЦ «+», %	ПЦ «-», %
СА 125, Ед/мл	85,9	39,29	66,34	66,67
HE4, пмоль/л	89,94	14,16	59,58	50
ROMA	93,08	52,88	60,16	90,91

Показатели точности данных УЗИ и результатов определения маркеров для дифференциальной диагностики ПОЯ, РЯ НСЗ и ранних стадий РЯ ВСЗ от ДОЯ приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели диагностической точности исследования СА 125 и НЕ4 крови, расчета индексов на основании маркеров крови и данных УЗИ органов малого таза, выполненного экспертом, в дифференциальной диагностике ПОЯ, РЯ НСЗ и I-II стадий РЯ ВСЗ от ДОЯ

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦ «+», %	ПЦ «-», %
	Рак яичников низкой степени злокачественности			
СА 125, Ед/мл	93,75	30,58	9,49	98,44
НЕ4, пмоль/л	93,75	14,42	7,77	96,77
ROMA	93,75	12,74	7,5	96,43
RMI	60	64,15	9,52	96,23
УЗИ	86,95	51,77	н/о *	н/о
I-II стадии рака яичников высокой степени злокачественности				
СА 125, Ед/мл	80	29,72	5,1	96,92
НЕ4, пмоль/л	100	10,29	5,18	100
ROMA	100	11,21	5	100
RMI	56,25	64,71	14,29	93,4
УЗИ	74,85	18,5	н/о	н/о
Пограничные опухоли				
СА 125, Ед/мл	53,33	25	10,19	77,05
НЕ4, пмоль/л	73,33	11,86	11,4	74,19
ROMA	100	11	14,42	100
RMI	3,33	55,4	1,59	72,64
УЗИ	40,26	50	н/о	н/о

* н/о – не определено

Показано, что специфичность и чувствительность определения маркеров (СА 125 и НЕ4) при ряде ООВОЯ не превышают 70%, даже при расчете алгоритма, основанного на учете изменений обоих маркеров (ROMA) и данных УЗИ (RMI).

На основании данных УЗИ для исследуемых всех групп и подгрупп были рассчитаны показатели модели ADNEX, определена точность применения данной комплексной модели в дифференциальной диагностике ДОЯ, ПОЯ и ЗНО значительно повышает точность эхографического исследования органов малого таза пациентов с исследуемыми ООВОЯ (AUC>0,7, Se>70%, Sp>70%, p<0,05) за исключением пациентов с ЭКЯ и зрелой тератомы. В связи с чем применение модели ADNEX может быть рекомендовано всем пациентам с ООВОЯ; при подозрении на ЭКЯ или зрелую тератому необходимы дополнительные методы уточняющей диагностики.

Далее методом ВЭЖХ-МС в режимах отрицательных (РОИ) и положительных (РПИ) ионов была выполнена молекулярная визуализация образцов крови пациентов. Для дифференциальной диагностики ООВОЯ проведено попарное сравнение липидных профилей образцов. Построенные прогностические модели были статистически значимыми во всех случаях (p<0,05, AUC>0,7), за исключением ряда сравнений (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели моделей логистической регрессии при определении липидного профиля плазмы крови пациентов с ООВОЯ при помощи метода ВЭЖХ-МС

Группа	AUC, %	Se, %	Sp, %
РЯ ВСЗ – контроль (РОИ)	94	82	100
РЯ ВСЗ I-II и III-IV стадий (РПИ)	81	92	60
РЯ ВСЗ I-II стадий - контроль (РПИ)	70	80	58
РЯ ВСЗ – цистаденома (РОИ)	89	71	97
РЯ ВСЗ – ЭКЯ (РПИ)	89	88	94
РЯ ВСЗ – тератома (РПИ)	88	86	86
РЯ ВСЗ - РЯ НСЗ (РПИ)	75	84	69
РЯ ВСЗ – ПОЯ (РОИ)	86	81	86
I-II стадии РЯ ВСЗ – ПОЯ (РПИ)	92	100	75

Для изучения возможности выявления серозного РЯ ВСЗ на ранних стадиях при помощи ВЭЖХ-МС липидного профиля крови был отобран 41 образец крови пациентов с РЯ ВСЗ I-II (n=5) и III–IV стадиями (n=23), а также наблюдаемых группы контроля (n=13). В результате анализа ВЭЖХ-МС было идентифицировано 345 липидов, 128 из которых внесли наиболее значительный вклад в построение моделей, дифференцирующих РЯ от группы контроля (95 были снижены, 33 - повышены при РЯ; $R^2=0,87$, $Q^2=0,80$, $Se=100\%$, $Sp=100\%$) и 99 дифференцировали образцы крови пациентов с I-II стадиями от образцов пациентов с III-IV стадиями ($AUC=0.99$, $Se=96\%$, $Sp=100\%$; рисунок 1).

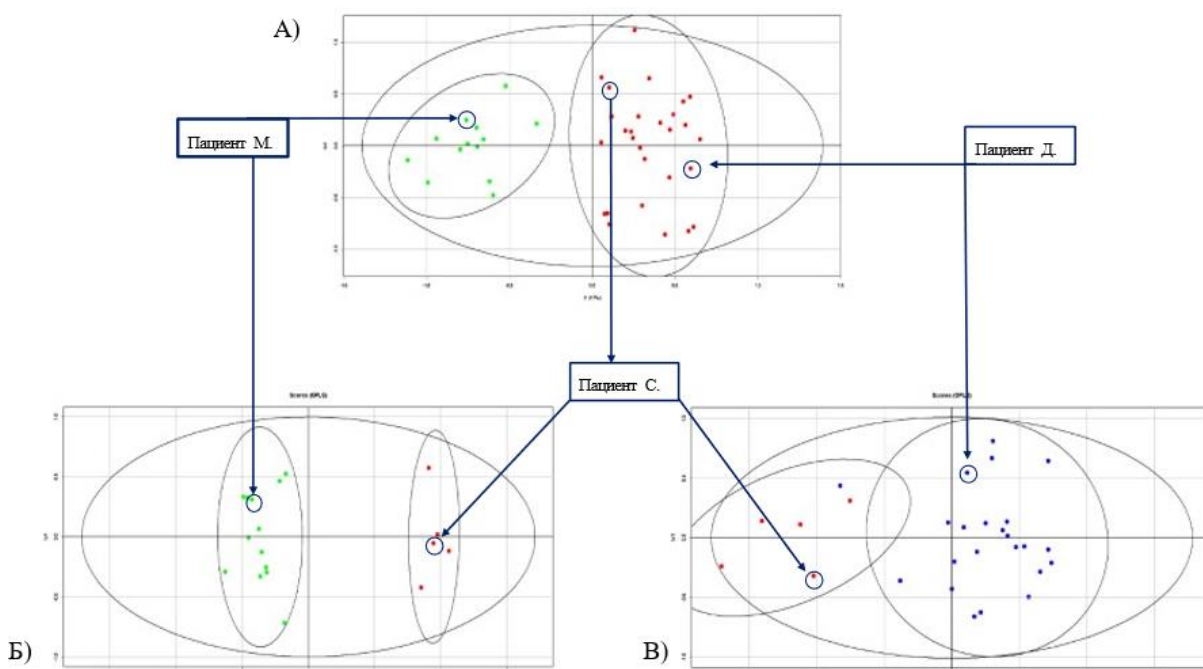


Рис. 1 – Топическое расположение на графиках счетов пациентов Д. (36 лет, диагноз: «Рак яичников IVB стадии T3cNxM1 (метастатическое поражение печени и легких)»), С. (47 лет, диагноз «Рак яичников IA стадии, T1aNxMo. Состояние после нерадикального хирургического лечения от 27.11.2019»), М. (46 лет, наблюдаемый группы контроля) на графиках счетов, построенных по результатам OPLS-анализа ВЭЖХ-МС данных. Сравнение образцов: а) группа контроля (зеленые точки), пациенты с РЯ ВСЗ I-IV стадий (красные точки); б) группа контроля (зеленые точки), РЯ ВСЗ I-II стадий (красные точки); в) I-II (красные точки), III-IV (синие точки) стадии РЯ ВСЗ

На основании полученных данных о различии липидных профилей крови, можно с высокой точностью выявить РЯ ВСЗ, в частности ранние стадии заболевания.

При прицельном рассмотрении повышенных липидов, вошедших в состав дифференцирующих панелей, были получены следующие данные. Повышение 9 липидов (PS 16:0_20:3, SM d18:1/18:0, TG 16:0_18:0_18:1, PE 16:0_22:6, PC 16:0_20:4, TG 18:0_22:6_8:0, TG 18:1_18:2_20:5, SM d16:0/18:0, PC 16:0_16:1) позволило дифференцировать образцы крови пациентов с РЯ ВСЗ от крови наблюдаемых группы контроля. Повышение PEtOH 26:1_26:4 было отмечено у пациентов с РЯ НСЗ и ПОЯ, PC 16:0_18:3 - при РЯ ВСЗ III-IV стадий и РЯ НСЗ, OхPE 16:0_18:2 – при РЯ ВСЗ III-IV стадий и цистаденоме, MGDG 16:0_20:2 и MGDG 18:1_22:6 – при цистаденоме, зрелой тератоме или РЯ ВСЗ III-IV стадий, PC 22:6_23:0 и OхPC 18:0_18:4 – при цистаденоме, тератоме и при РЯ ВСЗ I-II стадий, SM d20:0/16:0 – при тератоме, РЯ НСЗ и при РЯ ВСЗ I-II стадий, TG 10:0_18:2_22:6 – при ЭКЯ, тератоме и РЯ ВСЗ III-IV стадий, OхTG 16:1_18:0_16:1 – при РЯ ВСЗ III-IV стадий, или РЯ НСЗ, или ПОЯ, DG 16:0_18:1 – при ДОЯ или ПОЯ, но не встречалось в других группах. Повышение TG 16:0_18:0_18:4 и DG 18:1_18:2 было отмечено во всех группах, но не встречалось у пациентов с ранними стадиями РЯ ВСЗ. Был выделен перечень дифференциально-диагностически значимых липидов, различимых при изученных нозологиях (приложение 1).

Построены прогностические модели определения повышения СА 125 и изменения липидного профиля при помощи метода ВЭЖХ-МС при ООВОЯ (таблица 5). Наиболее выраженные дифференциально-диагностические преимущества определяемых липидных профилей крови методом ВЭЖХ-МС по сравнению с определением повышения СА 125 были показаны для большинства из перечисленных сравнений, в том числе для наиболее клинически значимых из них: ПОЯ от серозной цистаденомы, ПОЯ от тератомы, РЯ НСЗ от тератомы, РЯ ВСЗ ранних стадий от тератомы и ПОЯ, - при попарном сравнении нозологии различаются по липидному профилю с показателями площади под ROC-кривой более 70% и чувствительностью и специфичностью построенных прогностических моделей > 70%.

При сравнении образцов крови пациентов с ПОЯ, РЯ НСЗ и РЯ ВСЗ с образцами крови наблюдаемых группы контроля были выявлены статистически значимые изменения липидов при каждом типе серозных опухолей яичников ($p < 0,05$, $AUC > 0,7$). При ПОЯ было отмечено изменение (повышение или снижение - ↑ или ↓, таблица 6) липидов, вовлеченных в различные метаболические пути (рисунок 1).

Таблица 5 – Показатели моделей логистической регрессии при определении изменений СА 125 и липидного профиля плазмы крови пациентов с ООВОЯ

Сравнение	СА 125			Липидный профиль		
	AUC	Se	Sp	AUC	Se	Sp
контроль / цистаденома	0,75	0,77	0,78	0,88	0,93	0,77
контроль / ЭКЯ	0,96	0,96	0,96	0,87	0,82	0,75
контроль / тератома	0,83	0,76	0,96	0,86	0,91	0,73
контроль / ПОЯ	0,61	0,57	0,96	0,82	0,75	0,77
контроль / РЯ НСЗ	0,93	0,94	0,96	0,88	0,81	0,92
контроль / РЯ ВСЗ (I-II)	0,91	0,9	0,96	0,7	0,8	0,58
контроль / РЯ ВСЗ (III-IV)	0,97	0,96	0,96	0,97	0,92	0,96
цистаденома / ЭКЯ	0,96	0,95	0,96	0,82	0,74	0,77
цистаденома / тератома	0,76	0,76	0,94	0,83	0,67	0,87
цистаденома / ПОЯ	0,57	0,57	0,97	0,81	0,75	0,8
цистаденома / РЯ НСЗ	0,93	0,94	0,94	0,78	0,75	0,83
цистаденома / РЯ ВСЗ (I-II)	0,89	0,9	0,94	0,8	0,6	0,97
цистаденома / РЯ ВСЗ (III-IV)	0,97	0,96	0,97	0,9	0,72	0,93
ЭКЯ / тератома	0,9	1	0,81	0,81	0,71	0,8
ЭКЯ / ПОЯ	0,93	1	0,79	0,75	0,71	0,75
ЭКЯ / РЯ НСЗ	-	-	-	0,79	0,61	0,86
ЭКЯ / РЯ ВСЗ (I-II)	0,77	0,9	0,81	0,78	0,7	0,84
ЭКЯ / РЯ ВСЗ (III-IV)	0,47	0,52	0,77	0,93	0,92	0,86
тератома / ПОЯ	0,63	0,57	0,86	0,91	0,75	1
тератома / РЯ НСЗ	0,72	0,69	0,86	0,81	0,85	0,76
тератома / РЯ ВСЗ (I-II)	0,59	0,6	0,86	0,81	1	0,71
тератома / РЯ ВСЗ (III-IV)	0,84	0,84	0,86	0,93	0,92	0,9
ПОЯ / РЯ НСЗ	0,82	0,69	0,96	0,83	0,88	0,71
ПОЯ / РЯ ВСЗ (I-II)	0,69	0,6	0,85	0,71	0,8	0,71
ПОЯ / РЯ ВСЗ (III-IV)	0,89	0,84	0,86	0,94	0,98	0,79
РЯ НСЗ / РЯ ВСЗ (I-II)	0,57	0,9	0,5	-	-	-
РЯ НСЗ / РЯ ВСЗ (III-IV)	0,51	0,34	1	0,76	0,83	0,69

Таблица 6 – Изменения липидного профиля крови и пути, которые включают в себя маркерные липиды, при ПОЯ

Сравнение	↑, n	↓, n	Метаболический путь	n соединений	n маркеров	P	FDR*
ПОЯ – группа контроля	7	19	Глицеролипиды	16	2	0,003	0,23
			Линолевая кислота	5	2	0,03	1,00
ПОЯ – РЯ НСЗ	9	3	Глицеролипиды	16	2	0,004	0,36
			Глицерофосфолипиды	36	2	0,02	0,88
ПОЯ – I-II стадии РЯ ВСЗ	1	19	Сфинголипиды	21	2	0,002	0,14

* (*false discovery rate*) - поправка средней доли ложных отклонений гипотез

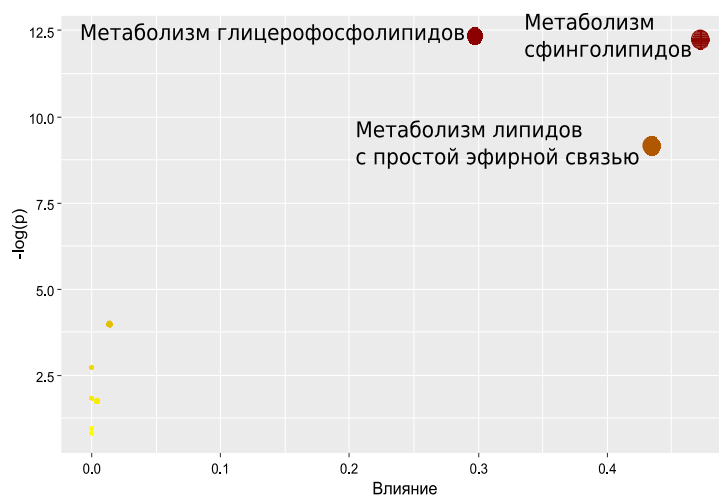


Рис. 1 - Сравнение активности метаболических путей при РЯ ВСЗ и ПОЯ. Примечание: диаметр сфер соответствует степени задействованности сигнального пути в патогенезе ПОЯ и РЯ ВСЗ

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования определения липидных профилей не только для диагностики ПОЯ, РЯ НСЗ и ранних стадий РЯ ВСЗ, но также для исследования их роли в развитии данных серьезных опухолей.

Таким образом, учитывая высокую диагностическую точность исследования крови методов ВЭЖХ-МС при сложностях дифференциальной диагностики ООВОЯ, в том числе зрелых тератом и ЭКЯ от РЯ ВСЗ и других ООВОЯ (таблица 5), применение данных модели ADNEX и определения СА 125 при которых ограничено, с целью уточняющего метода может быть рекомендовано определение липидного профиля крови пациентов.

Для изучения взаимосвязи между измеренными уровнями СА 125 и концентрациями метаболитов в крови, а также для дополнения представления о биологической роли данных изменений в крови пациентов с верифицированным РЯ ВСЗ, проведено исследование содержания СА 125 и метаболитов в плазме крови при помощи метода спектроскопического ЯМР и выполнен корреляционный анализ выявленных изменений со стадиями заболевания. В исследование были включены 67 пациентов, из них 11 пациентов с I или II стадией РЯ ВСЗ и 56 пациентов - с III или IV стадией. Для характеристики метаболического состава плазмы крови методом ЯМР были выявлены 33 метаболита. Для дополнения данных, необходимых для понимания метаболизма аминокислот и ферментативных взаимопревращений (например, соотношение аланина и глутамината), глюконеогенеза (например, соотношение аланина и цитрата) и кетогенеза (например, соотношение ацетата и ацетоацетата), к анализируемым данным были добавлены соотношения. Для изучения связей между выявленными метаболитами и их соотношениями был использован метод линейной регрессии. Была показана обратно пропорциональная корреляционная взаимосвязь между уровнем метаболитов плазмы крови и СА 125 при III-IV стадиях РЯ ВСЗ (рисунок 2).

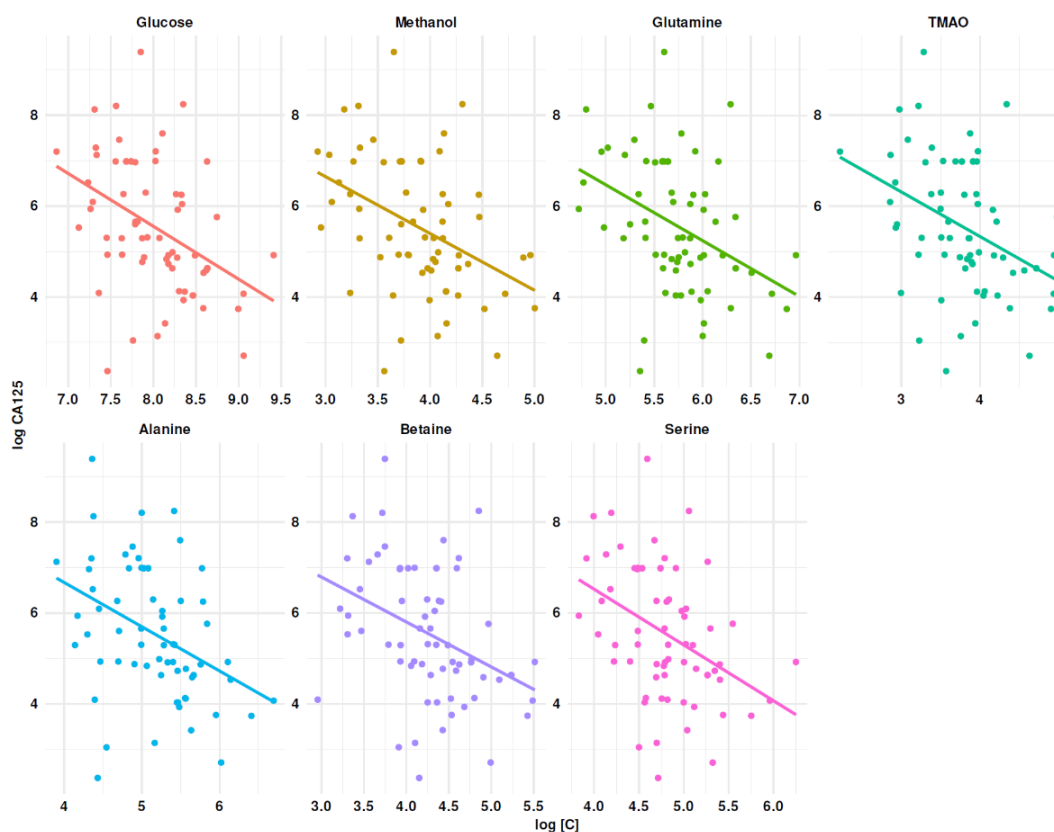


Рис. 2 – Графики рассеяния с линиями регрессии, иллюстрирующими статистически значимые зависимости СА 125 от концентраций метаболитов. Примечание: Glucose – глюкоза, Methanol – метанол, Glutamine – глутамин, ТМАО - триметиламиноксид (триметиламин N-оксид), Alanine – аланин, Betaine – бетаин, Serine - серин.

Для изучения различий экспрессии экзосомальных микроРНК были исследованы образцы плазмы крови пациентов с III-IV стадиями серозного РЯ ВСЗ (n=7) и распространенным наружным генитальным эндометриозом с кистозным поражением яичников (n=6). Были подобраны наблюдаемые групп контроля (МПВ, n=6; РВ, n=5), сопоставимых с пациентами исследуемых групп по возрасту и ИМТ. По данным секвенирования в экзосомах было выявлено 480 дифференциально экспрессированных микроРНК (ДЭМ) с различной представленностью в группах сравнения.

22 ДЭМ демонстрировали кратность изменений в 2 и более раз при ЭКЯ по сравнению с содержанием в образцах наблюдаемых РВ. При РЯ были получены статистически значимые различия экспрессии 13 микроРНК, которые дифференцировали пациентов от добровольцев МПВ. В связи с тем, что исследуемые группы представлены пациентами разных возрастов, для оценки конфаундерного влияния возрастного фактора проведено сравнение между контрольными подгруппами. Были установлены различия представленности 17 экзосомальных микроРНК у женщин подгрупп контроля: в постменопаузе выявлено повышение 5 ДЭМ и снижение 12 ДЭМ. Также было выявлено 27 ДЭМ, различно представленных в экзосомах крови больных РЯ и ЭКЯ. Отобранные в качестве потенциальных маркеров ДЭМ представлены в таблице 6.

Таблица 6 - ДЭМ - потенциальные маркеры РЯ и ЭКЯ

"РЯ" - "Контроль-РЯ"				"ЭКЯ" - "Контроль-ЭКЯ"			
микроРНК	УКП	P-adj	КИ	микроРНК	УКП	P-adj	КИ
miR-200b-3p	53	2,0E-09	21,5	miR-92b-5p	38	2,9E-05	4,2
miR-4488	194	2,2E-05	16,7	miR-4732-5p	237	1,5E-03	2,6
miR-141-3p	19	2,3E-03	11,7	miR-3184-3p	35120	7,5E-05	2,4
miR-203a-3p	41	1,1E-02	4,6	miR-423-5p	35039	7,5E-05	2,4
miR-224-5p	198	5,4E-03	2,6	miR-486-5p	92770	2,5E-02	2,3
miR-199a-5p	306	4,8E-02	2,5	-	-	-	-

Примечание: УКП – усредненное количество прочтений, p_{adj} – скорректированное значение «р», КИ – кратность измерения

Полученные в ходе исследования списки ДЭМ были использованы для поиска потенциальных генов-мишеней в базе данных MirTarBase v. 7.0. Поскольку микроРНК теоретически могут реализовывать взаимодействия с большим количеством матричных РНК (мРНК), по результатам поиска отбирались только наиболее вероятные пары «микроРНК – мРНК», взаимодействие которых было установлено с высокой степенью валидации (подтвержденные одновременно методами qPCR, WesternBlot, reporter assay kit и др. по данным MirTarBase). В обеих группах были выявлены следующие гены-мишени, участвующие в данном пути: АКТ1, АТМ, BARD1, BAX, BCL2, BRCA1, CASP3, CDK4, СНЕК1, СНЕК2, JAK1, MDM2, PLK1, PTEN, RB1, SMAD2, SMAD3, TP53. Анализ функциональных взаимодействий показал многочисленные взаимосвязи между выявленными генами-мишенями микроРНК, что указывает на их существенный вклад и совместную вовлеченность в процессы опухолевого роста. Функциональная кластеризация генов-мишеней показала их участие в процессах регуляции клеточного цикла, сигнальных путей репарации ДНК, путях, активируемых эстрогенами и андрогенами, факторами роста и интерлейкинами. На рисунке 3 показана кластеризация и взаимосвязь генов-мишеней, а также их участие в клеточных процессах и путях внутриклеточной сигнализации.

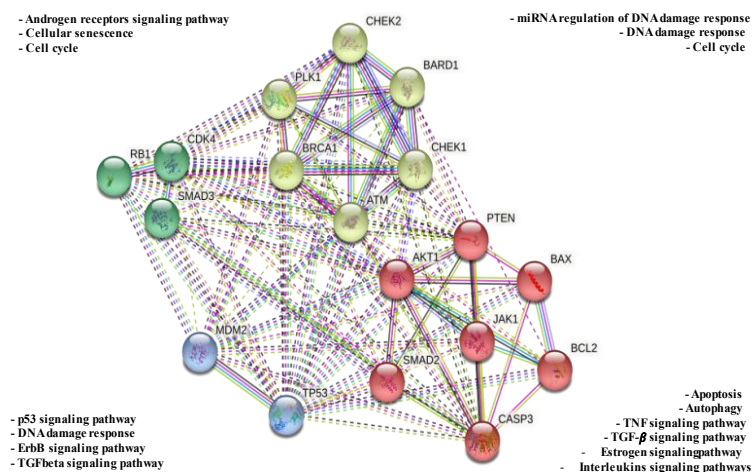


Рис. 3 - Анализ функциональных взаимодействий генов интегрированного опухолевого пути (RB1, CDK4, SMAD3; MDM2, TP53; CHEK2, BARD1, CHEK1, ATM, BRCA1, PLK1; PTEN, BAX, BCL2, CASP3, JAK1, SMAD2, АКТ1), являющихся мишенями ДЭМ

Таким образом, по данным биоинформационного анализа экзосомальных микроРНК плазмы крови пациентов с РЯ ВСЗ и ЭКЯ при РНГЭ, были предложены потенциальные маркеры исследуемых заболеваний: miR-141-3p, -199a-5p, -200b-3p, -203a-3p, -224-5p, -4488 (повышены при РЯ), miR-4732-5p, -423-5p, -92b-5p (повышены при ЭКЯ). Выявление уникальных ДЭМ в экзосомах плазмы крови свидетельствует о наличии специфичных изменений профиля микроРНК, характерного для РЯ и ЭКЯ. Перечисленные экзосомальные микроРНК могут рассматриваться в качестве кандидатов в маркеры изученных пролиферативных процессов. Многочисленные взаимосвязи между выявленными генами-мишенями микроРНК указывают на их существенный вклад и совместную вовлеченность в процессы пролиферативной активности при РЯ и ЭКЯ.

Для изучения возможности прогнозирования исходов лечения серозного РЯ III-IV стадий на основании клинико-лабораторных данных предоперационной диагностики были включены 78 пациентов с III-IV стадиями РЯ по классификации FIGO. Комбинированное лечение заключалось в выполнении хирургического и химиотерапевтического этапов: первую группу составили 54 пациента, которым после первичной ЦРО (ПЦРО) была проведена платиносодержащая ХТ, вторую группу составили 24 пациента, которым на первом этапе лечения были проведены 3-4 курса неoadъювантной ХТ (НАХТ), затем принималось решение о возможности выполнения интервальной циторедуктивной операции (ИЦРО) с последующими 3 курсами консолидирующей ХТ или пролонгирования НАХТ до 6 курсов предоперационной ХТ (карбоплатин АUC 6 + паклитаксел 175 мг/м²). Подгруппы были сопоставимы по частоте выполнения операции без остаточной опухоли (полная ЦРО) и с остаточной опухолью размерами до 10 мм (оптимальная ЦРО; ОШ=1,81, 95% ДИ: 0,612–5,352, $p = 0,281$, Хи-квадрат Пирсона).

Проанализированы следующие клинические данные: возраст и ИМТ, проведен анализ жалоб пациентов, данных соматического (в соответствии с американской шкалой общества анестезиологов (ASA), индексом коморбидности Чарльсон (Climent M. T., 2021) и нутритивным статусом (ПНИ, рассчитан на основании содержания альбумина в крови (Feng Z., 2018; Komura N., 2019), онкологического анамнеза (наличие наследственной предрасположенности или мутации в генах BRCA), и других данных (объем асцитической жидкости, индекс перитонеального канцероматоза (ИПК; Sugarbaker P., 1996), изучены результаты цитологического и гистологического исследований).

Первый этап лечения пациентов. Пациенты, первым этапом которым была проведена НАХТ, были старше, у них были отмечены более высокие значения СА 125 и более выраженный объем асцитической жидкости. ПНИ перед ПЦРО был ниже, чем у пациентов перед ИЦРО (30 (95% ДИ: 27 – 32 по сравнению 31 (95% ДИ: 30-36), $p=0,0122$, U-критерий

Манна–Уитни). В результате двухэтапного кластерного анализа было показано, что все пациенты могут быть подразделены на 2 кластера (по 50% человек в каждом, силуэтная мера составила 0,7, хорошее качество кластеров, $p < 0,001$), первый из которых образован теми пациентами, значения ПНИ у которых составляют 26,71 ($Q_1-Q_3=23,5-28,63$), а второй - 34,86 ($Q_1-Q_3=32,63-37,33$). Принадлежность пациентов к группе высокой или низкой вероятности выполнения первым этапом химиотерапевтического лечения определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении функции более 0,29 пациент относился к группе высокой вероятности проведения на первом этапе НАХТ ($Se=63,6\%$, $Sp=80,0\%$).

Объем циторедуктивной операции. На основании двухэтапного кластерного анализа было показано, что все пациенты могут быть подразделены на 2 кластера ($p < 0,001$): первый образован пациентами, значения ПНИ у которых составляют 26,71 ($Q_1-Q_3=23,5-28,63$), а второй - 34,86 ($Q_1-Q_3=32,63-37,33$). Выполнение полной ПЦРО можно ожидать у пациентов с значениями ПНИ 27,86 и выше ($AUC=94,3$, $Se=80\%$, $Sp=91,7\%$, $p < 0,001$). Статистической значимости ПНИ для прогнозирования результата ИЦРО установлено не было ($p=0,079$).

Выживаемость без прогрессирования. Медиана наблюдения за пациентами после ПЦРО и ИЦРО составила 31 мес. (39 мес. после ПЦРО + ХТ, 27 мес. после НАХТ + ИЦРО). После окончания комбинированного лечения рецидив заболевания был отмечен у 50 (65,79%) пациентов: у 32 (59,26%) пациентов после ПЦРО, у 18 (75%) – после НАХТ ($p=0,181$, $ОШ=2,06$; 95% ДИ: 0,7 – 6,02). У 11 из 78 пациентов отмечено отсутствие чувствительности к платиносодержащей ХТ. Зависимость сроков наступления рецидива от первого этапа лечения была статистически значимой ($p=0,026$). Анализ показал, что медианы наступления рецидивов после ПЦРО и ИЦРО, выполненных в объеме полной или оптимальной ЦРО, составили $23 \pm 2,44$ мес. (95% ДИ: 18,21-27,79 мес.) и $16 \pm 1,92$ мес. (95% ДИ: 12,24-19,76 мес.), соответственно (рисунок 4 А). Проведен анализ длительности ВБП пациентов в зависимости от первого этапа проведенного лечения (лог-ранк критерий Мантеля-Кокса ВБП после ПЦРО и ИЦРО: $p=0,006$). Медианы сроков наступления рецидивов после ПЦРО и после НАХТ, выполненных без остаточной опухоли, составили $32 \pm 11,21$ мес. (95% ДИ: 10,09-53,97 мес.) и $14 \pm 3,34$ мес. (95% ДИ: 7,46-20,54 мес.), соответственно (рисунок 4 Б). Медианы наступления рецидивов после ПЦРО и после НАХТ при операции, выполненной с остаточной опухолью размерами до 1 см (оптимальная ЦРО), составили $22 \pm 3,46$ (95% ДИ: 15,21-28,79) мес. и $17 \pm 2,16$ (95% ДИ: 12,77-21,23) мес., соответственно. Медианы наступления рецидивов после ПЦРО и после НАХТ при операции, выполненной с остаточной опухолью размерами более 1 см (неоптимальная ЦРО), составили 14 ± 7 (95% ДИ: 0,28-27,72) мес. и 7 мес. (2 пациента), соответственно.

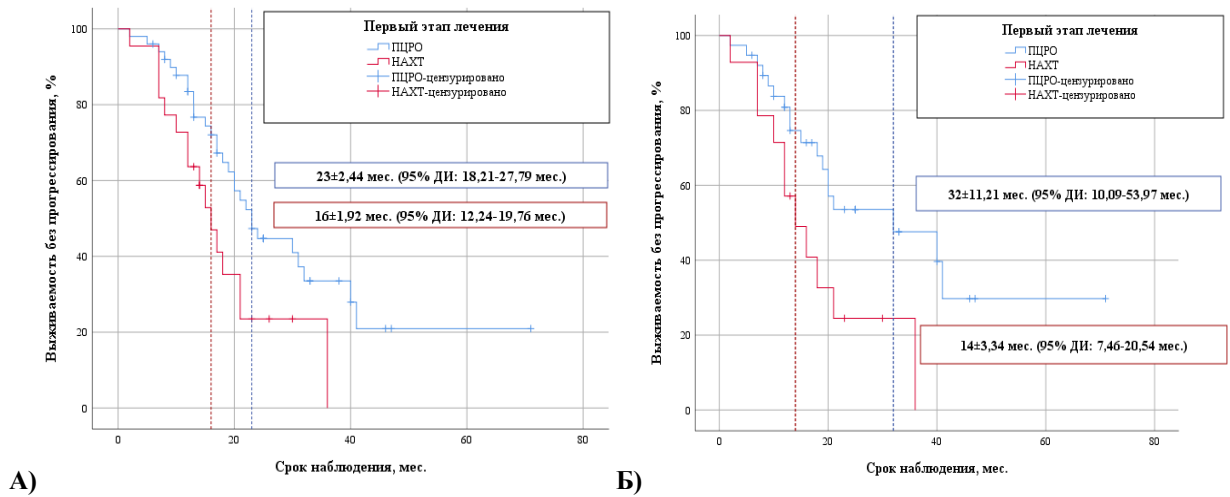


Рис. 4 - Сроки наступления рецидива после лечения в зависимости от первого этапа лечения и объема остаточной опухоли. **А.** ВВП при ПЦРО и ИЦРО, выполненных в полном или оптимальном объеме. **Б.** ВВП при ПЦРО и ИЦРО, выполненных без остаточной опухоли

Проведен анализ длительности ВВП пациентов после ПЦРО и ИЦРО в зависимости от полноты циторедукции. Медианы ВВП после полной, оптимальной и неоптимальной ПЦРО составили 32±11,21 (95% ДИ: 10,09-53,97) мес., 22±3,46 (95% ДИ: 15,21-28,79) мес. и 12±2 (95% ДИ: 8,08-15,92) мес., соответственно (лог-ранк критерия Манталя-Кокса: $p=0,03$; рисунок 5А). Медианы ВВП после полной, оптимальной и неоптимальной ИЦРО были также сопоставимы: 14±3,34 (95% ДИ: 7,46-20,54) мес., 17±2,16 (95% ДИ: 12,77-21,23) мес. и 7 мес., соответственно (лог-ранк критерия Манталя-Кокса: $p=0,139$; рисунок 5Б).

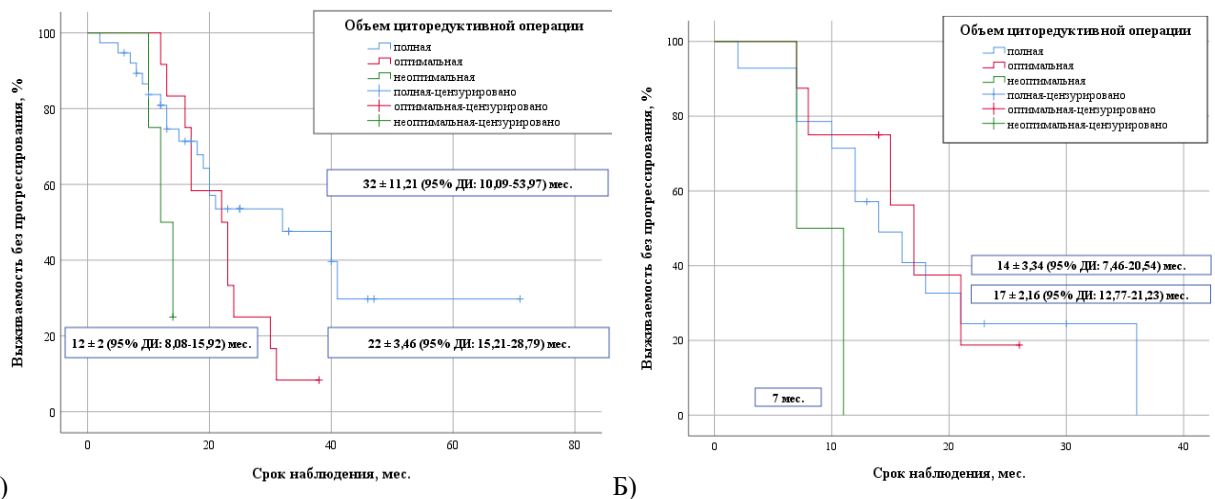


Рис. 5 –Сроки наступления рецидива после лечения в зависимости от первого этапа лечения и объема остаточной опухоли: **А)** ВВП после полной, оптимальной и неоптимальной ПЦРО. **Б)** ВВП после полной, оптимальной и неоптимальной ИЦРО

Наличие мутаций в генах BRCA у пациентов, которым была выполнена полная ПЦРО, сопряжено с увеличением ВВП до 31±20 (95% ДИ=16-46) мес. по сравнению с пациентами, у которых мутаций выявлено не было (19±11 (95% ДИ=14-23) мес.), $p=0,022$. Гистологически верифицированное поражение сальника у пациентов данной подгруппы

сопровождалось укорочением ВВП: 16 ± 9 (95% ДИ=12–21) мес. по сравнению с пациентами, у которых метастазов в сальнике не было (27 ± 17 (95% ДИ=18–35) мес.), $p=0,03$). При отсутствии метастатического поражения кишечника ВВП пациентов после полной ПЦРО составила 25 ($Q_1-Q_3=20-33$) мес., при наличии метастазов – 13 ($Q_1-Q_3=10-18$) мес. ($p=0,042$). Статистически значимой взаимосвязи изучаемых факторов и ВВП после оптимальной ПЦРО установлено не было. Показана значимая взаимосвязь между поражением брюшины и сокращением ВВП пациентов после НАХТ с последующей полной ИЦРО (12 ± 4 (95% ДИ=7-17) мес. по сравнению с 25 ± 8 (95% ДИ=15-35) мес. при отсутствии метастатического поражения брюшины, $p=0,013$). Прием олапариба сопряжен с более длительной ВВП: 26 ± 12 (95% ДИ=5–57) мес. против 13 ± 6 (95% ДИ=9–17) мес. ($p = 0,024$). Метастатическое поражение брюшины у пациентов, которым выполнена оптимальная ИЦРО сопровождалось укорочением ВВП: 12 ± 4 (95% ДИ=7–17) мес. против 25 ± 8 (95% ДИ=15–35) мес. ($p=0,013$.) Прием олапариба после оптимальной ИЦРО был также сопряжен с увеличением ВВП: 26 ± 12 (95% ДИ=5–57) мес. против 13 ± 6 (95% ДИ=9–17) мес. ($p=0,024$). Таким образом, на увеличение длительности ВВП статистически значимое влияние оказали следующие факторы: наличие мутации в генах BRCA, отсутствие метастатического поражения сальника и кишечника у пациентов после полной ПЦРО, отсутствие метастатического поражения брюшины и наличие мутации в генах BRCA у пациентов после полной и оптимальной ИЦРО. Статистически значимой взаимосвязи изучаемых факторов и ВВП после ПЦРО, выполненной в оптимальном объеме, установлено не было.

В дальнейшем был проведен анализ различий липидных профилей у пациентов в зависимости от длительности ВВП после комбинированного лечения (рисунок 6).

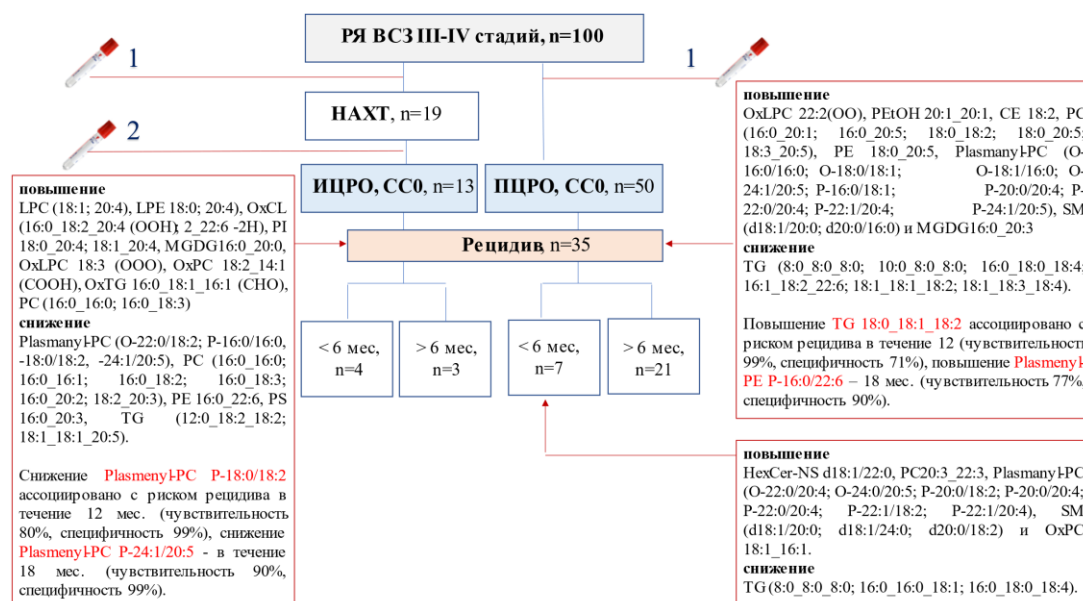


Рис. 6 – Предикция рецидива заболевания у пациентов с распространенным РЯ ВСЗ после лечения. Примечание: образцы крови получены 1 – до начала лечения, 2 – после НАХТ

Таким образом, в диссертационном исследовании получены два основных результата:

1) Установлена дифференциально-диагностическая точность клинико-лабораторных методов обследования пациентов с ООВОЯ, а также изучены изменения липидного профиля, соотношения аминокислот и спектра экзосомальных микроРНК при ряде изученных ООВОЯ.

2) Выявлена возможность прогнозирования онкологических исходов комбинированного лечения пациентов с РЯ ВСЗ (отсутствие чувствительности к платиносодержащей химиотерапии и менее длительный срок выживаемости без признаков прогрессирования) на основании различия липидных профилей крови (приложение 2).

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение опухолевидных образований и опухолей яичников в 21,17% бессимптомно, в том числе у 50% пациентов с I-II стадиями рака яичников высокой степени злокачественности (РЯ ВСЗ) и у 27,59% пациентов с III-IV стадиями РЯ ВСЗ. Диагностическая точность маркеров для выявления рака яичников низкой степени злокачественности (РЯ НСЗ, специфичность 30,58%), пограничных опухолей (ПОЯ, чувствительность и специфичность СА 125 - 53,33% и 25%) и I-II стадий РЯ ВСЗ (специфичность СА 125 - 29,72%) ограничена. Расчет показателей модели ADNEX статистически значимо повышает диагностическую точность метода эхографической визуализации в изученных группах за исключением пациентов с эндометриоидной кистой (ЭКЯ) и зрелой тератомой.

2. Определение липидных профилей крови методом ВЭЖХ-МС сопоставимо с данными маркерного и эхографического исследований и повышает точность дифференциально-диагностического этапа обследования пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников (ООВОЯ).

3. При распространенных стадиях РЯ ВСЗ и наружного генитального эндометриоза с ЭКЯ выявлены характерные различия экспрессии экзосомальных микроРНК в отличие от наблюдаемых групп контроля; в качестве маркеров РЯ ВСЗ были отобраны повышено экспрессированные 6 микроРНК: miR-100-5p, -141-3p, -199a-5p, -200b-3p, -203a-3p, -224-5p, -4488, в качестве маркеров ЭКЯ при наружном генитальном эндометриозе – повышено экспрессированные 5 микроРНК (miR-486-5p, -3184-3p, -4732-5p, -423-5p, -92b-5p).

4. При РЯ ВСЗ установлено снижение содержание ряда метаболитов в плазме крови (аланин, бетаин, глутамин, глюкоза, серин, триметиламиноксид). Снижение содержание указанных метаболитов обратно пропорционально повышению СА 125 в плазме крови при РЯ ВСЗ.

5. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) ниже при проведении первым этапом химиотерапевтического лечения. Предикторами снижения ВБП после полной первичной циторедуктивной операции являются отсутствие мутации в генах BRCA, метастатическое поражение сальника и кишечника, предикторами снижения ВБП после интервальной циторедуктивной операции являются метастатическое поражение брюшины и отсутствие мутации в генах BRCA.

6. Определение липидных профилей крови до начала комбинированного лечения позволяет прогнозировать клинически значимые исходы течения заболевания: платинорезистентность и сокращение ВБП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении опухолевидных образований и опухолей яичников перед применением методов уточняющей диагностики и выполнением оперативного вмешательства пациентам рекомендовано рассчитывать показатели модели ADNEX при проведении УЗИ органов малого таза.

2. В качестве дополнительного неинвазивного метода дифференциальной диагностики пациентам с опухолями и опухолевидными образованиями яичников рекомендовано определение липидного профиля крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

3. На этапе клинко-лабораторной диагностики всем пациентам с распространенным раком яичников следует рассчитывать прогностический нутритивный индекс для выяснения вероятности оптимального результата предстоящего хирургического лечения.

4. Перед началом комбинированного лечения пациентам с распространенными стадиями РЯ ВСЗ необходимо определение липидного профиля для прогнозирования течения заболевания.

5. Ведение пациентов с опухолевидными образованиями и опухолями яичников (серозная доброкачественная цистаденома, эндометриоидная киста яичника, зрелая тератома, серозная пограничная цистаденома, серозный рак яичников низкой степени злокачественности, серозный рак яичников высокой степени злокачественности I-II и III-IV стадий) целесообразно согласно разработанному алгоритму.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Полнотекстовые статьи:

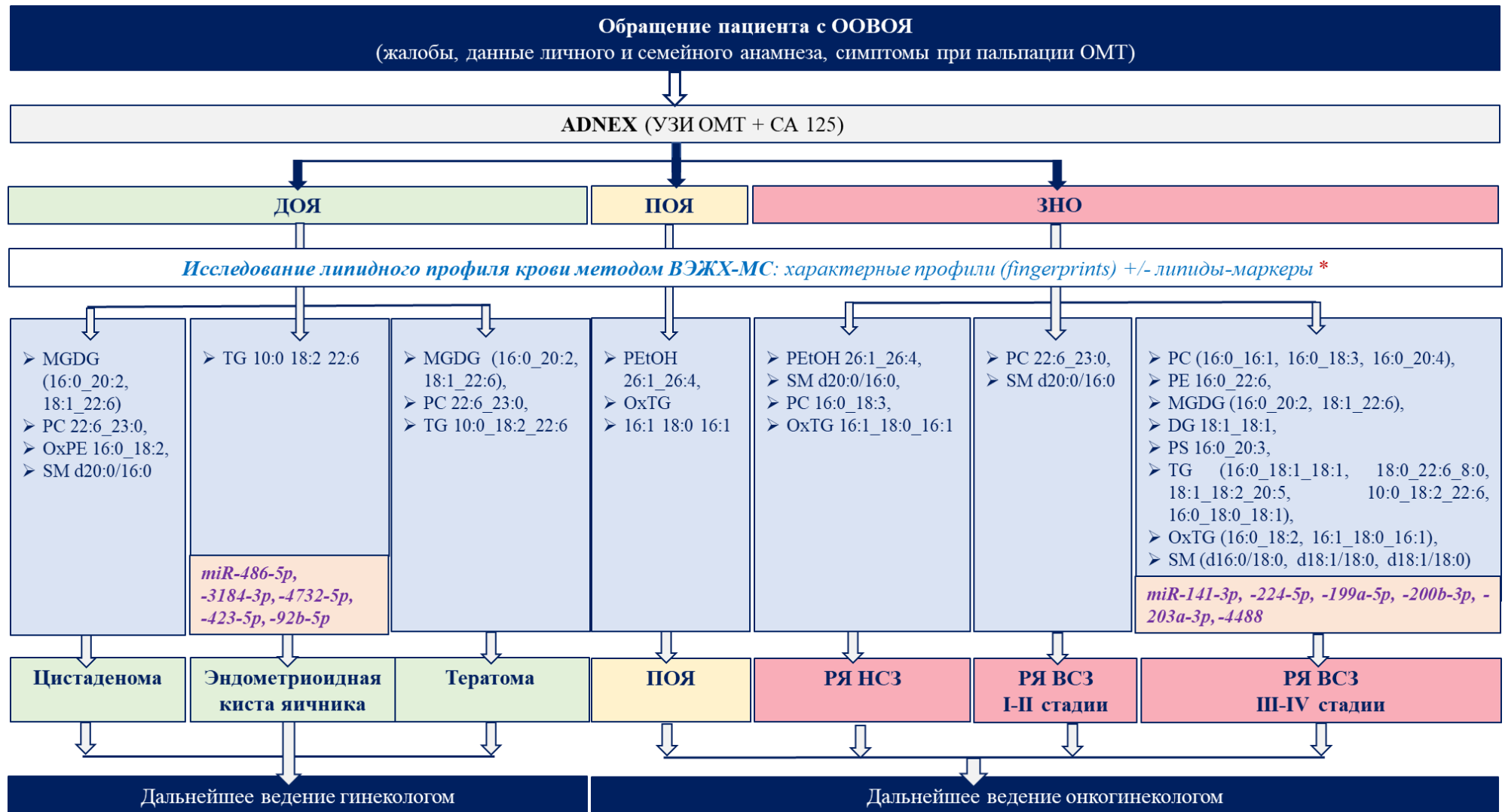
1. Кедрова А. Г. Рак яичников: новые акценты лечения больных с платиночувствительными рецидивами / А. Г. Кедрова, А. Г. Никитин, В. В. Косый, М. В. Юрова // **Опухоли женской репродуктивной системы**. – 2016. – Т.12. – № 3. – С. 53 - 61. [ВАК]
2. Шамаракова М. В. Серомуцинозные опухоли яичников и эндометриоз у женщин репродуктивного возраста / М. В. Шамаракова, Л. В. Адамян, А. В. Асатурова, Л.С. Ежова, Н.В. Зайцев, М.В. Юрова, Я.О. Мартиросян // **Акушерство и гинекология** – 2018 – Т.7. – С.84-91. [Scopus]
3. Павлович С. В. Биомаркеры при новообразованиях яичников: возможности, ограничения и перспективы применения у женщин репродуктивного возраста / С.В. Павлович, М.В. Юрова, А.Г. Мелкумян, В.Е. Франкевич, Г.Н. Хабас, В.В. Чаговец // **Акушерство и гинекология**. – 2019. – Т. 11. – С. 65-73. [Scopus]
4. Павлович С. В. Особенности профиля стероидных гормонов крови пациентов репродуктивного возраста с распространенным эндометриозом / С.В. Павлович, М.В. Юрова, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич, Н.Л. Стародубцева, В.Д. Чупрынин, Г.Т. Сухих // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – Т. 3. – С. 90-100
5. **Юрова М. В.** Диагностика серозного рака яичников высокой степени злокачественности Ia – Ic стадии по липидному профилю сыворотки крови / М.В. Юрова, В.Е. Франкевич, С.В. Павлович, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, Г.Н. Хабас, Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих. // **Акушерство и гинекология**–2021–Т.23.–№ 4.–С.335-340. [Scopus]
6. **Юрова М. В.** Значение изменений липидома при новообразованиях яичников. Обзор литературы / М.В. Юрова, С.В. Павлович, Г.Н. Хабас, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич, Л.А. Ашрафян. // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – Т. 8. – С. 39-48. [Scopus]
7. **Юрова М. В.** Дифференциация серозных новообразований яичников на основании масс-спектрометрического анализа липидного профиля сыворотки крови: пилотное исследование / М.В. Юрова, В. В. Чаговец, В. Е. Франкевич, Н.Л. Стародубцева, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – Т.9. – С.107 - 119. [Scopus]
8. **Юрова М. В.** Метаболомная подпись свободных муцинов при онкологических заболеваниях: СА125 и рак яичников высокой степени злокачественности / В.В. Чаговец, В. Г. Васильев, М.В. Юрова, Г. Н. Хабас, С. В. Павлович, Н. Л. Стародубцева, О. А. Майборода. // **ВЕСТНИК РГМУ**. – 2021. – Т. 6. – С. 10 - 16. [Web of Science]
9. **Юрова М. В.** Оценка результатов комбинированного лечения пациентов с диссеминированным раком яичников / М.В. Юрова, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович // **Гинекология**. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 171-178. [Scopus]
10. **Юрова М. В.** Экспрессия экзосомальных микроРНК при раке яичников высокой степени злокачественности и эндометриоидных кистах яичников / М.В. Юрова, Ч.М. Эльдаров, М.Ю. Бобров, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович // **Акушерство и гинекология**. – 2022. –Т. 3. – С.68 - 79 [Scopus]
11. **Iurova M.V.** Lipid Alterations in Early-Stage High-Grade Serous Ovarian Cancer / Iurova M.V., Chagovets V.V., Pavlovich S.V., Starodubtseva N.L., Khabas G.N., Chingin K.S., Tokareva A.O., Sukhikh G.T., Frankevich V.E. // **Front. Mol. Biosci.** – 2022. Vol. 9. – P. 1-9 [Scopus].

Тезисы:

- 1) **Юрова М.В.** «Целесообразность выполнения превентивной овариэктомии в популяции женщин, прооперированных по поводу BRCA-ассоциированного рака молочной железы». Материалы II Международной морфологической научно-практической конкурсно-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки — фундаментальная основа медицины» / сост. А.П. Надеев. — Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2017. - 292 с. (РИНЦ)
- 2) **Юрова М.В.**, Недошитова М.В., Хрулева Ю.И.: «Целесообразность выполнения превентивной овариэктомии в популяции женщин, прооперированных по поводу BRCA-ассоциированного рака молочной железы». Материалы конкурса научных работ весеннего интенсива «Инновационные достижения в онкологии: I do research», 24-26 апреля 2017г;
- 3) **Юрова М.В.**, Чаговец В.В., Токарева А.О., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е., Хабас Г.Н., Павлович С.В. «Дифференциация стадии злокачественных эпителиальных новообразований яичников на основании ВЭЖХ-МС анализа липидного профиля сыворотки крови». XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине. 21-24.01.2020, Москва, Россия.
- 4) **Юрова М.В.**, Чаговец В.В., Токарева А.О., Стародубцева Н.Л., Павлович С.В., Хабас Г.Н., Шешко П.Л., Франкевич В.Е. Возможности масс-спектрометрии в дифференциальной диагностике пограничных опухолей яичников. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 8. № 1 (27). С. 110-111. [**ВАК**]
- 5) **Юрова М.В.**, Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Павлович С.В., Хабас Г.Н. «Оптимизация раннего выявления серозного рака яичников: возможности, ограничения и перспективы методов диагностики». Акушерство и гинекология, 2020 (4), стр. 227-228. (**ВАК при Минобрнауки, Scopus**).
- 6) **Iurova M.V.**, Pavlovich S.V., Starodubtseva N. L., Chagovets V.V, Khabas G.N., Frankevich V. E. «Preoperative evaluation of lipid markers of malignant epithelial ovarian tumors». International Journal of Gynecological Cancer 2020;30:A56-A57 (IJGC, A15-A16). ESGO 2020 State-of-the-Art - Advances in Gynecologic Cancer/ Copenhagen, Denmark, Dec 14-16 [**Scopus**, Impact Factor = 3.44].
- 7) **Юрова М.В.** «Клиническое значение опухоль-ассоциированных изменений липидома при серозном раке яичников». Международный конкурс исследовательских работ молодых ученых «High-level research», 01.02.2021.
- 8) **М.В. Юрова**, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич, Н.Л. Стародубцева, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович. «Дифференциация серозных новообразований яичников и мониторинг их лечения по изменению липидома крови». III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Научные труды. Том 2. – М.: Издательство «Перо», 2021. – 313 с. Сочи – Дагомыс, 3–8 октября 2021.
- 9) В.В. Чаговец, **М.В. Юрова**, Н.Л. Стародубцева, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович, В.Е. Франкевич. «Диагностика рака яичника на ранней стадии по молекулярному профилю сыворотки крови методом масс-спектрометрии». III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Научные труды. Том 2. – М.: Издательство «Перо», 2021. – 313 с. Сочи – Дагомыс, 3–8 октября 2021.
- 10) **М.В. Юрова**, М.Ю. Бобров, В.Е. Франкевич, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович. «Характеристика спектра микроРНК экзосом плазмы крови при раке яичников высокой степени злокачественности». III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Научные труды. Том 2. – М.: Издательство «Перо», 2021. – 313 с. Сочи – Дагомыс, 3–8 октября 2021.

Приложение 1

Оптимизация алгоритма ведения пациентов с опухолями и опухолевидными образованиями яичников на основании применения молекулярных маркеров, выявленных при помощи омиксных технологий

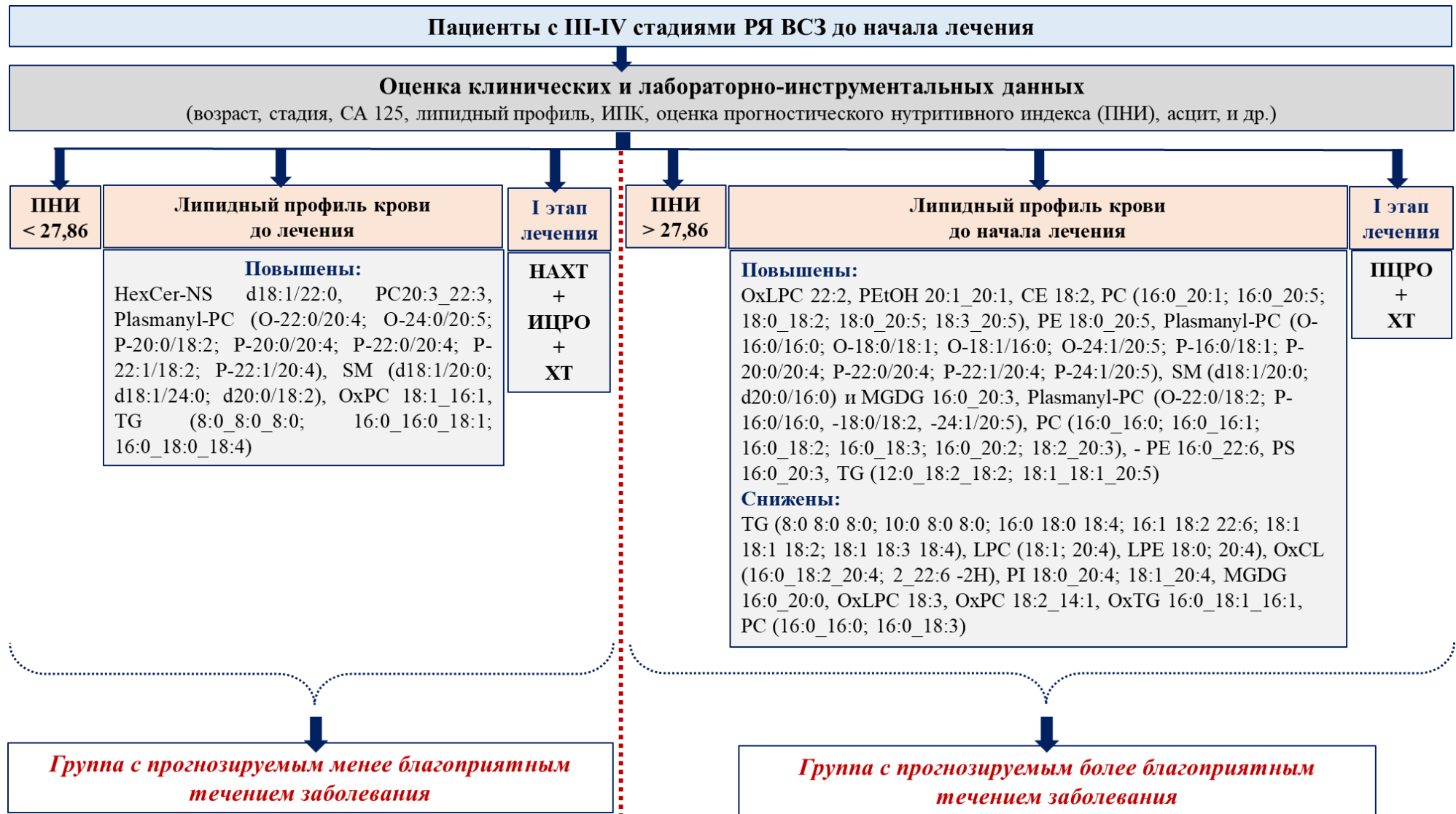


Примечание к Приложению 1:

* - при расхождении данных эхографического и масс-спектрометрического исследований рекомендовано проведение уточняющих методов визуальной диагностики (МРТ, КТ, в частности ПЭТ-КТ, для исключения ЗНО яичников)

Приложение 2

Алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациентов с распространенными стадиями серозного рака яичников высокой степени злокачественности



Примечание к Приложению 2:

..... - пунктиром обозначено разделение пациентов на группы с прогнозируемым менее и более благоприятным течением заболевания