

Научная статья

УДК 618.173: 618.11-006.03-02-037

DOI: 10.17816/pmj42149-54

## ПРОГНОЗ РИСКА РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

*Ю.А. Шашурина*

*Пермская краевая клиническая больница, Российская Федерация*

## RISK PREDICTION FOR DEVELOPMENT OF BENIGN OVARIAN TUMORS IN POSTMENOPAUSE

*Yu.A. Shashurina*

*Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation*

**Цель.** Расчет прогноза риска развития доброкачественных опухолей яичников в постменопаузе.

**Материалы и методы.** Выполнено проспективное исследование, в котором приняли участие 60 женщин в постменопаузе. Пациентки были распределены на две группы: основная группа – больные с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) и группа сравнения – пациентки, не имевшие объемных образований придатков матки. Проведена оценка клинико-anamnestических данных, выполнены лабораторные исследования (анализ уровня витамина D, инсулиноподобного фактора роста 1, лептина, цинка, эстрадиола, тестостерона, глобулина связывающего половые стероиды, онкомаркера 125), проанализированы результаты инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза), протоколы оперативного лечения и гистологического исследования. Выполнен регрессионный анализ полученных данных, определены статистически значимые признаки, разработана математическая модель прогноза риска развития ДОЯ в постменопаузе.

**Результаты.** Исследование показало, что изолированная оценка изученных лабораторных маркеров не имеет статистической значимости для определения риска развития ДОЯ в постменопаузе; актуален многофакторный подход – оценка комбинации факторов.

**Выводы.** Разработанная математическая модель прогноза развития ДОЯ в постменопаузе продемонстрировала повышение эффективности прогноза риска развития ДОЯ у больных постменопаузально-го возраста, чувствительность разработанного метода составила 95 %, специфичность 85,7 %.

**Ключевые слова.** Доброкачественная опухоль яичника, постменопауза, риск развития, математическая модель.

**Objective.** To calculate the risk prediction of benign ovarian tumor (BOT) development in postmenopausal patients.

© Шашурина Ю.А., 2025

e-mail: jusya15@yandex.ru

[Шашурина Ю.А. – соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 1, акушер-гинеколог отделения гинекологии].

© Shashurina Yu.A., 2025

e-mail: jusya15@yandex.ru

[Shashurina Yu.A. (contact person) – Degree Candidate of the Department of Obstetrics and Gynecology no. 1, Obstetrician-gynecologist of the Gynecology Department].

**Materials and methods.** 60 postmenopausal women participated in the prospective study. The patients were divided into 2 groups: the main group which included women with BOT and comparison group – patients with no neoplasms of the uterine appendages. The clinical and medical history data were assessed, laboratory tests (vitamin D level, insulin-like growth factor 1, leptin, zinc, estradiol, testosterone, sex steroid-binding globulin, cancer marker 125) were performed, results of instrumental methods of examination (pelvic ultrasound) were analyzed as well as surgical treatment protocols and histological studies. Regression analysis of the data obtained was carried out, statistically significant features were determined and the mathematical model for the risk prediction of the development of BOT in postmenopause was created.

**Results.** The investigation showed that an isolated assessment of the studied laboratory markers has no statistical significance for determining the risk of developing postmenopausal ovarian tumors; a multifactorial approach is relevant, that is assessing a combination of factors.

**Conclusions.** The developed mathematical model for predicting the development of postmenopausal ovarian tumors demonstrated an increase in the effectiveness of risk prognosis for developing postmenopausal ovarian tumors in postmenopausal patients, the sensitivity of the developed method was 95 %, specificity 85.7 %.

**Keywords.** Benign ovarian tumor, postmenopause, risk for development, mathematical model.

## ВВЕДЕНИЕ

Новообразования яичников – распространенная патология у женщин позднего репродуктивного и постменопаузального возраста. По данным литературы, до 25 % всех новообразований женской репродуктивной системы приходится на опухоли яичников, причем в 45 % случаев опухоли яичников чаще выявляются у женщин в перимено- и постменопаузе [1; 2]. В связи с увеличивающейся продолжительностью жизни, высокой частотой встречаемости доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ) в постменопаузе и низкой приверженностью женщин этой возрастной группы к посещению врача-гинеколога крайне актуален вопрос стратификации факторов риска развития ДОЯ в этой категории пациентов.

На сегодняшний день в научной литературе активно изучается этиология и патогенез развития ДОЯ в постменопаузе: дискутируется роль окружающей среды, возраста, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, роль метаболических процессов в организме, роль дефицита микро- и макроэлементов, гормональных нарушений и т.д. [2; 3]. Исследуется значимость разных методов визуализации – ультразвукового исследо-

вания (с применением критериев IOTA – International Ovarian Tumor Analysis; шкалы O-RADS – Ovarian-Adnexal Reporting and Data System; модель ADNEX – Assessment of Different Neoplasias in the Adnex), компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в прогнозе развития опухоли придатков матки [3–5]. Ведется активное изучение серологических маркеров – онкомаркера 125, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР1), лептина, цинка, адипокинов и т.д. в прогнозе развития опухоли яичников. По данным литературы: возраст пациентки, низкий уровень витамина D, повышение лептина, ИПФР<sub>1</sub>, ГСПП и снижение уровня цинка в крови могут способствовать появлению различных новообразований органов репродуктивной системы, в том числе опухоли яичника [6–10]. Однако, несмотря на широкое внедрение программ комплексного скрининга новообразований яичников, проблема прогнозирования по сей день остается нерешенной, ни один диагностический маркер изолированно не может эффективно использоваться для прогноза риска развития ДОЯ.

*Цель исследования* – разработка математической модели прогноза риска развития доброкачественных опухолей яичников в постменопаузе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное исследование, в котором приняли участие пациентки гинекологического отделения Пермской краевой клинической больницы, проходившие стационарное лечение. Пациенток распределили на две группы: основная – больные постменопаузального возраста с ДОЯ ( $n = 40$ ), группа сравнения ( $n = 20$ ) – женщины постменопаузального возраста, не имевшие объемных образований придатков матки. Проведен анализ клинико-анамнестических данных, выполнено определение уровня витамина D, ИПФР1, лептина, цинка, эстрадиола, тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, – ГСПГ, онкомаркера 125 (CA-125), осуществлен анализ результатов инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза), изучены протоколы оперативного лечения и гистологические заключения. Полученные данные обработаны с использованием Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Статистическая значимость гипотезы проверена с помощью хи-квадрата ( $\chi^2$ ),  $p$ -значения, отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) и отношения рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Сравнение количественных признаков двух групп проводилось с помощью непараметрического метода Манна – Уитни. По ROC-кривым оценивалась взаимосвязь чувствительности и специфичности изучаемых показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациенток основной группы по длительности постменопаузы в соответствии со шкалой STRAW +10 (Stages

of Reproductive Aging Workshop) было таковым: в возрасте STRAW +2 было 77,5 % ( $n = 31$ ) больных ( $\chi^2 = 47,4$ ;  $p < 0,001$ ), STRAW+1c – 20 % (8) пациенток ( $\chi^2 = 6,8$ ;  $p = 0,009$ ), STRAW+1b – 2,5 % (1) больных ( $\chi^2 = 0$ ;  $p = 1,0$ ). Характеристика группы сравнения по возрасту постменопаузы была сопоставима с таковой в основной группе. Таким образом, ДОЯ чаще выявлялись у пациенток в поздней постменопаузе. Обращает на себя внимание, что большая часть больных с ДОЯ в постменопаузе не имели нарушения менструальной функции (92,7 %;  $p < 0,001$ ), более чем 90 % женщин реализовали свои репродуктивные пожелания ( $p < 0,001$ ).

Анализ результатов лабораторных исследований продемонстрировал, что СА-125 был повышен лишь у одной пациентки основной группы с гистологически верифицированной эндометриомой, в остальных случаях уровень СА-125 был в пределах референсных значений в обеих изучаемых группах. В основной группе уровень эстрадиола был в норме у 92,5 % ( $p < 0,001$ ), среднее значение показателя составило 15,5 пг/мл. Уровень ФСГ был выше референса возрастной нормы и определялся у 17,5 % пациенток с ДОЯ ( $p = 0,018$ ), среднее значение ФСГ в группе составило 57,5 мМЕ/мл. Уровень ГСПГ в плазме крови был повышен у 5 % в основной группе, среднее значение составило 61,1 нмоль/л. Нормальные показатели уровня цинка зафиксированы у 85 % пациенток ( $p < 0,001$ ), среднее значение 13,2 мкмоль/л. Уровень лептина не превышал норму у 75 % пациентов основной группы ( $p < 0,001$ ), среднее значение составило 16,3 нг/мл. Недостаточность витамина D выявлена у 77,5 % пациентов с ДОЯ, среднее значение показателя соответствовало 22,1 нг/мл. Лабораторные маркеры группы сравнения имели следующие значения: снижение витамина D – у 66,7 % ( $p < 0,001$ ), среднее значение 36,4 нг/мл. ФСГ был повышен в 60 % случаев ( $p = 0,001$ ),

## Признаки, характеризующие качество диагностического показателя

Показатель	Площадь под кривой, AUC	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал ОШ	<i>p</i>
Возраст	0,69	5,11	(1,37; 19,04)	0,005
СА-125 повышен	0,71	-	-	0,002
Витамин D	0,72	-	-	0,002
ГСПГ	0,76	23,33	(2,78; 195,83)	0,000
ИПФР <sub>1</sub>	0,74	21,71	(3,79; 124,54)	0,000
Лептин	0,67	5,17	(1,45; 18,43)	0,014
Свободный тестостерон	0,65	4,67	(1,31; 16,6)	0,035
ФСГ	0,64	3,94	(1,12; 13,83)	0,042
Эстрадиол	0,66	4,57	(1,28; 16,38)	0,022
Цинк	0,67	8,00	(2,13; 30,06)	0,016
<b>Формула (1)</b>	<b>0,95</b>	<b>114,00</b>	<b>(14,46; 898,62)</b>	<b>0,000</b>

среднее значение в группе составило 45,4 мМЕ/мл. Эстрадиол был в норме у 80 % обследуемых ( $p < 0,001$ ) при среднем значении в группе 11 пг/мл. Лептин был повышен у 53,3 % женщин группы сравнения, среднее значение составило 9 нг/мл. ГСПГ превышал референсное значение в 20 % случаев, его среднее значение для группы составило 96 нмоль/л. Цинк был в норме у 93 % группы сравнения, среднее значение показателя составило 15,7 мкмоль/л. Таким образом, исследование показало, что изолированная оценка изученных лабораторных маркеров не имеет статистической значимости для определения риска развития ДОЯ в постменопаузе.

В исследовании основное внимание уделено прогнозу развития ДОЯ у больных в постменопаузе на основе анализа данных репрезентативной выборки. Формулировка задачи была следующей: определение сочетаний независимых признаков, оптимально

прогнозирующих значение зависимого признака. Для проверки гипотезы были построены интегральные ROC-кривые для данных показателей. Для улучшения производительности разработана совмещенная модель, определяющая наличие ДОЯ в постменопаузальном возрасте по исследуемым признакам (таблица). Результат составил 92,59 % (чувствительность 95,0 %, специфичность 85,71 %) верных отнесений. Площадь под ROC-кривой равняется 0,95, что показывает высокую эффективность модели, несмотря на малую выборку. Были выделены коэффициенты модели, после чего проанализировали чувствительность и специфичность для полученного многопараметрического показателя диагностики  $p$ .

Математическая модель прогноза риска развития доброкачественных опухолей яичников в постменопаузе содержит восемь показателей:

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

где  $p$  – риск развития доброкачественной опухоли яичника у женщины;  $e$  – основание натурального логарифма;  $x_1$  – возраст, лет;  $x_2$  – уровень СА-125, МЕ/мл;  $x_3$  – уровень витамина D, г/мл;  $x_4$  – уровень ГСПГ, нмоль/л;  $x_5$  – уровень ИПФР<sub>1</sub>, нг/мл;  $x_6$  – уровень ФСГ, мМЕ/мл;  $x_7$  – уровень эстрадиола, пг/мл;  $x_8$  – уровень цинка, мкмоль/л.

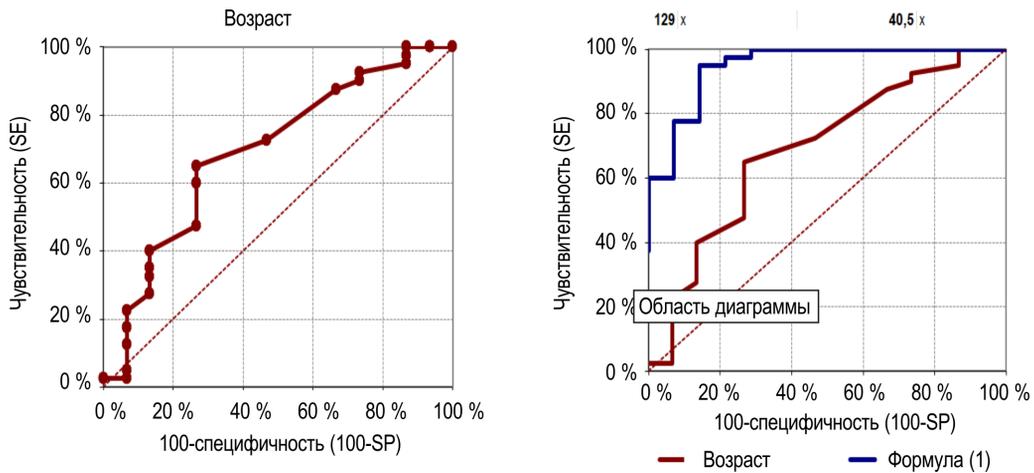


Рис. ROC-кривая для модели, идентифицирующей доброкачественную опухоль яичника по возрасту пациентки и интегральному показателю, для формулы (1)  $AUC = 0,95$ ; для признака «возраст»  $AUC = 0,69$

При значении  $p$ , равном 0,55 и более, прогнозируют высокий риск развития ДОЯ у женщины в постменопаузе, при  $p$  менее 0,55 – низкий риск развития ДОЯ у женщин постменопаузального возраста.

Таким образом, эффективность интегрального показателя, определенного по формуле (1), составила 92,59 % (чувствительность 95,0 %, специфичность 85,71 %), по сравнению с отдельными показателями. Площадь под интегральной ROC-кривой составляет 0,95, что подтверждает высокое качество интегрального диагностического показателя (рисунок).

Таким образом, рассчитанная под ROC-кривой площадь составляет 0,95, что демонстрирует высокое качество интегрального диагностического показателя и позволяет характеризовать разработанную модель как высокоэффективный метод прогнозирования риска возникновения ДОЯ в постменопаузе.

### ВЫВОДЫ

Разработанная на основании проведенного исследования математическая модель прогноза развития ДОЯ в постменопаузе продемонстрировала повышение эффективности

прогноза риска развития ДОЯ у больных постменопаузального возраста. Результаты показали, что актуален многофакторный подход – оценка комбинации факторов, так как ни один маркер изолированно не обеспечивает высокую чувствительность скрининга на риск развития ДОЯ в постменопаузе; в зависимости от прогноза возможно выделение пациенток группы высокого риска и активное их амбулаторное наблюдение.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Подзолкова Н.М., Кузнецов Р.Э. Состояние проблемы ранней диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников у пациенток в постменопаузе (обзор литературы). *Гинекология* 2021; 23 (4): 294–299. / Podzolkova N.M., Kuznetsov R.E. Early diagnosis and treatment of benign ovarian tumors in postmenopause, the state of the problem (literature review). *Gynecology* 2021; 23 (4): 294–299 (in Russian).
2. Brun J.L., Fritel X., Aubard Y., Borghese B. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 183: 52–8.

3. *Erdogan Nobuz, Luisa De Simone, Gautier Che`ne*. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 2019; 48 (2): 103–107.

4. *Озерская И.А.* Стандартизация ультразвукового исследования патологии придатков матки по IOTA и O-RADS: методические рекомендации 2022. / *Ozerskaya I.A.* Standardization of ultrasound investigation of uterine appendages' pathology by IOTA и O-RADS: guidelines. 2022 (in Russian).

5. *Чибисова Г.М., Хабаров С.В.* Комплексное определение онкомаркеров CA125, HE4 и индекса ROMA как фактор прогноза развития рака. Вестник новых медицинских технологии 2018; 25 (3): 15–20. / *Chibisova G.M., Chabarov S.V.* Complex determination of tumor markers CA125, HE4 and ROMA index as a prognostic factor for ovarian cancer development. *Journal of new medical technologies* 2018; 25 (3): 15–20 (in Russian).

6. *Алентов И.И., Новикова Е.Г., Сергеева Н.С.* Опухоль-ассоциированные маркеры CA125 и HE4: эффективность и ограничения при диагностике злокачественных опухолей яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2017; 1. / *Alentov I.I., Novikova E.G., Sergeeva N.S.* Tumor associated markers CA125 и HE4: effectiveness and restrictions in diagnosis of malignant ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology: News, Options, Training* 2017; 1 (in Russian).

7. *Irvin S.R., Weiderpass E., Stanczyk F.Z.* Association of AntiMullerian Hormone, Follicle

Stimulating Hormone, and Inhibin B with Risk of Ovarian Cancer in the Janus Serum Bank. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2020; 13.

8. *Bingcheng Guo, Wei Lian*. Comparison of diagnostic values between CA125 combined with CA199 and ultrasound combined with CT in ovarian cancer. *Oncology Letters* 2019; 17 (6): 5523–5528.

9. *Denise R. Nebgen, Zhen Lu., Chae Young Han*. Biomarkers and Strategies for Early Detection of Ovarian Cancer. *Current Oncology and Reproduction* 2019; 21 (8): 75.

10. *Robert C. Bast Jr.* *Cancer Epidemiol Biomarkers. Prev.* 2020; 29 (12): 2504–2512.

**Финансирование.** Проведение работы и публикация статьи осуществлены на личные средства автора.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад автора** 100 %.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, протокол № 10 от 20.11.2024. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 10.02.2025

Принята к публикации: 12.02.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Шашурина, Ю.А. Прогноз риска развития доброкачественных опухолей яичников в постменопаузе / Ю.А. Шашурина // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 1. – С. 49–54. DOI: 10.17816/pmj42149-54

Please cite this article in English as: Shashurina Yu.A. Risk prediction for development of benign ovarian tumors in postmenopause. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 1, pp. 49–54. DOI: 10.17816/pmj42149-54