

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

ЄГОРОВ МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ

УДК611.91+611.92: 572.544+572.545

**КРИТЕРІЇ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНИМИ ТА ПОГРАНИЧНИМИ
ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферет дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Суханова Ауріка Альбертівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок

доктор медичних наук, професор **Яроцький Микола Євгенійович**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, завідувач відділу репродуктивної медицини та хірургії

Захист дисертації відбудеться « ____ » _____ 2017 р. о 12 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук доцент

О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гінекологічна патологія має надзвичайно високе соціальне значення у структурі захворюваності населення європейських країн. Сучасний західний світ переживає демографічну кризу, що проявляється все більшим старінням населення, зниженням народжуваності, пізнім вступом жінок у шлюб та відповідним відстроченням реалізації їх генеративної функції. Серед багатьох факторів, що становлять загрозу для репродуктивного здоров'я жінок, одне з чільних місць посідають новоутворення яєчників, що є другою за частотою пухлинною патологією жіночої статеві сфери після лейоміоми матки (Вовк І. Б., 2014; Жук С. И., 2013; Носенко О. М., 2013; Рожковская Н. Н., 2007).

Епітеліальні пухлини яєчників (ЕПЯ) є найбільш розповсюдженою групою пухлин яєчників, що гістогенетично походять з поверхневого епітелію яєчників, інклюзійних кіст та, за даними деяких авторів, епітелію фаллопієвих труб. Питома вага ЕПЯ становить близько 70 % новоутворень даної локалізації (Носенко Е. Н., 2008; Урманчеева А. Ф., 2012; Чужик О. І., 2015; Longacre T. A., 2009).

Більшість новоутворень яєчників є доброякісними, вони складають не менше 75 % від усіх істинних пухлин яєчників (Абдулаєва Л. М., 2010; Носенко Е. Н., 2008; Яроцький М. Є., 2012).

Пограничні пухлини яєчників (ППЯ) займають проміжне положення між доброякісними цистаденомами і раком яєчників; ці пухлини можуть розповсюджуватися серозними оболонками, рецидивувати та метастазувати, але позбавлені інвазивного росту; не менше третини ППЯ зустрічаються у хворих до 40 років (Кондратюк В. К., 2009; Новикова Е. Г., 2007, Damak T., 2014; du Bois A., 2013; Svintsitskiy V. S., 2013).

Тактика ведення істинних пухлин яєчників включає в себе обов'язкове хірургічне лікування, при якому сучасні науковці та практичні лікарі дедалі більше прагнуть до застосування органозберігаючих консервативних операцій з метою збереження оваріального резерву жінок, репродуктивна функція яких є ще не завершеною (Вдовиченко Ю. П., 2008; Дубоссарська З. М., 2012; Єгоров О. О., 2012; Корнацька А. Г., 2014; Носенко О. М., 2013). Однак, застосування щадних хірургічних методик у таких пацієнток, на жаль, збільшує й частоту рецидивів захворювання. У середньому, впродовж двох років імовірність рецидиву доброякісних пухлин яєчників може сягати від 9 до 25 % (Венцківський Б. М., 2006; Дмитришен Р. А., 2011; Yousef Y., 2016). ППЯ після операції рецидивують у 19,4 % випадків у терміні до трьох років, у 22,2 % – від 3 до 5 років і в 52,8 % – від 5 до 12 років (Клименко Е. С., 2015; Svintsitskiy V. S., 2013).

Вдосконалення методів діагностики доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників, застосування новітніх досягнень у галузі імунохімічного, цитологічного, морфологічного та імуногістохімічного дослідження, розроблення тактики післяопераційного ведення пацієнток репродуктивного віку із застосуванням сучасних препаратів, що блокують механізми можливого виникнення рецидивів та онко-

генного потенціалу пухлини, є провідним трендом вирішення проблеми новоутворень яєчників у гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на тему: «Дослідження факторів безпліддя та перинатальних ускладнень у хворих з порушенням репродуктивної функції з метою удосконалення та розробки (оптимізації) стандартів діагностики і лікування зазначених патологій», № державної реєстрації 0113U003861.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників на основі визначення клініко-лабораторних, ультразвукових, морфологічних та імуногістохімічних критеріїв диференціальної діагностики та призначення цілеспрямованої патогенетичної терапії.

Для реалізації поставленої мети було запропоновано наступні **завдання**.

1. Проаналізувати клініко-морфологічні особливості доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників.

2. Систематизувати ультразвукові, сироваткові, цитологічні та гістологічні критерії онкогенного потенціалу епітеліальних пухлин яєчників.

3. Провести імуногістохімічні дослідження експресії p53, індексу проліферації Ki-67, рецепторів естрогенів ER, CD34 та E-кадгерину хворих з доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників.

4. З'ясувати значення експресії досліджених маркерів у якості діагностичних критеріїв онкогенного потенціалу епітеліальних пухлин яєчників та індикатора їх можливого рецидиву після застосування консервативної хірургії.

5. Розробити і впровадити діагностично-лікувальний алгоритм ведення хворих з доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників з метою збереження репродуктивної функції жінок, профілактики рецидивів захворювання та малігнізації пухлин.

6. Оцінити ефективність запропонованих діагностично-лікувальних заходів.

Об'єкт дослідження – доброякісні та пограничні епітеліальні пухлини яєчників.

Предмет дослідження – матеріал операційних препаратів, мазки-відбитки з пухлини, очеревини, перитонеальна рідина та кров хворих з доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників, дані ультразвукового дослідження.

Методи дослідження – загальноклінічні, ультрасонографія, доплерографія, імунохімічні (дослідження сироваткових онкомаркерів), цитологічні, морфологічні, імуногістохімічні дослідження, статистичні, анкетування.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено нові наукові дані про епідеміологічні особливості доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників. Поновлено знання про клініко-морфологічні характеристики епітеліальних

пухлин яєчників, а також особливості імуногістохімічного молекулярного профілю доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників.

Вперше визначена діагностична цінність сукупності клінічних, ультрасонографічних, гістологічних, імуногістохімічних критеріїв, даних сироваткових онкомаркерів у визначенні ступеня онкогенного потенціалу та передбаченні ймовірного рецидиву при доброякісних та пограничних епітеліальних пухлинах яєчників.

Розроблена методика диференційованого лікувального підходу до ведення пацієнок з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників після виконання консервативного хірургічного лікування залежно від гістологічного типу пухлини та її проліферативно-онкогенного потенціалу з метою запобігання рецидиву захворювання.

Практичне значення отриманих результатів. Показана доцільність використання імуногістохімічного молекулярного профілю у диференціальній діагностиці доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників, визначенні онкогенного потенціалу пухлини та можливого рецидиву захворювання. Обґрунтована необхідність застосування диференційованого підходу в тактиці післяопераційного ведення хворих репродуктивного віку із застосуванням препаратів, що знижують ризик рецидиву пухлини залежно від її гістологічного типу та проліферативно-онкогенного потенціалу, за даними її імуногістохімічного молекулярного профілю.

Отримані результати дослідження впроваджено у практичну роботу гінекологічних відділень Київського міського центру перинатальної та репродуктивної медицини, Київського міського пологового будинку № 6, Київського міського онкологічного центру, Центрального клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України, Білоцерківського пологового будинку та акушерсько-гінекологічних відділень Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Оболонського району міста Києва.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика при підготовці лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, слухачів курсів спеціалізації.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2012 по 2016 рр. Проведено ретроспективний аналіз карт 112 хворих з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників, що проходили обстеження та лікування на клінічних базах кафедри у 2009–2011 рр.

Автором особисто проведені патентний та інформаційний пошук, клінічне обстеження, діагностика, забір та підготовка біологічного матеріалу для імуногістохімічного (ІГХ) дослідження, спостереження пацієнок, проведення лікувальних заходів, аналіз і статистична обробка отриманих даних. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, здійснена публікація результатів дослідження в журналах, представлені результати досліджень на науково-практичних конференціях. У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача. Спів-

авторами здійснювалась допомога в зборі матеріалу, надана консультація при проведенні ІГХ досліджень. Самостійно оброблено та проаналізовано результати дослідження, сформульовано основні положення та висновки дисертації, підготовлено матеріали результатів наукових досліджень до публікації.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (Київ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді» (Київ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015), науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді» (Київ, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 5 статей в журналах і збірниках, рекомендованих МОН України, одна зарубіжна публікація у міжнародному виданні, тези доповіді на науково-практичній конференції за фахом.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 155 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 269 найменувань кирилицею та латиницею. Роботу ілюстровано 35 таблицями та 36 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Дослідження, результати яких викладені у дисертаційній роботі, мають комплексний характер. Вони включають результати обстеження та лікування 112 хворих на доброякісні (ДЕПЯ) і пограничні (ПЕПЯ) епітеліальні пухлини яєчників (ретроспективна група) та 60 хворих на ДЕПЯ та ПЕПЯ (проспективна група). Обстеження та лікування хворих проводилось на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Дослідження виконувались у декілька етапів. На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз карт стаціонарних хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ. Сформовано дві групи: I група – 85 хворих з ДЕПЯ та II група – 27 хворих з ПЕПЯ. У якості матеріалів дослідження використовувались дані, отримані від 112 пацієнток у віці від 21 до 63 років.

На другому етапі було проведене проспективне дослідження для якого було сформовано дві групи хворих: III група – 30 хворих репродуктивного віку з ДЕПЯ та IV група – 30 хворих репродуктивного віку з ПЕПЯ. Хворим даних груп виконувалось консервативне хірургічне лікування та застосовувався розроблений нами алгоритм діагностично-лікувальних заходів щодо ведення пацієнток після органо-зберігаючих операцій.

На третьому етапі роботи ми проводили впровадження удосконаленої диференційованої методики в клінічну практику та оцінку ефективності запропонованого лікувально-діагностичного алгоритму стосовно профілактики рецидивів та малігнізації ДЕПЯ та ПЕПЯ у пацієнток після консервативного хірургічного лікування.

Окрім загальноклінічного обстеження, використані наступні додаткові методи дослідження.

1) Ультразвукове сканування здійснювали на апараті «Toshiba-GF123» (Японія) з використанням конвексних абдомінального (з частотою 3,5 мГц) та ректовагінального (з частотою 7 мГц) датчиків. У всіх пацієнток спочатку проводили трансабдомінальне, а потім ректовагінальне сканування, що дозволяло значно підвищити точність діагностики стану неоплазії яєчника, визначити об'єм і характер вільної рідини у черевній порожнині, а також надало змогу виявити супутню патологію органів малого таза.

2) Кольпоскопія проводилася при первинному огляді пацієнток у жіночій консультації на кольпоскопі Carl Zeiss при збільшенні мікроскопом у 20 разів. За наявності патологічної кольпоскопічної картини проводили розширену кольпоскопію, при якій виконували обробку слизової оболонки шийки матки і піхви 3 % розчином оцтової кислоти і 2 % розчином Люголя (проба Шиллера).

3) Для оцінки ризику малігнізації ЕПЯ на доопераційному етапі ми використовували дослідження сироваткових онкомаркерів. Визначення онкомаркеру СА-125 проводилося за допомогою імунологічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) з використанням аналізатора Cobas 6000 (e 601 модуль) та тест-систем Roche Diagnostics. Референтні значення: від 0 до 35,0 Од/мл (Носенко О. М., 2013; Сенчук А. Я., Чермак І. І., 2006; Шелепова В. М. та співавт., 2008). Визначення онкомаркеру HE-4 проводилося за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA) з використанням аналізатора Cobas 6000 (e 601 модуль) та тест-систем Fujirebio Diagnostics. Референтні значення: від 0 до 70 пмоль/л у пременопаузі та від 0 до 140,0 пмоль/л – у постменопаузі (Боженко О. Ю., 2012; Lahlou N., Brun J. L., 2013; Moore R. G. et al., 2009). Для визначення ризику малігнізації пухлини яєчника у жінок у пре- та пост менопаузі на підставі даних СА-125 та HE-4 використовувався алгоритм математичного розрахунку ризику виникнення злоякісної пухлини яєчника (Risk of Ovarian Malignancy Algorhythm, ROMA). Враховувався прогностичний індекс (PI) для жінок у пременопаузі та постменопаузі роздільно, з використанням наступних рівнянь:

- жінки у пременопаузі – $PI = -12,0 + 2,38 \times \ln(HE4) + 0,0626 \times \ln(CA125)$;

- жінки у постменопаузі – $PI = -8,09 + 1,04 \times \ln(HE4) + 0,732 \times \ln(CA125)$.

Для розрахунку показника ROMA (тобто прогнозованої вірогідності) вносили обчислене значення прогностичного індексу (ПІ) до наступного рівняння: $ROMA (\%) = \exp(ПІ)/(1+\exp(ПІ)) \times 100$. Позитивним (підвищений ризик) вважався результат при $ROMA \geq 12,9 \%$ для пременопаузи та $\geq 24,7 \%$ для постменопаузи.

4) При консервативному хірургічному лікуванні хворих з пухлинами яєчників проводилося інтраопераційне цитологічне дослідження вільної рідини із Дугласового заглиблення та мазків-відбитків з поверхні пухлини, вісцеральної та парієнтальної очеревини малого тазу, черевної порожнини, піддіафрагмального простору. Під час мікроскопії аналізували цитологічні ознаки епітеліальних клітин за наступними групами (Питерская Е. А. та співавт., 2009): зміни з боку клітини (поліморфізм, багатоядерність, мітози тощо), зміни з боку ядра (збільшення розмірів, гіперхромія, збільшення ядерця тощо) та загальні ознаки (нагромадження ядер, папілярні структури, залозисті структури тощо).

5) Гістологічне дослідження видалених мікропрепаратів проводили з використанням стандартних методик у лабораторії патоморфології Київської міської клінічної лікарні № 8. Патоморфологічний діагноз ставили згідно переглянутої Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я 1999 року (Носенко О. М., 2013).

6) Імуногістохімічне визначення експресії маркерів проліферації, регуляторів клітинного циклу (Ki-67, p53), рецепторів естрогенів (ER), маркерів ангиогенезу (CD34/ЩМС), білка міжклітинної адгезії (Е-кадгерину) проводили з використанням стандартного стрептавідин-біотин-пероксидазного методу на гістологічних зрізах, виготовлених з парафінових блоків пухлин після їх фіксації у 10 % розчині нейтрального формаліну. В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла (МКАТ), специфічні до зазначених вище протеїнів. Для перевірки специфічності взаємодії антитіл кожного разу при проведенні імуногістохімічних досліджень ставили контрольні реакції. У якості позитивного контролю використовували препарати зі зрізами тканин, у яких було встановлено гіперекспресію даного маркеру. За негативний контроль брали паралельні зрізи пухлин яєчника, на які не наносили МКАТ.

Оцінку експресії досліджених маркерів проводили за наступними критеріями:

- пухлини вважали p53-позитивними та ER-позитивними, якщо кількість клітин, у ядрах яких виявлялися зазначені білки, була більшою за 5 %;
- пухлини вважали Е-кадгерин-позитивними, якщо мембранна реакція була присутня більше ніж у 20 % клітин;
- індекс проліферації (ПІ) визначали за кількістю Ki-67 позитивно забарвлених ядер, виражених у процентах: $ПІ < 10,0 \%$ – низька проліферативна активність, $ПІ \geq 10,0 \%$ – високий рівень проліферації, згідно даних літератури (Репина Н. Б., 2005; Giurgea L. N. et al., 2012; Naik P. S. et al., 2015).

Оцінку ЩМС у пухлинах яєчника проводили шляхом підрахунку кількості судин в 10 полях зору світлового мікроскопа на загальній площі $6,25 \text{ мм}^2$ при збіль-

шенні мікроскопу $\times 160$ (розмір одного поля зору обмежувався вимірювальною квадратною сіткою з площею $0,625 \text{ мм}^2$). Кількість мікросудин на 1 мм^2 площі пухлини рахували за формулою: $\text{ЩМС} = n/6,25 \text{ мм}^2$, де (n) – загальна кількість судин на 10 полів зору мікроскопу; $6,25$ – площа десяти полів зору (мм^2). Крім загальної кількості судин для коректної інтерпретації результатів нами визначались середні дані і медіана (МЕ) ЩМС, яка дорівнювала 40 судин на 1 мм^2 . Спираючись на ці дані, ми вважали ЩМС меншою за МЕ – низькою, а $\text{ЩМС} \geq 40$ судин на 1 мм^2 – високою.

7) Статистичний аналіз отриманих результатів проводили, застосовуючи загальноприйняті методи варіаційної статистики (Мінцер О. П., 2013). Для цього визначали середні арифметичні (M), стандартні похибки середнього ($\pm m$) та середньоквадратичні відхилення. Різницю між досліджуваними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та критерію хі-квадрат (χ^2). Розрахунки проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel та OriginPro 9.1.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать, що основними скаргами хворих на ДЕПЯ та ПЕПЯ є болі внизу живота, що турбували 49,1 % жінок, збільшення живота в об'ємі та аномальні маткові кровотечі, які виявилися у 17 % і 12,5 % випадків відповідно, що збігається з даними літератури (Бойко В. І. та співавт., 2012; Новикова Е. Г., Батталова Г. Ю., 2007; Deffieux X. et al., 2013; Hartman C. A. et al., 2012). Аналізуючи скарги в проспективному дослідженні, ми встановили, що більша кількість скарг була притаманна хворим з ПЕПЯ, а безсимптомний перебіг, виявлення новоутворення випадково, в тому числі під час профілактичних оглядів, було характерно для хворих з ДЕПЯ ($p < 0,01$).

Серед пацієнток проспективних груп було виявлено, що в групі ПЕПЯ було достовірно більше ($p < 0,05$) пізніх звернень (> 12 місяців від часу появи скарг) за медичною допомогою у порівнянні з ДЕПЯ. Згідно даних більшості авторів (Вовк І. Б. та співавт., 2013; Dierickx I. et al., 2012), ранні стадії захворювання часто мають асимптомний перебіг, а клінічна картина неускладнених форм доброякісних і пограничних новоутворень яєчників неспецифічна і стерта (Абдуллаева Л. М., 2012; Грищенко В. И., Щербина Н. А., 2012; Laculle-Massin C., 2013), що зумовлює складність діагностики захворювання на початкових етапах бластомогенезу (Александров А. Л., 2007; Дубініна В. Г., 2010, Сіненко Н. О., 2009). Тож, ми можемо припустити, що пограничний варіант ЕПЯ був набутий упродовж тривалого часу, коли дані пацієнтки не знаходились під медичним наглядом та не отримували відповідного лікування.

Проведений ретроспективний аналіз показав, що найвищий рівень захворюваності на ДЕПЯ (31,8 %) спостерігався у віковій групі 41–50 років, тоді як пік захворюваності ПЕПЯ (44,4 %) відповідав віковій групі 51–60 років. За даними більшості науковців (Барінов В. В. та співавт., 2007; Kikkawa F. et al., 2006), ДЕПЯ найчастіше зустрічаються у жінок у віці від 30 до 50 років, тоді як ПЕПЯ притаманні жінкам більш старшого віку, однак не менше третини пограничних пухлин яєчників

виявляються у жінок віком до 40 років (Клименко Е. С., 2015; Svintsitskiy V. S. et al., 2013).

При дослідженні проспективних груп ми виявили, що у пацієток з ДЕПЯ достовірно частіше ($p < 0,01$) спостерігалася відсутність вагітностей та пологів в анамнезі. Виявлення цієї закономірності ми пов'язуємо з дещо молодшим середнім віком пацієток з ДЕПЯ у порівнянні з ПЕПЯ. Дані світової літератури (Moorman P. G. et al., 2008, Salehi F. et al., 2008) повідомляють, що відсутність або мала кількість (1-2) пологів в анамнезі підвищує схильність до виникнення ПЯ, а велика кількість пологів з наступним тривалим грудним вигодовуванням, навпаки, мають протективний ефект (Прокопенко П. Г., Терентьев А. А., 2009).

Було виявлено, що при ПЕПЯ ендокринна патологія зустрічалася достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж при ДЕПЯ: у 25,9 % проти 9,4 % випадків відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Ендокринна патологія у досліджуваних жінок, абс.ч., %

Ендокринна патологія	Група обстежених				Всього (n=112)	
	I (n=85)		II (n=27)		абс.ч.	%
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
Патологія щитоподібної залози	1	1,2	2	7,4	3	2,7
Цукровий діабет	2	2,3	3	11,1	5	4,5
Ожиріння	5	5,9	2	7,4	7	6,2
Всього	8	9,4	7	25,9*	15	13,4

Примітка. * – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ ($p < 0,05$).

Із екстрагенітальної неендокринної патології, що була виявлена у хворих досліджуваних груп при ретроспективному аналізі, ми виділили захворювання панкреато-гепатобіліарної системи, які достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися у хворих з ПЕПЯ у порівнянні з ДЕПЯ: у 81,5 % проти 57,6 % випадків відповідно. Наші дані узгоджуються з літературними (Бойко В. І. та співавт., 2012). Також ми виявили, що венозні порушення (варикозна хвороба вен органів малого тазу та нижніх кінцівок, внутрішній, зовнішній, комбінований геморої) достовірно частіше спостерігаються при ПЕПЯ ($p < 0,05$), ніж при ДЕПЯ: у 18,5 % проти 5,9 % випадків відповідно.

При порівнянні ультрасонографічних ознак ДЕПЯ і ПЕПЯ (табл. 2) ми виявили, що серед ДЕПЯ пухлини розмірами до 5 см у найбільшому вимірі зустрічалися достовірно частіше ($p < 0,05$) ніж при ПЕПЯ. В той час як двобічність ураження, наявність пристінкового солідного компоненту є ультразвуковими ознаками, що достовірно ($p < 0,01$) більш притаманні ПЕПЯ. Ці дані повністю узгоджуються з літературними (Brown D. L., 2007; Douglas L. Brown et al., 2010; Givens V. et al.,

2009). При оцінці кровоплину у новоутворенні з використанням методу кольорового доплерівського картування було встановлено, що локуси кровоплину достовірно частіше ($p < 0,01$) виявляються при ПЕПЯ, тоді як велика кількість ДЕПЯ демонструє аваскулярність.

Таблиця 2

Ультразвукова семіотика ДЕПЯ і ПЕПЯ, абс.ч., %

Дані УЗД	Група хворих			
	III (n=30)		IV (n=30)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ураження лівого яєчника	15	50	11	36,7
Ураження правого яєчника	10	33,3	4	13,3
Двобічність ураження	5	16,7	15**	50**
Розміри утвору до 5 см в діаметрі	15*	50*	6	20
Розміри утвору 5-10 см в діаметрі	14	46,7	19	63,3
Розміри утвору більше 10 см	1	3,3	5	16,7
Багатокамерність утвору (дві та більше камери)	12	40	15	50
Наявність солідного пристінкового компоненту	2	6,7	23**	76,7**
Наявність локусів кровоплину	8	26,6	28**	93,3**

Примітка. * – показник у групі ДЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ПЕПЯ ($p < 0,05$); ** – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ ($p < 0,01$).

Було встановлено, що для ПЕПЯ характерні достовірно вищі ($p < 0,01$) середні показники сироваткових онкомаркерів СА-125, HE-4 та індексу ROMA. Середнє значення СА-125 при ПЕПЯ становило $67,53 \pm 10,54$ ОД/мл, що майже вдвічі вище референтної норми. Це узгоджується з літературними даними (Покуль Л. В., 2011, Новикова Е. Г., 2007, Dong L., 2008).

При цитологічному інтраопераційному дослідженні, за даними ретроспективного аналізу, клітини мезотелію в цитограмі було виявлено достовірно частіше ($p < 0,01$) у випадках ДЕПЯ, ніж ПЕПЯ: у 79,4 % проти 40,9 % випадків відповідно. При використанні інтраопераційного цитологічного дослідження у проспективних групах було встановлено, що дані, які характеризують проліферацію епітеліальних клітин, зустрічаються достовірно частіше при ПЕПЯ ($p < 0,01$), ніж при ДЕПЯ.

У групах ретроспективного дослідження ми виявили, що найпоширенішим гістологічним типом серед доброякісних новоутворень яєчників є ендометріоми, які зустрічалися у 48,2 % випадків від усіх ДЕПЯ, а серед пограничних – серозні пухлини, що становили 59,3 % від усіх ПЕПЯ (рис. 1).

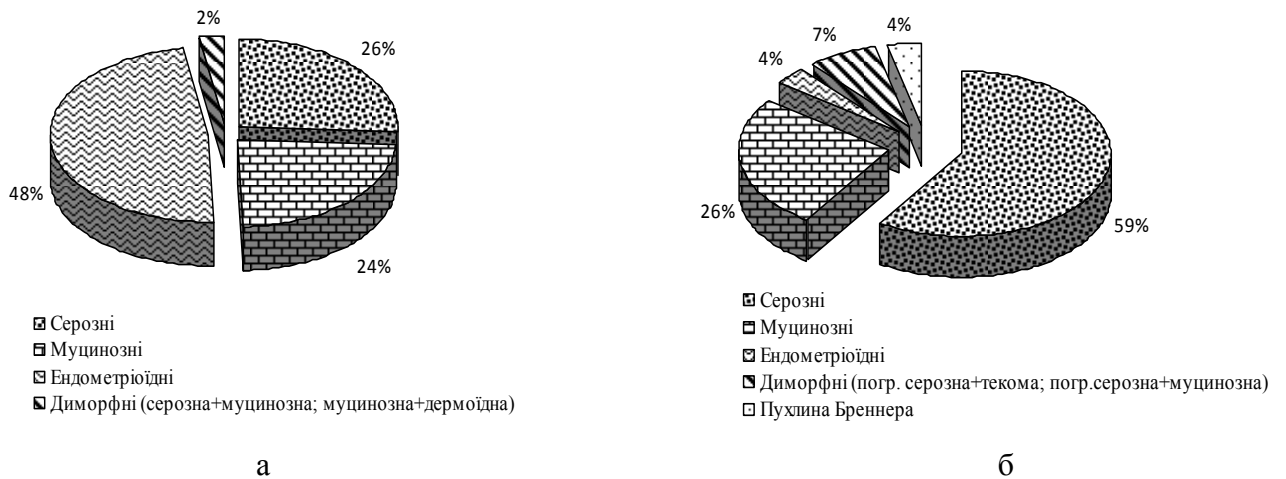


Рис. 1. Гістологічна структура ДЕПЯ (а) і ПЕПЯ (б).

Хоча Міжнародна гістологічна класифікація ВООЗ (1999) розділяє доброякісні оваріальні ендометріюїдні ураження на ендометріоз яєчників (як пухлиноподібний процес) та ендометріюїдні цистаденоми яєчників (як поверхневі епітеліально-стромальні пухлини), ми вважаємо, що за клінічним перебігом, низкою морфологічних характеристик (залозиста, залозисто-кістозна, кістозна та стромальна форми ендометріозу яєчників), а також потенціями до рецидиву і малігнізації, межі між оваріальними ендометріюмами, як пухлиноподібним процесом та справжніми епітеліально-стромальними пухлинами, є досить розмитими і клінічно несуттєвими. Подібна думка може спиратися на дані Міжнародної статистичної класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям X перегляду, згідно яких будь-які ендометріюїдні враження яєчників класифікуються за кодом N80.1 – ендометріоз яєчника (Чужик О. І., 2015).

При аналізі імуногістохімічних молекулярних маркерів було виявлено, що експресія білка-регулятора апоптозу p53 в клітинах ЕПЯ характеризується значною гетерогенністю з коливанням індивідуальних показників від 0 до 70 %, причому експресія p53 була достовірно вищою в групі ПЕПЯ порівняно з групою ДЕПЯ ($p < 0,01$) з середніми показниками $IM = 23,43 \pm 1,93$ % проти $IM = 6,08 \pm 1,01$ % відповідно, а експресія p53 у серозних ПЕПЯ є достовірно вищою у порівнянні з муцинозними ПЕПЯ ($p < 0,05$).

Досліджуючи маркер проліферативної активності Ki-67 було виявлено, що експресія Ki-67 у клітинах ДЕПЯ і ПЕПЯ була неоднорідною зі значними індивідуальними коливаннями від 0 до 15 %, причому у клітинах ПЕПЯ експресія Ki-67 була достовірно вищою, ніж у ДЕПЯ ($p < 0,01$) – $IP = 7,31 \pm 0,57$ % проти $2,83 \pm 0,49$ % відповідно.

Вивчаючи особливості експресії рецепторів естрогенів (ER) у клітинах ЕПЯ, ми виявили, що експресія ER була неоднорідною зі значним коливанням індивідуальних значень IM від 0 до 90 %, причому експресія ER у клітинах ДЕПЯ була достовірно вищою, ніж у ПЕПЯ ($p < 0,05$).

Ми дослідили особливості ангиогенезу в клітинах ЕПЯ за методом підрахунку ЩМС за експресією ендотеліального маркера CD34. Згідно отриманих результатів ЩМС була достовірно вищою в ПЕПЯ у порівнянні з ДЕПЯ ($p < 0,01$) і для переважної більшості ДЕПЯ (90 %) була властива низька ЩМС (< 40 мс/мм²), тоді як для переважної більшості ПЕПЯ (96,7 %) була властива висока ЩМС (≥ 40 мс/мм²).

Досліджуючи експресію білка міжклітинної адгезії Е-кадгерину в клітинах ЕПЯ ми встановили, що вона була неоднорідною та залежала від клініко-морфологічних характеристик пухлини. Виявилось, що у клітинах ДЕПЯ експресія Е-кадгерину була достовірно вищою ($p < 0,01$), ніж у ПЕПЯ ($73,86 \pm 3$ % проти $46,73 \pm 2,32$ % відповідно), а гістологічний тип пухлини не впливав на експресію Е-кадгерину як при доброякісних, так і пограничних ЕПЯ.

Ми розробили діагностично-лікувальний алгоритм ведення хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ, яким застосовувалося консервативне хірургічне лікування з метою збереження їх репродуктивної функції (рис. 2).

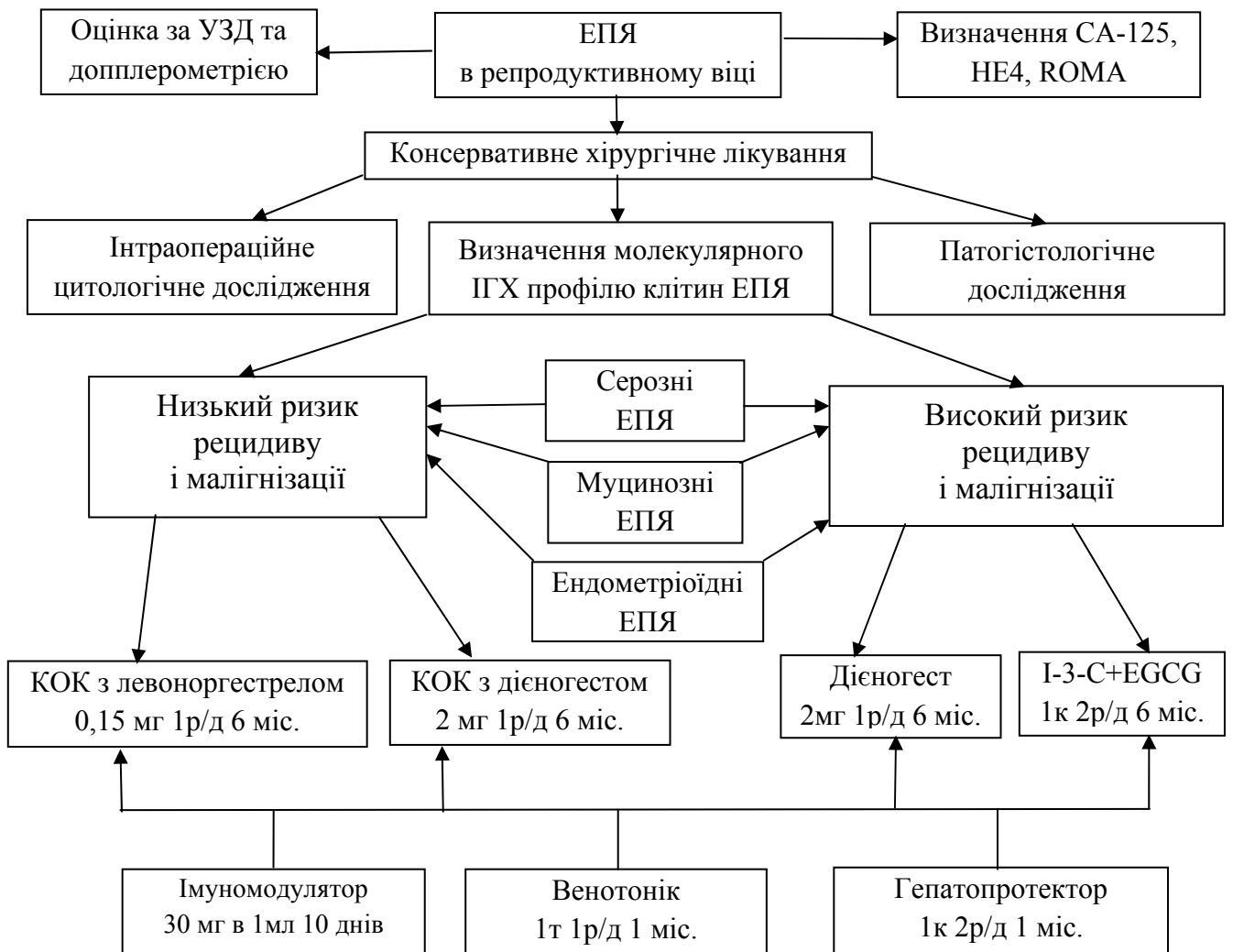


Рис. 2. Діагностично-лікувальний алгоритм ведення хворих репродуктивного віку з ЕПЯ з урахуванням ризику рецидиву та малігнізації за даними ІГХ профілю

Однією з ключових ланок цього алгоритму є визначення ступеня ризику рецидиву і малігнізації ЕПЯ за показниками ІГХ біомолекулярного профілю, який визначається за сукупністю показників експресії білка-регулятора апоптозу p53, індексу проліферації Ki-67, наявності та кількості ER, показників ЩМС за експресією ендотеліального протеїну CD34 та показників міцності міжклітинних контактів за експресією E-кадгерину. До ЕПЯ високого ризику рецидиву та малігнізації за визначеним сукупним ІГХ профілем відносимо пухлини з експресією p53 ($IM \geq 15\%$), високою проліферативною активністю клітин ($IP \geq 10\%$) за експресією Ki-67, низькою рецепцією естрогенів ($IM\ ER < 49,5\%$), високою ЩМС за експресією CD34 ($IM \geq 40\text{ мс/мм}^2$), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією E-кадгерину ($IM < 59\%$) (рис. 3).

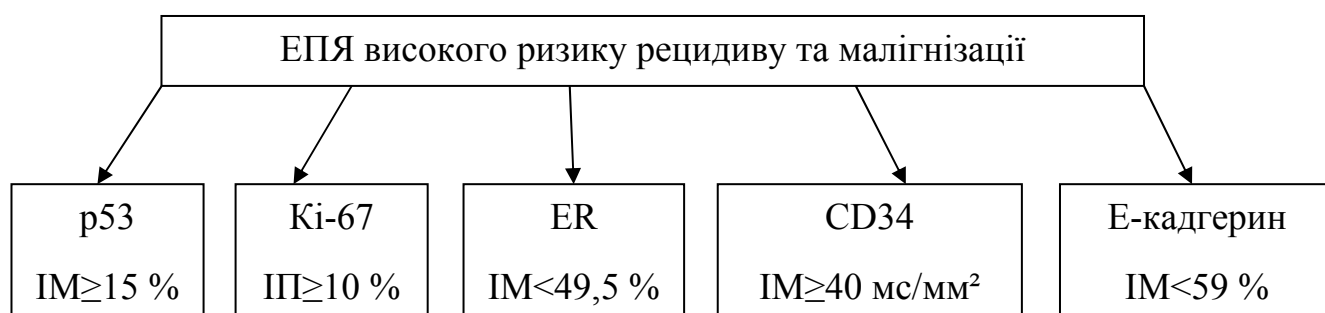


Рис. 3. Молекулярний профіль ЕПЯ високого ризику рецидиву та малігнізації процесу

Запропонована схема післяопераційного ведення ПЕПЯ високого ступеня ризику рецидиву та малігнізації включає призначення епігенетичного антипроліферативного препарату, що містить 200 мг індол-3-карбінолу (І-3-С) та 45 мг епігалокатехін-3-галату (EGCG) по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж 6 місяців у разі серозного або муцинозного гістологічного типу ПЕПЯ, або призначення антипроліферативного та антиангіогенного препарату, що містить 2 мг дієногесту по одній таблетці на добу впродовж 6 місяців у разі ендометріюїдного гістологічного типу пухлини високого ризику рецидиву і малігнізації. У якості патогенетично обґрунтованих додаткових медикаментозних засобів для всіх пацієток з ПЕПЯ призначався імуномодулятор з антипроліферативною та гепатопротекторною дією, що містить Глутаміл-Цистеїніл-Гліцин динатрію 30 мг в 1 мл парентерально через день впродовж 10 днів та венотонік, що містить 160 мг екстракту рускусу, 160 мг екстракту буркуна, 50 мг екстракту чорниці, 130 мг екстракту центели (готу кола), 80 мг екстракту берези по одній таблетці на добу пізнього ранку впродовж місяця. Запропонована схема післяопераційного ведення ДЕПЯ низького ступеня ризику рецидиву та малігнізації включає призначення низькодозованого комбінованого орального контрацептиву, що містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левоноргестрелу за схемою 21+7 у разі серозного або муцинозного гістологічного типу ДЕПЯ, або

призначення низькодозованого комбінованого орального контрацептиву, що містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 2 мг дієногесту по таблетці на добу безперервно впродовж 6 місяців у разі ендометріюїдного гістологічного типу ДЕПЯ. У якості патогенетично обґрунтованих додаткових медикаментозних засобів для всіх пацієнток з ДЕПЯ призначався гепатопротектор, що містить 200 мг сухого екстракту артишоку іспанського, 140 мг сухого екстракту сілімарину, 100 мг холіну бітартрату, 30 мг сухого екстракту кульбаби лікарської та 20 мг L-метіоніну по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж одного місяця та венотонік, що містить 160 мг екстракту рускусу, 160 мг екстракту буркуна, 50 мг екстракту чорниці, 130 мг екстракту центели (готу кола), 80 мг екстракту берези по одній таблетці на добу пізнього ранку впродовж місяця.

Після застосування запропонованої схеми лікування ми виявили 3 (10 %) випадків рецидиву ПЕПЯ проти 8 (29,6 %) випадків рецидивів у хворих групи контролю, яким виконувалось лише консервативне хірургічне лікування; різниця була статистично вірогідна ($p < 0,05$) і вказувала на достовірне зниження випадків рецидивів захворювання після застосування комплексу медико-профілактичних заходів та їх відповідну ефективність.

Також ми виявили наприкінці катамнестичного спостереження 1 (3,3%) випадок рецидиву доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у хворої з групи проспективного дослідження проти 5 (13,5%) випадків ДЕПЯ хворих з групи контролю, різниця була статистично вірогідна ($p < 0,05$) і свідчила про достовірно меншу кількість рецидивів ДЕПЯ після запропонованої нами патогенетично обґрунтованої схеми медикаментозно-реабілітаційних заходів. Отже, запропоновані схеми післяопераційного медикаментозного ведення хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ ефективно знизили кількість рецидивів у пацієнток у порівнянні як з даними групи контролю, так і даними сучасних дослідників.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове вирішення актуальної проблеми гінекології – розроблення комплексу патогенетично обґрунтованих медико-реабілітаційних заходів для хворих з доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників після виконання органозберігаючого хірургічного лікування з метою збереження їх репродуктивної функції та зниження частоти рецидиву та малігнізації даних пухлин на основі застосування у якості ключового диференціально-діагностичного критерію визначення імуногістохімічного профілю новоутворення яєчника за допомогою комплексу молекулярних клітинних біомаркерів.

1. Доброякісні та пограничні епітеліальні пухлини яєчників, згідно даних літератури, є поширеною гінекологічною патологією, що у багатьох аспектах діагностики та лікування потребує нових клінічних підходів, зокрема у пацієнток репродуктивного віку.

2. На підставі даних ретроспективного аналізу виявлено анамнестичні та клініко-морфологічні особливості епітеліальних пухлин яєчників:

- основними скаргами хворих з епітеліальними пухлинами яєчників були болі внизу живота, які турбували 49,1 % хворих, збільшення живота в об'ємі (17 %) та різні види аномальних маткових кровотеч (12,5 %);

- найвищий рівень захворюваності на доброякісні епітеліальні пухлини яєчників (31,8 %) спостерігався у віковій групі 41–50 років, тоді як пік захворюваності на пограничні епітеліальні пухлини яєчників (44,4 %) відповідав віковій групі 51–60 років;

- ендокринна патологія, порушення панкреато-гепатобіліарної системи та варикозна хвороба вен достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися у хворих з пограничними епітеліальними пухлинами яєчників, ніж при доброякісних, що може вказувати на цю патологію, як на патогенетичні ко-фактори бластомогенезу новоутворень яєчників на шляху їх поступової трансформації від доброякісного процесу до пограничного і злоякісного;

- найпоширенішим гістологічним типом серед доброякісних новоутворень яєчників є ендометріоми, які зустрічалися у 48,2 % випадків від усіх доброякісних епітеліальних пухлин яєчників, а серед пограничних – серозні пухлини, що становили 59,3 % від усіх пограничних епітеліальних пухлин яєчників;

- застосування органозберігаючого хірургічного лікування епітеліальних пухлин яєчників підвищує ризик рецидиву, особливо у разі ендометріоїдного гістологічного типу або пограничного варіанту пухлини.

3. Для епітеліальної пухлини яєчників високого онкогенного потенціалу характерна двобічність ураження, наявність пристінкового солідного компоненту та локусів периферичного і, особливо, центрального кровоплину за даними ультрасонографії і кольорового доплерівського картування, підвищення сироваткових онкомаркерів СА125, HE4 та індексу ROMA з середнім значенням СА-125 $67,55 \pm 10,54$ ОД/мл, проліферативні зміни в клітинах цитограми за даними інтраопераційного дослідження вільної рідини з черевної порожнини або мазку-відбитку з поверхні пухлини та пограничний характер новоутворення за даними гістологічного дослідження.

4. За даними імуногістохімічних досліджень, експресія p53, Ki-67, ER, CD34 та E-кадгерину в клітинах епітеліальних пухлин яєчників відрізнялася значною варіабельністю індивідуальних значень; причому середні показники експресії p53, Ki-67, CD34 є достовірно вищими ($p < 0,01$) при ПЕПЯ, ніж при ДЕПЯ ($23,43 \pm 1,93$ % проти $6,08 \pm 1,01$ %, $7,31 \pm 0,57$ % проти $2,83 \pm 0,49$ %, $49,23 \pm 1,55$ мс/мм² проти $22,56 \pm 2,14$ мс/мм² відповідно), а показники ER та E-кадгерину були достовірно вищими ($p < 0,01$) при доброякісних, ніж при пограничних епітеліальних пухлинах яєчників ($51,5 \pm 4,85$ % проти $38,66 \pm 3,92$ % та $73,86 \pm 3$ % проти $46,73 \pm 2,32$ % відповідно).

5. Високим ризиком рецидиву та малігнізації, за даними імуногістохімічного молекулярного профілю, володіють епітеліальні пухлини яєчників з показниками

експресії p53 (IM \geq 15 %), високою проліферативною активністю клітин за експресією Ki-67 (IP \geq 10 %), низькою рецепцією естрогенів (IM ER $<$ 49,5 %), високою щільністю мікросудин за експресією CD34 (IM \geq 40 мс/мм²), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією E-кадгерину (IM $<$ 59 %).

6. Хворим з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників після виконання консервативного хірургічного лікування, враховуючи ступінь ризику рецидиву і малігнізації епітеліальних пухлин яєчників, за даними імуногістохімічного молекулярного профілю та гістологічного типу пухлини, показаний диференційований комплекс патогенетично обґрунтованої медикаментозної превентивної терапії, що зменшує рецидиви доброякісних і пограничних новоутворень з 13,5 % до 3,3 % та 29,6 % до 10 % відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ведення хворих з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників на доопераційному етапі має включати в себе такі обов'язкові діагностичні заходи, як:

а) ретельний збір гінекологічного і соматичного анамнезу з виділенням пацієнток, які страждають на захворювання панкреато-гепатобіліарної системи та патологією вен, що є факторами онкогенного ризику відносно пухлин яєчників;

б) клініко-інструментальне обстеження з обов'язковим використанням даних ультрасонографії та кольорової доплерометрії, як показників найбільш об'єктивної оцінки характеру новоутворення;

в) визначення комплексу основних сироваткових онкомаркерів епітеліальних пухлин яєчників (CA-125, HE-4 та індексу ROMA).

2. Хворим з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників репродуктивного віку рекомендовано виконання хірургічного лікування у щадному органозберігаючому об'ємі з прагненням до максимального збереження оваріальної тканини із застосуванням лапароскопічного хірургічного доступу в усіх випадках, де це можливо.

3. Пацієнткам з доброякісними та пограничними епітеліальними пухлинами яєчників на інтраопераційному етапі слід проводити цитологічне дослідження вільної рідини з черевної порожнини, мазків-відбитків з поверхні пухлини, очеревини та піддіафрагмального простору з метою адекватного стадіювання процесу та визначення остаточного об'єму хірургічного лікування.

4. Усім хворим з епітеліальними пухлинами яєчників після виконання консервативного хірургічного лікування, разом з виконанням рутинного патогістологічного дослідження, рекомендовано визначення ступеня ризику рецидиву і малігнізації пухлини за допомогою використання комплексу імуногістохімічних молекулярних маркерів p53, Ki-67, ER, CD34 та E-кадгерину.

5. Хворим з високим ступенем ризику рецидиву і малігнізації епітеліальних пухлин яєчників за визначеним комплексним імуногістохімічним профілем молекулярних маркерів після проведеного консервативного хірургічного лікування рекомендується призначення профілактичної медикаментозної терапії із застосуванням антипроліферативного епігенетичного препарату, що містить 200 мг індол-3-карбінолу та 45 мг епігалокатехін-3-галату (Епігалін) по одній капсулі 2 рази на добу впродовж шести місяців при серозному та муцинозному гістологічному типах пухлини, або препарату, що містить 2 мг дієногесту по одній таблетці на добу впродовж шести місяців при ендометріоїдному гістологічному типі пухлини.

6. Усім хворим з високим ступенем ризику рецидиву і малігнізації епітеліальних пухлин яєчників за визначеним комплексним імуногістохімічним біомаркерним профілем після проведеного консервативного хірургічного лікування незалежно від гістологічного типу пухлини рекомендовано застосування імуномодуючого препарату з антипроліферативною та гепатопротекторною дією, що містить Глутаміл-Цистеїніл-Гліцин динатрію (Глутоксім) 30 мг в 1 мл парентерально через день впродовж 10 днів та венотонізуючого засобу, що містить 160 мг екстракту рускусу, 160 мг екстракту буркуна, 50 мг екстракту чорниці, 130 мг екстракту центели (готу кола), 80 мг екстракту берези (Пентавен) у дозі по одній таблетці на добу впродовж одного місяця.

7. Хворим з низьким ступенем ризику рецидиву і малігнізації епітеліальних пухлин яєчників за визначеним комплексним імуногістохімічним профілем молекулярних маркерів після проведеного консервативного хірургічного лікування рекомендується призначення профілактичної медикаментозної терапії із застосуванням низькодозованого КОК, що містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 0,15 мг левонорестрелу по одній таблетці на добу з 7-денною перервою впродовж шести місяців при серозному та муцинозному гістологічному типах пухлини, або препарату, що містить 0,03 мг етинілестрадіолу та 2 мг дієногесту по одній таблетці на добу безперервно впродовж шести місяців при ендометріоїдному гістологічному типі пухлини.

8. Усім хворим з низьким ступенем ризику рецидиву і малігнізації епітеліальних пухлин яєчників за визначеним комплексним імуногістохімічним профілем молекулярних маркерів після проведеного консервативного хірургічного лікування незалежно від гістологічного типу пухлини рекомендовано застосування гепатопротекторного препарату, що містить 200 мг сухого екстракту артишоку іспанського, 140 мг сухого екстракту сілімарину, 100 мг холіну бітартрату, 30 мг сухого екстракту кульбаби лікарської та 20 мг L-метіоніну (Гепанекс) по одній капсулі 2 рази на добу впродовж одного місяця, а також венотонізуючого засобу, що містить 160 мг екстракту рускусу, 160 мг екстракту буркуна, 50 мг екстракту чорниці, 130 мг екстракту центели (готу кола), 80 мг екстракту берези (Пентавен) у дозі по одній таблетці на добу впродовж одного місяця.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Суханова А. А. Профилактика рецидивов доброкачественных и пограничных опухолей яичников / А. А. Суханова, М. Ю. Егоров // Научно-медицинский журнал. – 2015. – № 2 (10). – С. 49–56. *(Дисертанту належить збір та обробка матеріалу, узагальнення результатів, формулювання висновків, написання статті)*
2. Эпидемиологические особенности опухолей яичников на современном этапе / А. А. Суханова, М. Ю. Егоров, Е. П. Манжура, Н. С. Печура // Здоровье женщины. – 2015. – № 9 (105). – С. 141–144. *(Дисертанту належить аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків)*
3. Суханова А. А. Особливості клінічного перебігу та ультразвукова діагностика муцинозних пухлин яєчників / А. А. Суханова, Ю. М. Мельник, М. Ю. Єгоров // Здоровье женщины. – 2015. – № 10 (106). – С. 135–138. *(Дисертанту належить збір та обробка матеріалу, узагальнення результатів, написання статті)*
4. Суханова А. А. Современные принципы лечения доброкачественных и пограничных опухолей яичников и возможности профилактики их рецидивов (обзор литературы) / А. А. Суханова, М. Ю. Егоров // Здоровье женщины. – 2016. – № 4 (110). – С. 56–60. *(Дисертанту належить аналіз літературних джерел, написання і підготовка статті до друку)*
5. Суханова А. А. Консервативне хірургічне лікування доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників і подальша лікувально-профілактична тактика в жінок репродуктивного віку / А. А. Суханова, М. Ю. Єгоров // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – № 2 (2). – С. 48–51. *(Дисертанту належить аналіз та узагальнення матеріалу, формулювання висновків, написання статті)*
6. Проліферативна активність та рецепторній статус доброякісних та пограничних епітеліальних пухлин яєчників / А. А. Суханова, С. В. Неспрядько, М. М. Мельник, М. Ю. Єгоров // Здоровье женщины. – 2016. – № 6 (112). – С. 158–164. *(Дисертанту належить аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків)*
7. Єгоров М. Ю. Клініко-анамнестичний аналіз перебігу та лікування доброякісних та пограничних епітеліальних пухлин яєчників / М. Ю. Єгоров, А. А. Суханова // Здоровье женщины. – 2016. – № 9 (115). – С. 86–93. *(Дисертанту належить аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку)*
8. Єгоров М. Ю. Клініко-анамнестичний аналіз перебігу та лікування, профілактика рецидивів доброякісних та пограничних епітеліальних пухлин яєчників / М. Ю. Єгоров // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів наук.-практ. семінару із міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21 жовт. 2015 р., Київ). – К., 2015. – Вип. 24, кн. 6, ч. 3. – С. 282.

АНОТАЦІЯ

Єгоров М. Ю. Критерії диференціальної діагностики та обґрунтування патогенетичного лікування хворих з доброякісними і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Наукова робота присвячена дослідженню критеріїв диференціальної діагностики доброякісних і пограничних епітеліальних пухлин яєчників (ЕПЯ) на підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей, даних ультрасонографії та доплерографії, інтроопераційного цитологічного дослідження та використання панелі молекулярних імуногістохімічних (ІГХ) маркерів p53, Ki-67, ER, CD34 та E-кадгерину. Представлено наукове обґрунтування патогенетичного медикаментозного лікування хворих з доброякісними і пограничними ЕПЯ з урахуванням ступеня ризику рецидиву і малігнізації за сукупними даними молекулярного ІГХ профілю та гістологічного типу пухлини. Показано, що застосування комплексної медикаментозної терапії впродовж шести місяців після виконання органозберігаючих операцій дозволило достовірно ($p < 0,05$) знизити рецидиви доброякісних і пограничних ЕПЯ з 13,5 % до 3,3 % та з 29,6 % до 10 % відповідно.

Ключові слова: доброякісні та пограничні епітеліальні пухлини яєчників, молекулярні імуногістохімічні маркери, медикаментозне патогенетичне лікування.

SUMMARY

Iegorov M. Yu. Criteria for differential diagnosis and the study of pathogenetic treatment of patients with benign and borderline epithelial ovarian tumors. – Manuscript.

Thesis for a degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

The scientific work is devoted to criteria for differential diagnosis of benign and borderline epithelial ovarian tumors (EOT) based on the study of clinical and anamnestic features, data of ultrasonography and Doppler, intraoperative cytology and molecular panel using immunohistochemical markers p53, Ki-67, ER, CD34 and E-cadherin. The scientific substantiation of pathogenetic medicamentous treatment of patients with benign and borderline EOT is presented taking into account the risk of recurrence and malignancy according to the combined data of molecular immunohistochemical profile and histological type of tumor. It is shown that the use of complex drug therapy within 6 months after the organ sparing operations enabled significantly ($p < 0.05$) to reduce relapses of benign and borderline EOT from 13.5 % to 3.3 % and from 29.6 % to 10 % respectively.

Key words: benign and borderline epithelial ovarian tumors, molecular immunohistochemical markers, drug pathogenetic treatment.

АННОТАЦИЯ

Егоров М. Ю. Критерии дифференциальной диагностики и обоснование патогенетического лечения больных с доброкачественными и пограничными эпителиальными опухолями яичников. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

Научная работа посвящена исследованию критериев дифференциальной диагностики доброкачественных и пограничных эпителиальных опухолей яичников (ДЭПЯ и ПЭПЯ) на основании изучения клинко-анамнестических особенностей, данных ультрасонографии и доплерографии, интродерационного цитологического исследования и использования панели молекулярных иммуногистохимических маркеров p53, Ki-67, ER, CD34 и E-кадгерина.

На основании данных ретроспективного анализа выявлены анамнестические и клинко-морфологические особенности эпителиальных опухолей яичников (ЭПЯ): основными жалобами больных с ЭПЯ являются боли внизу живота, которые беспокоят 49,1% больных, увеличение живота в объеме (17%) и различные виды аномальных маточных кровотечений (12,5%); высокий уровень заболеваемости ДЭПЯ (31,8%) наблюдается в возрастной группе 41–50 лет, тогда как пик заболеваемости ПЭПЯ (44,4%) соответствует возрастной группе 51–60 лет; эндокринная патология, нарушения панкреато-гепатобилиарной системы и варикозная болезнь вен достоверно чаще ($p < 0,05$) встречаются у больных с ПЭПЯ, чем при ДЭПЯ, что может указывать на данную патологию как на патогенетические ко-факторы бластомогенеза новообразований яичников на пути их постепенной трансформации от доброкачественного процесса в пограничный и злокачественный; распространенным гистологическим типом среди доброкачественных новообразований яичников являются эндометриомы, которые встречались в 48,2% случаев всех ДЭПЯ, а среди пограничных – серозные опухоли, составившие 59,3% всех ПЭПЯ; применение органосохраняющего хирургического лечения ЭПЯ повышает риск рецидива, особенно в случае эндометриоидного гистологического типа или пограничного варианта опухоли.

Представлено научное обоснование патогенетического медикаментозного лечения больных с доброкачественными и пограничными ЭПЯ с учетом степени риска рецидива и малигнизации по совокупным данным молекулярного иммуногистохимического профиля и гистологического типа опухоли. К ЭПЯ высокого риска рецидива и малигнизации согласно данным комплексного молекулярного иммуногистохимического профиля относим опухоли с экспрессией p53 (ИМ $\geq 15\%$), высокой пролиферативной активностью клеток (ИП $\geq 10\%$) по экспрессии Ki-67, низкой рецепцией эстрогенов (ИМ ER $< 49,5\%$), высокой плотностью микрососудов (ПМС) по экспрессии CD34 (ИМ ≥ 40 мс / мм²), низким уровнем межклеточной адгезии по экспрессии E-кадгерина (ИМ $< 59\%$).

Показано, что применение комплексной медикаментозной терапии в течение 6 месяцев после выполнения органосохраняющих операций позволило достоверно ($p < 0,05$) снизить рецидивы доброкачественных и пограничных ЭПЯ с 13,5 % до 3,3 % и с 29,6 % до 10 % соответственно.

Ключевые слова: доброкачественные и пограничные эпителиальные опухоли яичников, молекулярные иммуногистохимические маркеры, медикаментозное патогенетическое лечение.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ДЕПЯ – доброякісні епітеліальні пухлини яєчників
- ЕПЯ – епітеліальні пухлини яєчників
- ІГХ – імуногістохімія
- КОК – комбінований оральний контрацептив
- МКАТ – моноклональні антитіла
- ПЕПЯ – пограничні епітеліальні пухлини яєчників
- ППЯ – пограничні пухлини яєчників
- EGCG – епігалокатехін-3-галат
- ER – рецептори до естрогенів
- I-3-C – індол-3-карбінол