

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТЕРМЕЗСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

**Хурматова Дилором Адашевна, Мамуржанова Мафтуна Срожиддин
қизи**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА В
КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ
(монография)**

Термез - 2025

“Эхография и пункция позадиматочного пространства в комплексной диагностике опухолей яичников”-монография

Авторы:

Хурматова Дилором Адашевна - Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии и семейной медицины, кандидат медицинских наук, доцент

Мамуржанова Мафтуна Срожиддин кизи - Ассистент кафедры акушерства и гинекологии и семейной медицины.

Рецензенты:

Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна - Профессор кафедры акушерства и гинекологии и семейной медицины, доктор медицинских наук.

Мамадалиева Яшнар Салиевна - Заведующий кафедрой «УТТ-Диагностика», доктор медицинских наук, профессор Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Монография предназначена для научных работников, преподавателей медицинских вузов и специалистов, работающих в соответствующей области в лечебно-профилактических учреждениях.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Введение	5
I	Современное состояние диагностики злокачественных	
ГЛАВА	опухолей яичников (обзор литературы)	7
II		
ГЛАВА	Общая характеристика материала и методики исследований	28
	§2.1. Характеристика клинического материала	28
	§2.2. Характеристика методик клинико-инструментальных исследований	39
III	Методика комплексного применения эхографии и пункции	
ГЛАВА	позадиматочного пространства при опухолях яичников	41
	§3.1. Методика контрастной эхографии и пункции позадиматочного пространства	41
	§3.2. Методика диагностической и лечебной пункции опухолей яичников через заднюю стенку свода влагалища под контролем эхографии	51
	Диагностическое значение алгоритма эхографии опухолей яичников с применением эхографии и пункции позадиматочного пространства	54
IV	Информативность комплексного применения эхографии и	
ГЛАВА	пункции позадиматочного пространства при раке яичников	78
	§4.1 Эффективность комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства в дифференциальной диагностике рака яичников	78
	§4.2 Эффективность комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства в диспансерном наблюдении больных раком яичников	86

Выводы	90
Список использованной литературы	11

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Злокачественные опухоли яичников составляют 6-8% в общей структуре онкологической заболеваемости женского населения и имеют тенденцию к увеличению. Кроме того, непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком яичников остаются неудовлетворительными, а смертность - высокой. Такое тяжелое положение прежде всего связано с тем, что несмотря на мнение большого числа диагностических методов 60-80% больных поступают в специализированные лечебные учреждения в III-IV стадиях патологического процесса, когда радикальное лечение малоэффективно [Я.В. Бохман, 2008; И.С. Краевская, 2008; Н.Д. Нечаева, 2017]. В решении этой проблемы определенные надежды были связаны с ультразвуковой диагностикой, и они в известной степени оправдались. Так, различные методики чрескожной, чреворахальной и эндоректальной эхографии позволили определить размеры, форму, структуру узлов, оценить местную, регионарную и общую распространенность патологического процесса.

Однако, ультразвуковая диагностика не всегда позволяет дифференцировать злокачественные опухоли яичников от доброкачественных новообразований и неопухолевых заболеваний, особенно, в ранних стадиях развития патологического процесса. Возможности метода также ограничены в определении метастазов рака яичников в брюшину и большой сальник, которые поражаются в 45-85% случаев [В.Н. Немилев и соавт., 2010; А.А. Фазылов, 2010]. Анализ тенденций дальнейшего развития ультразвуковой диагностики показывает, что на современном этапе ее надо рассматривать как метод выявления узлообразований яичников, а определение характера патологического процесса следует осуществлять комплексным применением других исследований [Н.К. Муратходжаев и соавт. 2010]. В этой связи большой научно-практический интерес представляет комплексное применение эхографии и пункции позадиматочного пространства. Последняя, путем

морфологического исследования, а при его отсутствии, смыва брюшной полости, позволяет дифференцировать злокачественные опухоли яичников от доброкачественных новообразований, хотя и не дает сведений о локализации и размерах первичной опухоли, ее метастазах и рецидивах [А.М. Миляновский, 2008; А.С. Петрова, 2015]. Комплексное применение эхографии и пункции позадидаточного пространства, а также морфологическое исследование обоих методов позволило бы значительно улучшить дифференциальную диагностику рака яичников, своевременно определять рецидивы и метастазы на различных сроках диспансерного наблюдения. Однако вопрос комплексного применения эхографии и пункции позадидаточного пространства мало изучен, требует дальнейшего научного и методического плана, в определении информативности и показаний к использованию, а также научного обоснования показаний к применению на различных этапах обследования больных с подозрением на рак яичников.

Комплексное применение эхографии и пункции позадидаточного пространства с морфологическим исследованием слизи брюшной полости позволяет проводить дифференциацию патологических между злокачественными опухолями, доброкачественными новообразованиями, и не опухолевыми заболеваниями яичников.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Анатомо-физиологические особенности яичников

Женская половая система состоит из внутренних и наружных половых органов. К внутренним половым органам относятся яичники, маточные трубы, матка и влагалище, к наружным – клитор, преддверие влагалища, большие и малые половые губы (рис. 1).

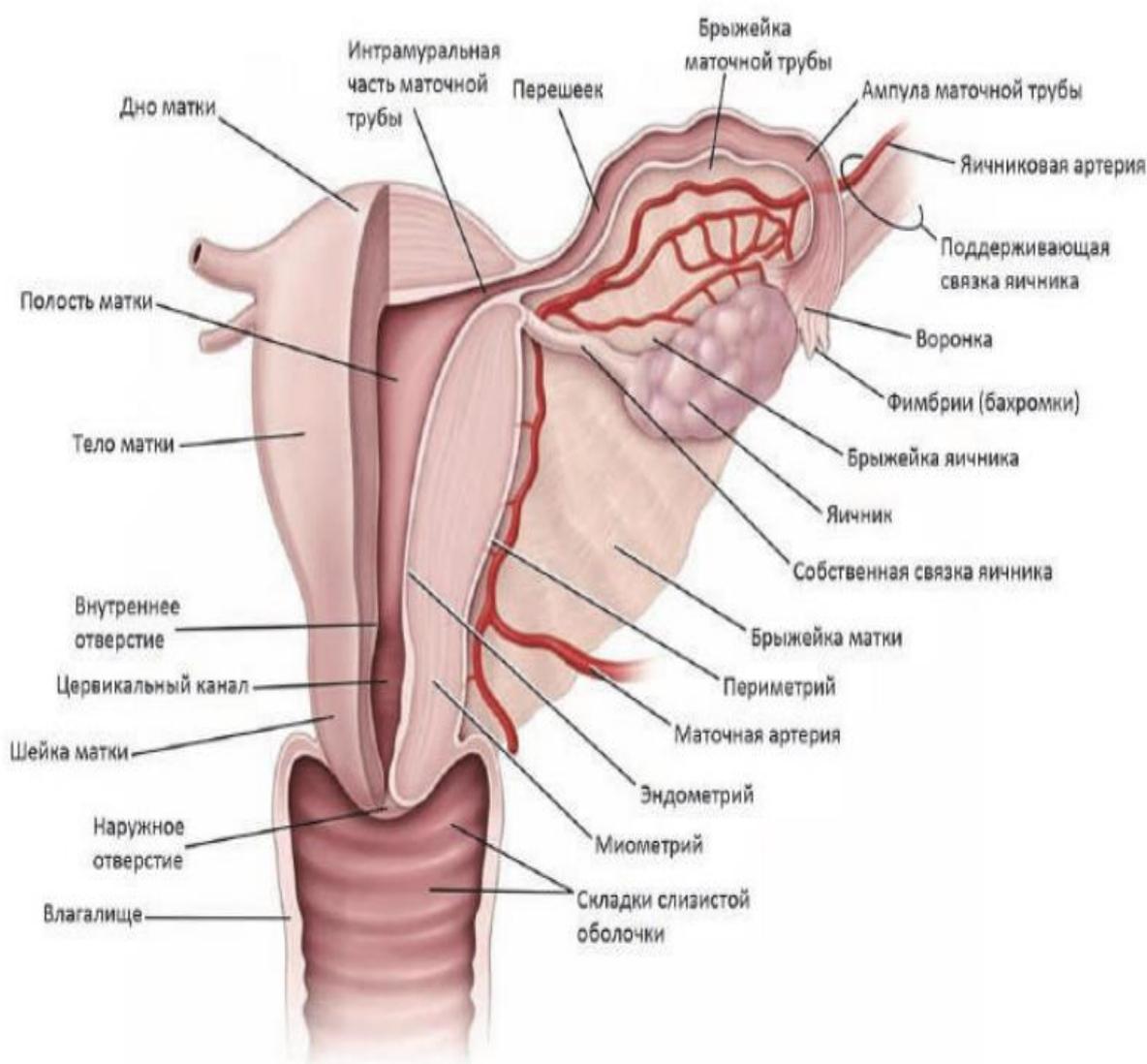


Рис. 1. Органы женской половой системы (вид сзади) (Ross M. H., Pawlina W. Histology: a text book and atlas: with correlated cell and molecular biology, 2011).

Яичники выполняют важные функции в организме: – герминативную – это образование женских половых клеток; – эндокринную – синтез половых гормонов.

Яичник снаружи имеет покровный эпителий, который состоит из коркового и мозгового вещества. Покровный эпителий представляет собой видоизмененный мезотелий, образованный одним слоем кубических клеток с многочисленными микроворсинками на выпуклых апикальных поверхностях. Основную часть – корковое вещество яичника – составляют фолликулы, образованные половыми клетками (ооцитами). Мозговое вещество яичника – содержит крупные извитые кровеносные сосуды и особые гилусные клетки. В репродуктивном периоде в яичниках происходят постоянные циклические изменения, процесс фолликулогенеза идет непрерывно – начиная с антенатального периода вплоть до менопаузы. При рождении в яичниках находится примерно 2 млн примордиальных (первичных зародышевых) фолликулов, основная их масса претерпевает атретические изменения («атрезия» – обратное развитие) в течение жизни человека и только очень небольшая часть проходит полный цикл развития – от примордиального до зрелого. Ко времени менархе (первой менструации в анамнезе) в яичниках содержится до 200–450 тыс. примордиальных фолликулов, однако из них смогут овулировать только 400–500 штук, а остальная часть будет подвергаться атрезии. Фолликулы яичника погружены в строму и состоят из первичного ооцита, окруженного фолликулярными клетками и зоной pellucida, необходимой для поддержания жизнеспособности и роста ооцита. Циклическость роста и созревания половых клеток (овогенез) в репродуктивном периоде происходит ежемесячно и в процесс рекрутирования вовлекаются до 5–20 ооцитов, но лишь один из них вступает в фазу созревания, а остальные фолликулы подвергаются атрезии (рис. 2). Овогенез – процесс образования и развития женских половых клеток – протекает в корковом веществе яичника и включает три фазы:

- 1) размножение;

- 2) рост;
- 3) созревание.

1. Фаза размножения овогоний – данный процесс, начинается еще внутриутробно и завершается до рождения плода, при этом преобладающее большинство образовавшихся внутриутробно половых клеток подвергается атрезии, оставшаяся меньшая часть – вступает в фазу роста, превращаясь в первичные ооциты.

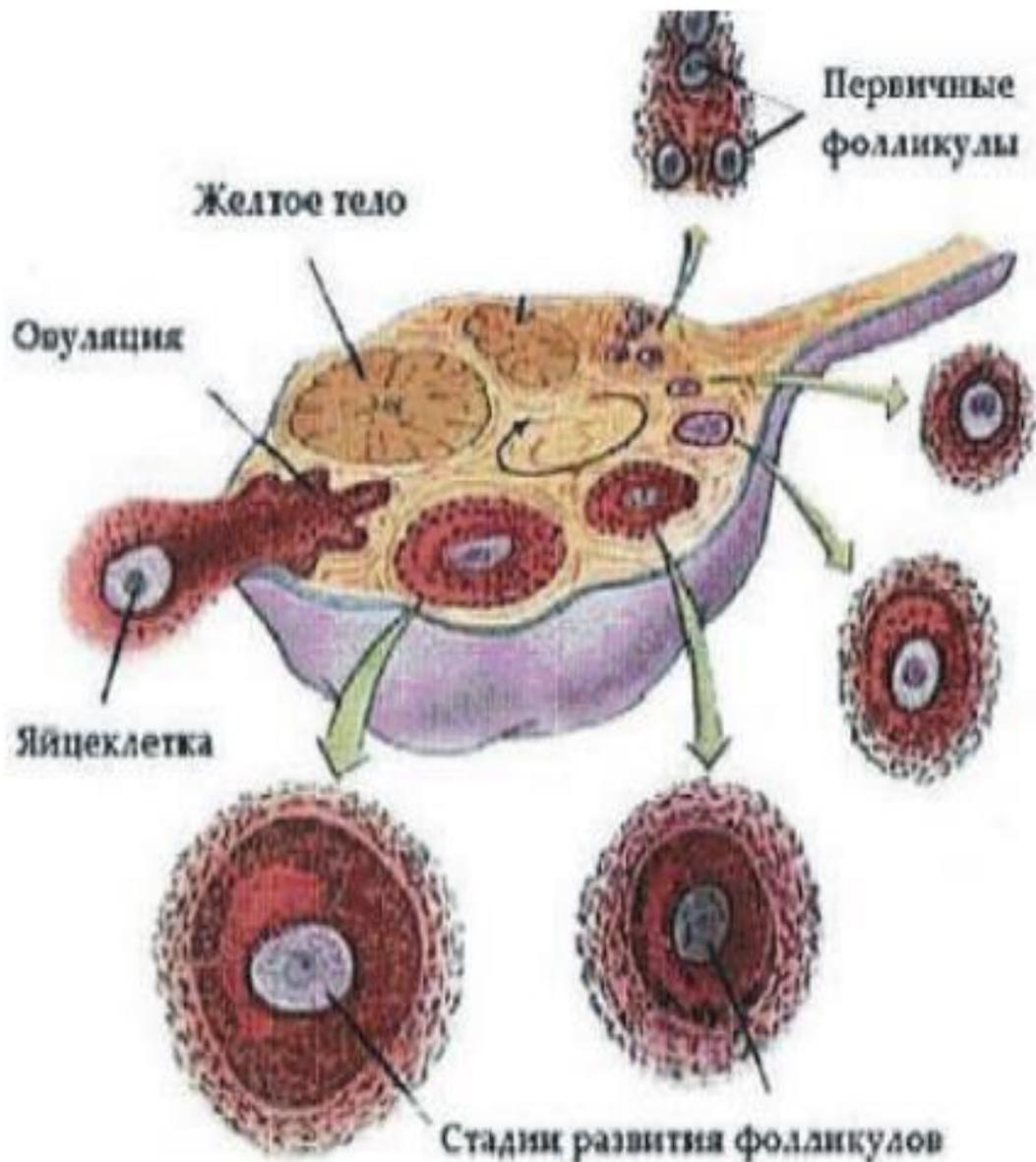


Рис. 2. Стадии развития фолликулов

2. Фаза роста ооцита – это фаза состоит из двух периодов развития – малого и большого; малый период длится до полового созревания (это период отсутствия гормональной стимуляции яичников), а большой период длится под действием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и характеризуется вовлечением фолликулов в циклическое развитие и созревание.

3. Фаза созревания ооцита – непосредственно перед наступлением овуляции начинается деление первичных ооцитов и превращение в зрелые фолликулы. При первом делении ооцита образуется вторичный ооцит (с диплоидным содержанием ДНК) и мелкая, почти лишенная цитоплазмы клетка – первое полярное тельце. Вторичный ооцит сразу вступает во второе деление созревания. После овуляции вторичный ооцит из яичника попадает в маточную трубу, где в случае оплодотворения завершает фазу созревания с образованием гаплоидной зрелой женской половой клетки (яйцеклетки) и второго полярного тельца (полярные тельца в дальнейшем разрушаются). В отсутствие оплодотворения половая клетка подвергается дегенерации на стадии вторичного ооцита.

Как уже отмечено, размеры и строение фолликула зависят от стадии его развития, поэтому различают – примордиальные, первичные, вторичные и третичные фолликулы.

Примордиальные фолликулы численно преобладают во всех возрастных группах женщин и исчезают лишь в постменопаузальном периоде. Примордиальные фолликулы располагаются под белочной оболочкой в виде скоплений и состоят из мелкого (25–30 мкм) первичного ооцита, окруженного одним слоем уплощенных фолликулярных клеток. Ядро ооцита – округлое, объемное, с крупным ядрышком и мелкодисперсным хроматином, слабо развиты органеллы. Рост примордиальных фолликулов сопровождается изменениями ооцита, фолликулярных клеток и окружающей их стромы (рис. 3).

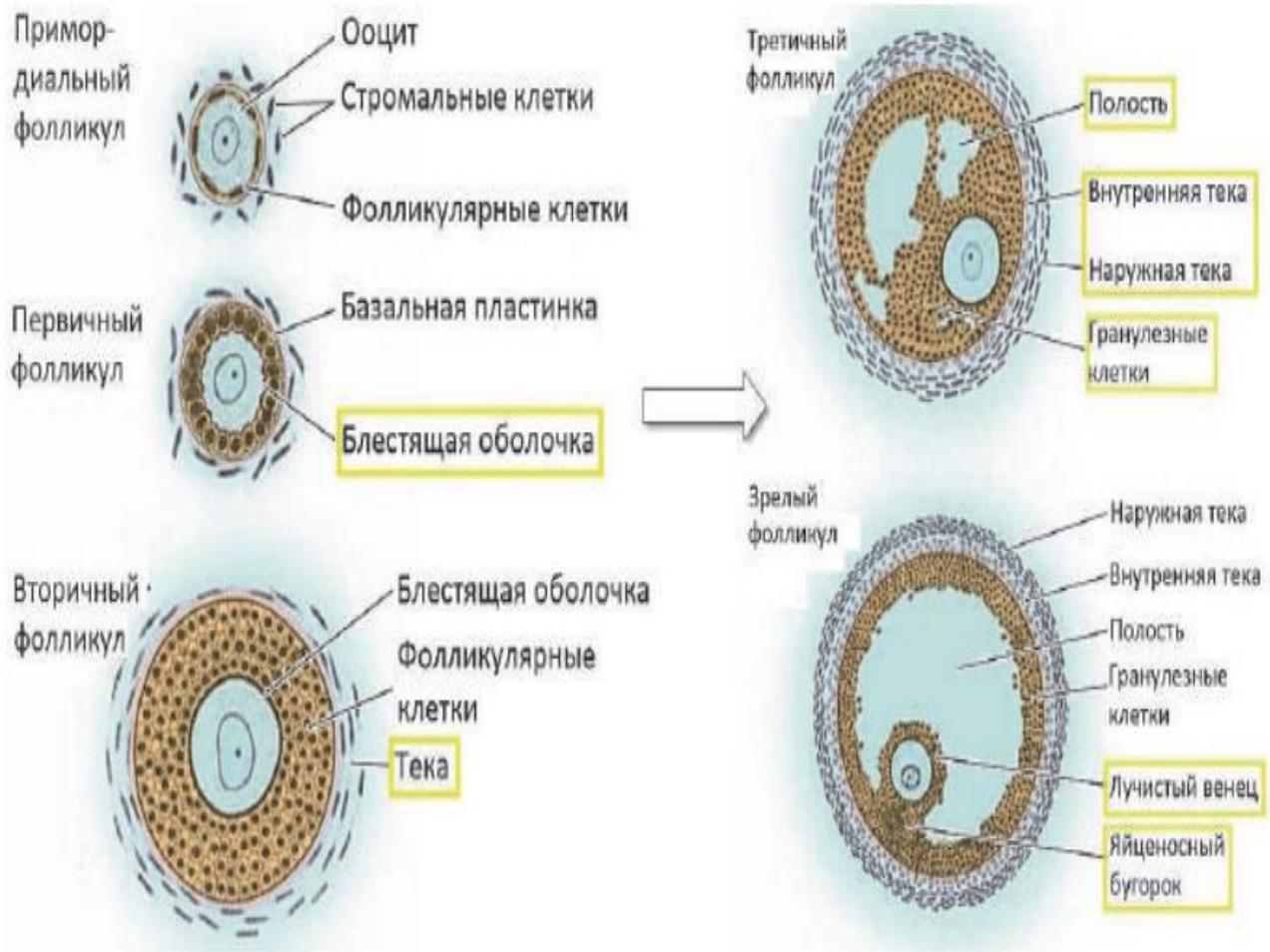


Рис. 3. Стадии развития фолликулов от примордиального до зрелого: яйценосный бугорок (*cumulus oophorus*) – «пьедестал» ооцита. Гранулёзные клетки яйценосного бугорка, окружающие ооцит, становятся лучистым венцом (*corona radiata*) (Mescher A. L. Junqueira's basic histology, text and atlas, 2013)

В первичных фолликулах имеется прозрачная зона (оболочка) фолликула. Прозрачная зона (*zona pellicida*) фолликула имеет вид бесструктурного оксифильного слоя между ооцитом и фолликулярными клетками. Она состоит из гликопротеинов и вырабатывается ооцитом вследствие активации особого гена на определенной стадии его роста. Фолликулярные клетки непосредственно не участвуют в синтезе веществ прозрачной зоны, но, влияя на ооцит, активируют его. По мере увеличения объема ооцита увеличивается как площадь, так и толщина прозрачной зоны. Прозрачная зона (*zona pellicida*) выполняет следующие функций:

– способствует увеличению площади поверхности взаимного обмена веществ между фолликулярными клетками и ооцитом, которые обращены в нее своими микроворсинками;

– образует между ними барьер (проницаемый и неполный, так как выросты фолликулярных клеток и ооцита формируют щелевые соединения);

– обеспечивает видоспецифичность оплодотворения;

– препятствует полиспермии;

– защищает эмбрион при его миграции до момента имплантации.

Вторичные фолликулы содержат первичный ооцит, окруженный многослойной оболочкой из митотически делящихся фолликулярных клеток, которые называют гранулезными.

Третичные (пузырчатые, полостные) фолликулы формируются из вторичных фолликулов. Цикл развития такого фолликула занимает 10–14 дней. Деление фолликулярных клеток происходит под влиянием ФСГ, поэтому вторичные фолликулы выявляются с наступлением полового созревания. В цитоплазме ооцита накапливается значительное количество органелл и включений, в ее периферической зоне образуются кортикальные гранулы, которые в дальнейшем участвуют в образовании оболочки оплодотворения, прозрачная зона утолщается, в нее проникают микроворсинки ооцита, контактирующие с отростками фолликулярных клеток, также утолщается базальная мембрана между этими клетками и окружающей стромой, которая и образует соединительнотканную оболочку – теку – фолликула (рис. 4, 5).

Тека-клетки дифференцируются на два слоя – внутренний и наружный:

– внутренняя тека – это внутренний слой кубических секреторных клеток с хорошо развитой гладкой эндоплазматической сетью, они содержат большое количество рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). В ответ на стимуляцию ЛГ тека-клетки синтезируют и секретируют андрогены, которые в дальнейшем частично станут предшественниками эстрогенов – транспортируются к гранулёзным клеткам, которые в ответ на стимуляцию

ФСГ под действием ароматазы превращают андрогены в эстрогены. Кроме секреторных клеток, внутренняя тека содержит – фибробласты, пучки волокон коллагена и многочисленные капилляры, типичные для эндокринных органов; – наружная тека – это наружный слой, состоящий из фибробластов, гладкомышечных клеток и пучков коллагеновых волокон.

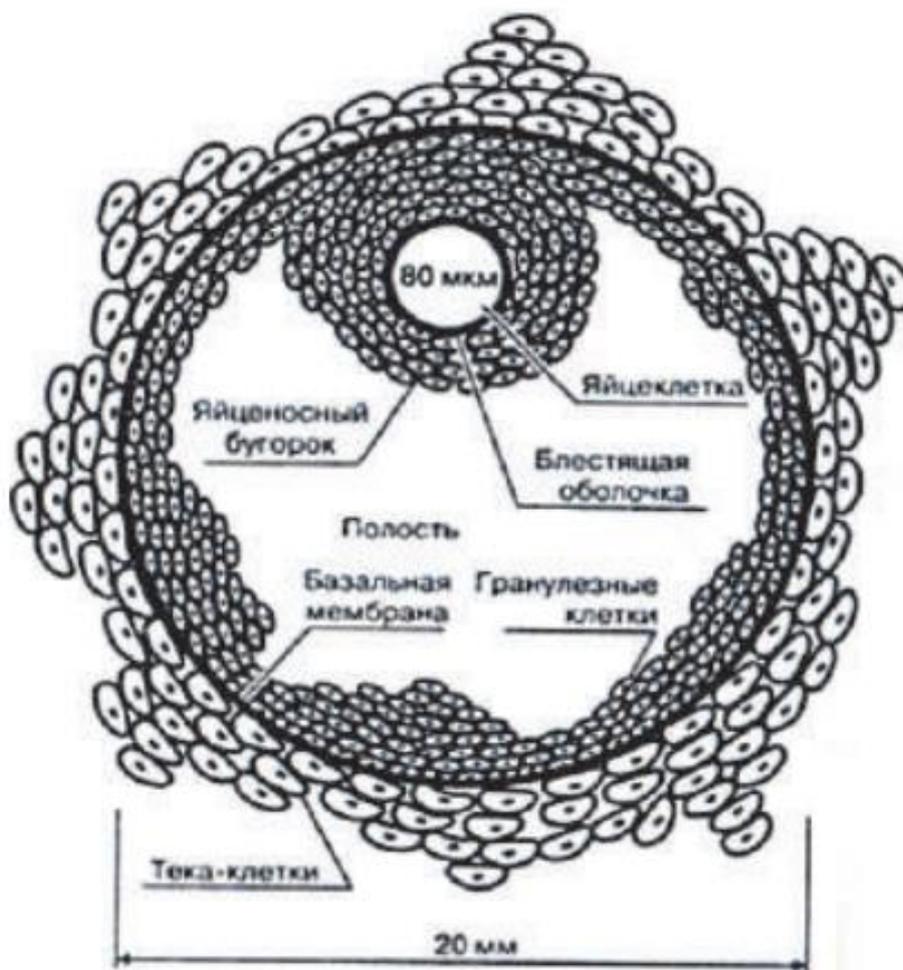


Рис. 4. Яичник с фолликулами различных стадий зрелости. Преовуляторный зрелый фолликул.

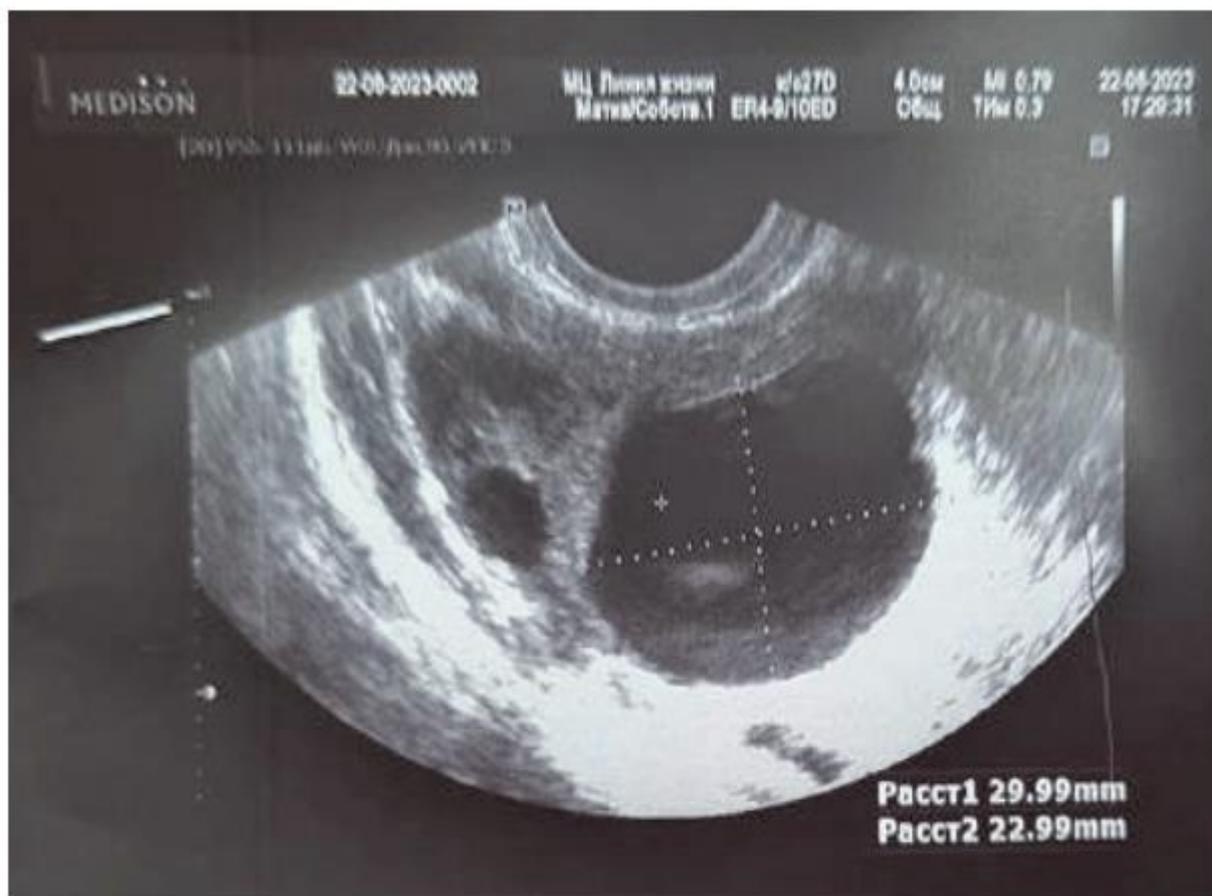


Рис. 5. УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком.

Пациентка, 28 лет. Крупный доминантный фолликул размером 29 мм на 13-й день менструального цикла (фото предоставлено из личного архива д-ра мед. наук, профессора Е.Г. Кобаидзе).

В фолликулярных клетках образуются женские половые гормоны – эстрогены, поэтому по мере роста фолликула в крови отмечается нарастание уровня эстрогенов. В крупных фолликулах эти клетки вырабатывают простагландины и полипептидный гормон ингибин, угнетающий секрецию ФСГ. При достижении ооцитом диаметра до 125–150 мкм его рост прекращается, но фолликул продолжает увеличиваться в объеме. В третичном фолликуле ооцит лежит эксцентрично в составе яйценосного бугорка, который выступает в просвет. По периферии ооцита радиально располагаются фолликулярные клетки, связанные с прозрачной зоной своими удлиненными отростками и образующие лучистый венец. Остальные фолликулярные клетки носят название гранулезы.

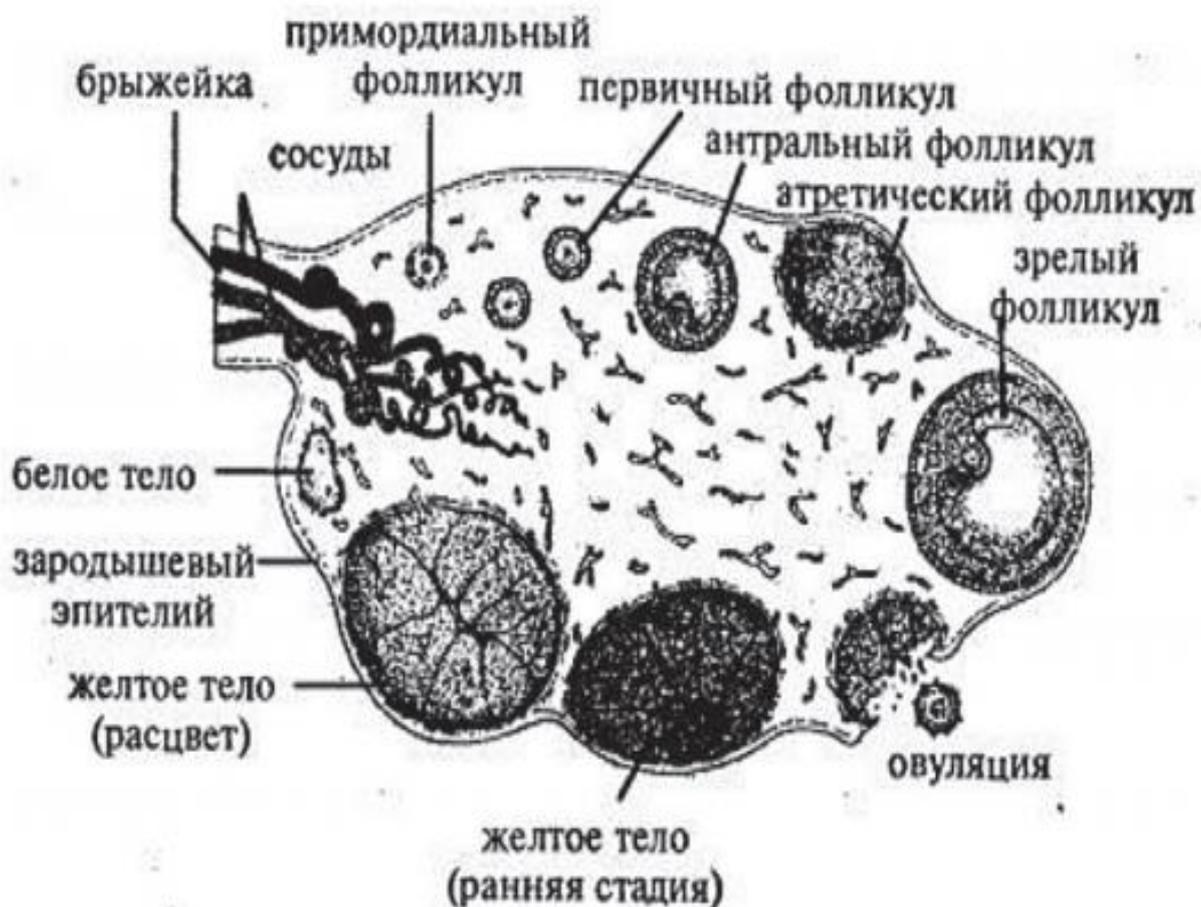


Рис. 6. Фолликулогенез в яичнике

Как отмечено, овуляция – разрыв зрелого третичного фолликула с выходом из него ооцита, окруженного лучистым венцом, происходит на 14-й день при 28-дневном менструальном цикле. Овуляция происходит через 24–36 часов после пика выброса передней долей гипофиза ЛГ, обусловленного временной положительной обратной связью между высокими уровнями эстрогенов, секретируемых перивуляторным фолликулом, и ЛГ. Перед овуляцией ооцит отделяется от яйценосного бугорка и находится в полости фолликула, далее белочная оболочка и покровный эпителий резко истончаются, разрыхляются. Этот ограниченный участок называется стигмой. Кровообращение в области стигмы перед овуляцией нарушается, что обычно сопровождается незначительным кровотечением из места разрыва (рис. 6, 7).

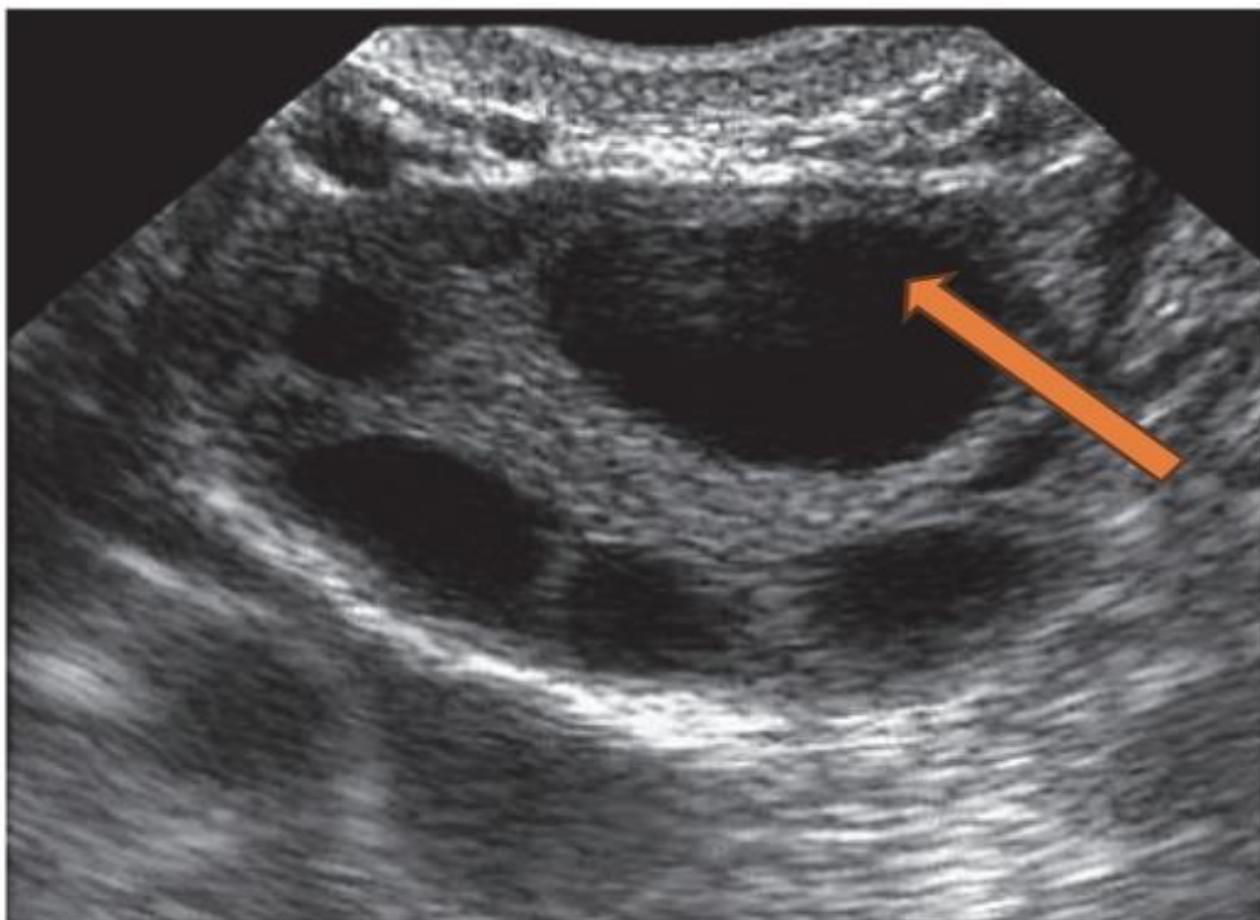


Рис. 7. УЗИ яичника. Стрелкой указан доминантный фолликул (фото предоставлено из личного архива д-ра мед. наук, профессора Е.Г. Кобаидзе)

Как правило, овуляция происходит в одном фолликуле. При овуляции в двух или большем числе фолликулов возникает возможность развития многоплодной беременности разнояйцевыми близнецами. Множественную овуляцию (суперовуляцию) можно вызвать искусственно путем стимуляции яичника гонадотропинами. Эту процедуру проводят, например, для получения нескольких ооцитов с целью их экстракорпорального оплодотворения и последующей имплантации эмбрионов в клиниках ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии). Введение эстрогенов и прогестерона в небольших дозах может подавить секрецию ФСГ и ЛГ и тормозит рост фолликулов и овуляцию, на этом основан механизм действия гормональных противозачаточных средств. Периовуляторный выброс ЛГ способствует овуляции и вступлению ооцита в фазу созревания с возобновлением мейоза (рис. 8).

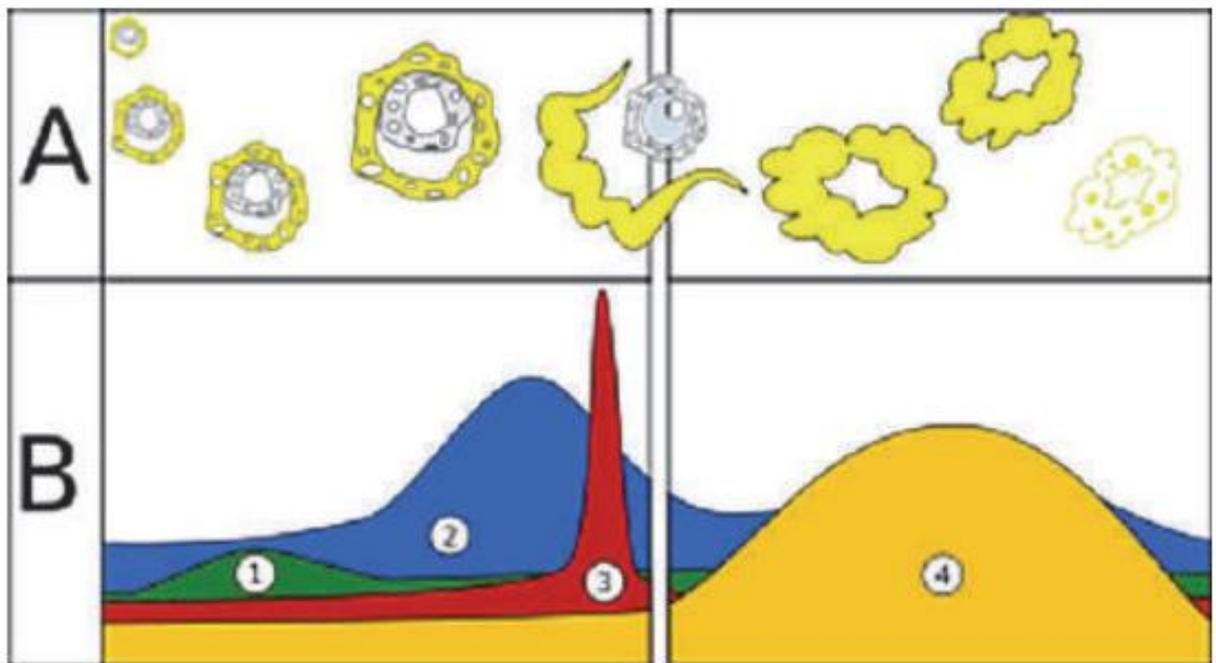


Рис. 8. Созревание фолликула. А. Созревание фолликула. В. Изменение уровня гормонов: 1 – фолликулостимулирующий гормон ФСГ; 2 – эстрогены; 3 – лютеинизирующий гормон ЛГ; 4 – прогестерон)

Желтое тело – это временное образование, оно возникает вследствие дифференцировки клеток гранулезы и теки овулировавшего фолликула, стенки которого спадаются, образуя складки, а в просвете формируется сгусток крови (излившейся из капилляров внутренней теки), замещающийся в дальнейшем соединительной тканью.

Развитие желтого тела включает четыре стадии:

- 1) пролиферация и васкуляризация;
- 2) железистый метаморфоз;
- 3) расцвет желтого тела;
- 4) обратное развитие желтого тела.

1. Стадия пролиферации и васкуляризации желтого тела – характеризуется активным размножением клеток гранулезы и теки. В гранулезу из внутреннего слоя теки вырастают капилляры, а разделяющая их базальная мембрана разрушается. 2. Стадия железистого метаморфоза желтого тела: клетки гранулезы и теки превращаются в крупные

полигональные светлоокрашенные клетки – лютеоциты, с большим числом митохондрий.

Лютеоциты подразделяются на два типа:

а) зернистые лютеоциты – развиваются из гранулезных клеток, имеют большие размеры, составляют основную массу желтого тела и располагаются в его центре;

б) тека-лютеоциты – происходят из внутренней теки, сравнительно мелкие и темные, лежат по периферии желтого тела.

3. Стадия расцвета характеризуется активной функцией лютеоцитов, вырабатывающих прогестерон – женский половой гормон, подготавливающий матку к восприятию эмбриона и способствующий протеканию беременности. Они продуцируют также эстрогены и в небольшом количестве андрогены и окситоцин, а при беременности – полипептидный гормон релаксин, который подготавливает родовые пути к родам.

4. Стадия обратного развития включает последовательность дегенеративных изменений лютеоцитов с их разрушением и замещением плотным соединительнотканым рубцом – беловатым (белым) телом, которое, уменьшаясь в размерах, очень медленно погружается в струму яичника.

Длительность цикла развития желтого тела в отсутствии беременности составляет около 12–14 дней. При беременности под влиянием хорионического гонадотропина (ХГ) желтое тело разрастается, достигая диаметра 20–30 мм (желтое тело беременности). Регуляция функции желтого тела осуществляется ЛГ, рецепторы которого имеются на лютеоцитах (впервые появляются еще на гранулезных клетках преовуляторных фолликулов). Вырабатываемый желтым телом прогестерон угнетает

секрецию ФСГ гипофизом, вследствие чего тормозится начало следующего цикла роста фолликулов, который автоматически возобновляется с угасанием желтого тела.

Таким образом, овариальный цикл включает последовательность изменений в яичнике (рост фолликула – овуляция – образование и активная функция желтого тела – его регрессия – рост нового фолликула). Он непрерывно повторяется в течение всего репродуктивного периода, каждый месяц и включает две фазы: фолликулярную и лютеиновую (желтого тела), естественной границей между которыми служит овуляция.

Во время овуляции происходит разрыв мезотелия яичника, однако поскольку мезотелий обладает способностью к пролиферации и миграции, он может замещать дефект на поверхности яичника. Важно помнить, что из-за высокой активности регенерации мезотелий может явиться источником развития опухолей яичника (до 60 % всех случаев новообразований яичника). Регуляция овариального цикла осуществляется гормонами гипофиза (в первую очередь – ФСГ и ЛГ), а ритмические колебания секреции гормонов яичника, в свою очередь, вызывают соответствующие структурно-функциональные изменения в гормонально-зависимых органах, в первую очередь в матке – доказательством которых является менструация.

Как уже было сказано, в процессе атрезии фолликулов важная роль отводится апоптозу (программируемой клеточной гибели) – биологическому процессу, в результате которого происходит полное рассасывание клетки под влиянием собственного лизосомального аппарата. Как правило, на протяжении одного менструального цикла развивается только один фолликул с яйцеклеткой внутри. Ниже вкратце проанализируем важные современные данные о роли факторов роста в механизмах ауто- и паракринной регуляции функции не только овариальной, но и всей репродуктивной системы.

Гормональная функция яичников. Циклические процессы в яичнике характеризуются не только морфологическими изменениями фолликулов и желтого тела, но и неразрывно связанными с ними процессами стероидогенеза – образования половых гормонов. В настоящее время общепринятой считается двухклеточная теория биосинтеза стероидов в яичниках, согласно которой ЛГ стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, тогда как ФСГ – синтез ферментов ароматаз, метаболизирующих андрогены в эстрогены в клетках гранулезы. Стероидпродуцирующими структурами яичников являются клетки гранулезы, тека и, в меньшей степени, стромы. Тека-клетки являются главным источником андрогенов, клетки гранулезы – эстрогенов, прогестерон синтезируется в тека-клетках и максимально в лютеиновых клетках желтого тела (лютеинизированных клетках гранулезы). Синтез половых гормонов происходит также и внегонадно. Известно, что в жировой ткани имеется энзимная система P450 ароматаза, которая участвует в превращении андрогенов в эстрогены. Этот процесс может быть инициирован различными митогенными факторами роста или самим эстрадиолом. Кроме того, биологически активный тестостерон (дигидротестостерон) также синтезируется внегонадно в периферических тканях-мишенях (волосные фолликулы, сальные железы) под влиянием фермента 5- α -редуктазы. Около 96 % всех половых стероидов находится в связанном с белками состоянии, в частности, с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), а также альбуминами, синтез которых осуществляется в печени. Биологическое действие гормонов определяется несвязанными, свободными фракциями, уровень которых изменяется при различных патологических состояниях, в частности инсулинорезистентности, заболеваниях печени и др.

Диагностика злокачественных опухолей яичников

Проблема диагностики, лечения и профилактики злокачественных опухолей яичников является одной из актуальных в клинической онкологии.

Она обусловлена довольно большой частотой и неуклонной тенденцией возрастания заболеваемости раком яичников, высокой смертностью и трудностью своевременной и ранней диагностики [14,37,44,99,110,123,140].

По данным большинства исследователей, опухоли яичников среди онкологических заболеваний женских половых органов занимают второе по частоте место после рака матки, а смертность от рака яичников находится на первом месте среди всех опухолей женских гениталий. Американское раковое общество сообщает, что рак яичников составляет 5% в структуре онкологических заболеваний женщин. Близкие к этому данные были получены и другими авторами [51,52,100,122,139].

На основе анализа данных литературы можно отметить, что рак яичников на сегодняшний день является ведущей причиной летальных исходов от злокачественных опухолей женских половых органов во всем мире. Так, во Франции отмечен значительный рост смертности от рака яичников в последние 30 лет. Вместе с тем, показатели заболеваемости и смертности от рака яичников значительно ниже в Японии [95,143].

Одной из причин высокой смертности от рака яичников и неэффективности лечения является поступление большинства больных в онкологические учреждения в поздних III-IV стадиях патологического процесса [52,54,64,115,124].

В то же время широко известно и не требует дальнейших доказательств положение о том, что отдаленные результаты при злокачественных опухолях яичников I стадии во много раз лучше, чем при II-IV стадиях. Так, по сводным данным 31 автора 5-летние результаты составили в среднем 69,5% при I стадии, 45,9% - при II, 20% - при III и 3,9% - при IV стадии [44,52,113].

Эти данные, а также других, опубликованных за последние 15 лет, прямо указывают, что основным путем улучшения результатов лечения

может быть активное, раннее выявление больных злокачественными опухолями яичников [101,117].

Низкое качество диагностики проявляется в большом числе ошибочных диагнозов при обращении больных, обратившихся к врачу с жалобами, т.е. при наличии уже выраженного заболевания. По данным И.Д. Чечеватова, около 27% больных страдают раком яичников, получая необходимое лечение не позднее, чем через 2 месяца после обращения к врачу, у остальных 73% больных время обращения к врачу и время до установления диагноза и начала лечения проходит в среднем от 3,6 до 4,3 мес., а лечение начинается через 5,4-6,5 мес. с момента появления первых симптомов.

Следует отметить, что на сегодняшний день ни один из существующих методов при отдельном применении не обеспечивает раннюю диагностику опухолей яичников. В связи с этим, диагностика рака яичников проводится комплексно с применением клинико-лабораторных, рентгенорадиологических, эндоскопических и морфологических методов исследований [15,125,141].

По данным Н.И. Белянчиковой и соавт. [5], ранее отечественными авторами применено более 100 методов для диагностики рака яичников. Наиболее часто использовались такие методы как лапароскопия, пневмопельвиография, ангиография, лимфография, а также цитологическое исследование. Авторы предлагают первоочередное применение более простых методов с последующим переходом на более сложные - цитологическое исследование клеточного состава асцитической жидкости, зондирование и диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки, рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, обзорная рентгенография малого таза, лимфография, флебография, рентгенография и томография в условиях пневмоперитонеума,

эндоскопические методы в сочетании с радионуклидной диагностикой, лапароскопией и диагностической лапароскопией.

Такой широкий диапазон применяемых диагностических методов обусловлен следующими обстоятельствами. Во-первых, рак яичников имеет общую клиническую симптоматику доброкачественными новообразованиями солидного строения, полостными образованиями и неопухолевыми заболеваниями. Во-вторых, все применяемые методы представляют информацию только об отдельных сторонах патологических изменений, происходящих при поражении яичников злокачественными образованиями [5, 6, 7, 8, 20, 90, 93, 102, 112, 131].

Применение рентгенологических исследований в диагностике опухолей яичников имеет очень важное значение. Так, использование рентгеноскопии и рентгенографии органов грудной клетки и брюшной полости, желудочно-кишечного тракта и почек сводится к выявлению метастатических поражений легких, лимфатических узлов средостения, костей, а также установлению сопутствующей патологии органов грудной клетки и брюшной полости. В настоящее время для уточнения диагностики злокачественных опухолей яичников применяются гистеросальпингография, пневмоперитонеум, лимфография, флебография, рентгеновская компьютерная томография, ангиография, томография. При проведении ирригоскопии также удается уточнить взаимоотношение слепой кишки с опухолью яичников, экскреторная урография позволяет судить о состоянии мочевыделительной системы, так как большие опухоли могут сдавливать мочеточники [26,37,41,46,67].

С помощью пневмомпельвиографии удается провести дифференциальную диагностику между миомой матки и опухолями яичников. При этом методе исследования возможно объективно оценить

размеры, контуры матки и яичников, их взаимоотношение и связь с окружающими

органами. Разрешающая способность метода достигает 90% [38].

По данным С.И. Кулинича и соав. [38], которые проводили пневмомпельвиографию 84 больным (в отдельных случаях после ультразвукового исследования), отмечено, что в 58,1%, с помощью рентгенологического исследования уточнена в 36 (28,1%) наблюдениях.

Лимфография для диагностики опухолевых поражений яичников выполняется по специальным показаниям, так как получаемая при этом методе информация ограничена. Это бывает особенно важно в случаях, когда подозреваются метастазы. Метастазирование преимущественно лимфатическим путем. Так, в наблюдениях Л.Е. Юрковой [90] лимфогенные метастазы при лимфографии были выявлены в 29% случаев, причем они локализовались наиболее часто (более чем в 66%) в регионарных подвздошных лимфатических узлах, при которых пальпаторная диагностика лимфогенных метастазов рака яичников сложна и мало достоверна.

По данным автора метастатическое поражение лимфатических коллекторов наблюдалось у 59,8% больных, мезентериальных лимфатических узлов - у 24,5%, паховых - у 12,7%, а медиастинальных в 13,4% случаев.

Аналогичные данные о возможности лимфографии в выявлении метастазов рака яичников в лимфатические узлы были получены и другими авторами, что дало основание им рекомендовать широкое использование метода [94]. Вместе с тем, как отмечают они, по результатам лимфографии не всегда представляется возможной дифференциальная диагностика поражений лимфатических узлов злокачественными лимфомами,

метастазами, дисплазией лимфатических узлов и первичными опухолями яичников [8,18,26,52,90,94].

Новые возможности в рентгенологической диагностике опухолей различных локализаций, в том числе и рака яичников, открылись с разработкой и внедрением в клиническую практику реконструктивной компьютерной томографии. В настоящее время в онкологической практике компьютерная томография используется для уточнения дифференциальной диагностики поражений лимфатических узлов при первичных опухолях яичников, уточнения клинической стадии опухолей различной локализации, размеров, формы, контуров и внутренней структуры опухолей и определения её взаимоотношения с окружающими органами и тканями [9,51,63,118,126,146].

В наблюдениях G. Raber и соавт. [128] при компьютерной томографии опухоль яичников была обнаружена в 129 случаях (96,3%). Точность обнаружения злокачественных опухолей равнялась 100%, доброкачественных - 94,3%. Яичник, как исходный пункт опухоли определялся у 123 (95,3%) больных. Авторы указывают, что при компьютерной томографии, как правило, выявляются опухоли с линейным диаметром более 3 см. В определении злокачественности или доброкачественности опухоли точность компьютерной томографии составляет 79,1%, чувствительность - 78,9%, специфичность - 81,8%. Метастазы рака яичников в большой сальник, в наблюдениях этих исследователей точно выявлены в 65%, в большой сальник - 74% случаях. Однако, как отмечают они, плохо видны метастазы в брюшной и в сальник диаметром менее 5 см, особенно диаметром менее 1 см. Авторами установлено, что точность определения состояния окружающих структур составляет 75%, а стадия опухоли - 55%.

Они сопоставляли также результат компьютерной томографии с эхографией и установили, что точность выявления опухолей яичников при ультразвуковом исследовании составляет 84,7 %, при этом злокачественных – 96,4 %, доброкачественных – 80. Наличие опухоли, её злокачественный или доброкачественный характер и стадия определяется при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии с одинаковой точностью. Авторы рекомендуют, что при тазовых объемных процессах в первую очередь целесообразно применять ультразвуковое исследование, а компьютерная томография показана лишь больным, у которых ультразвуковое исследование не позволяет однозначно подтвердить или исключить наличие опухоли. Они и группа других исследователей считают нецелесообразным применение компьютерной томографии для оценки характера и распространенности опухоли, так как они могут быть точно установлены лишь при операции. При планировании операции как указывают исследователи, не следует полностью ориентироваться на данные ультразвуковых исследований и компьютерной томографии, а необходимо исходя из клиники, своевременно производить радикальный метод лечения [1, 52, 70, 74].

Большая исследовательская работа по изучению возможностей компьютерной томографии в диагностике опухолей яичников была проведена А.П.Мазаевым [42]. По данным автора, характерными признаками рака яичников при компьютерной томографии являются: опухолевое образование неправильной формы, с нечеткими, неровными, бугристыми контурами, солидной или кистозно-солидной структурой, двусторонней локализацией опухолевого процесса. Также характерно опухолевое образование с утолщенными, неровными внутренними перегородками, гомогенной жидкостьсодержащей и негомогенной структуры с неровными контурами по внутренней и наружной поверхности капсулы. В наблюдениях авторов при злокачественных опухолях яичников точность компьютерной

томографии составила 88,9 %, чувствительность – 88,9 %, а специфичность метода – 89,6 %.

Следует отметить, что все исследователи указывают на высокую информативность компьютерной томографии в диагностике рака яичников. Однако, высокая стоимость аппаратуры ограничивает широкое применение компьютерной томографии в амбулаторно-поликлинических условиях.

Анализ данных литературы показывает, что рентгенологические методы являются одним из ведущих в диагностике опухолей яичников, особенно расширенных их модификаций, включая компьютерной томографии. Вместе с тем, имеющее место ионизирующее облучение, сложность выполнения исследования, аллергические реакции на рентгеноконтрастные вещества и высокая стоимость метода (контрастная компьютерная томография) ограничивают широкое применение рентгенологических методов исследования в диагностике рака яичников.

Большое число работ в литературе посвящено изучению возможностей радионуклидного исследования в диагностике рака яичников и его метастазов в различные органы, лимфатические узлы [5,15,36,67,109,129,137].

Накопленный коллективный опыт показал, что радионуклидное сканирование недостаточно информативен в выявлении и дифференциальной диагностике опухолей яичников. В связи с этим М. Granov и соавт. /III/ считают, что различные варианты радионуклидных исследований следует применять после установления предварительного диагноза рака яичников для оценки степени и распространенности патологического процесса в брюшной полости. Следует отметить, что дальнейшая перспектива радионуклидной диагностики связана с разработкой иммунно-радиометрических методов, в частности, высокочувствительных к новообразованиям яичников моноклопальных антител [33,47,103,104,127].

Имеющееся в литературе свидетельство о достаточно высокой информативности магнитно-резонансной томографии в диагностике опухолей яичников [28,56,137].

В распознавании опухолей яичников, особенно в оценке распространенности злокачественных новообразований, в последние годы широко стала применяться перитонеоскопия с использованием с помощью оптической интубации органов брюшной полости. Существует мнение, что при злокачественных новообразованиях яичников наиболее информативной является лапароскопия и кульдоскопия. Лапароскопия - это введение оптической системы через разрез передней брюшной стенки, а кульдоскопия - введение её через задний свод влагалища. При лапароскопии визуально оценивается передняя поверхность органов малого таза (мочевой пузырь, матка и яичники), а также органы брюшной полости (петли большой и тонкой кишки, сальник и слепая кишка). При кульдоскопии визуально оценивается задняя поверхность матки и позадматочное пространство. При злокачественных опухолях матки и яичников перитонеоскопия позволяет оценить состояние первичной опухоли, наличие метастазов в брюшине, в большом сальнике, печени, наличие асцита, прорастание опухоли в мочевой пузырь и прямую кишку [16,17,66,133].

А.А. Попов и соавт. [59] изучили возможности лапароскопии в диагностике овариальных кист. Было выполнено 219 лечебных и диагностических лапароскопий. Лапароскопия проводилась под нейролептаналгезией. С целью исключения злокачественного роста, а также процесса пролиферации в кисте 23 больным произведена пункция кисты, пунктат подвергался цитологическому исследованию. Точность эндоскопической диагностики составила 100%. В наблюдениях авторов при применении комплексного обследования в сочетании с эхографией, точность предоперационной диагностики составила 88,3%, а специфичность метода -

составляла 54,4%, а ошибочные заключения были получены в 45,6%. Из них ложноположительные результаты обнаружения кист по данным диагностики имели место в 10% наблюдений, а ложноотрицательные – в 15,6%. Ложноположительные результаты были обусловлены ожирением и жирово-спаечным процессом брюшной полости после лапаротомии. Ложноотрицательные результаты получены из-за малых размеров кист, наличия тонкостенной капсулы.

В.Н. Демидов и соавт. [25] установили, что при склерополикистозах яичников диагностическая точность лапароскопии составляет 97%. Авторы отмечают, что сложность диагностических процедур и требование специального оборудования ограничивают широкое применение лапароскопии.

Такую же высокую информативность лапароскопии отмечают и другие авторы, не приходят к выводу, что она должна применяться в избранных случаях по самым строгим показаниям [119,132].

По данным J. Vicente и соавт. [144], которые произвели 3038 лапароскопий при опухолях яичников, применение этого метода в 2 раза сокращает числа диагностических лапаротомий, так как при макроскопически обнаруженных изменениях в 100% случаев морфологическим исследованием было установлено наличие опухолевого процесса.

Вместе с тем, лапароскопия и кульдоскопия имеют ряд недостатков и противопоказаний. Их нельзя применять при недостаточности кровообращения в стадии декомпенсации, понижении свертываемости крови, множественных рубцах и свищах передней брюшной стенки, наличии ограниченных абсцессов брюшной полости. Они не позволяют оценить внутреннюю структуру органов и патологических образований, определить глубину опухолевой инвазии при раке яичников и его метастазах, состояние

паренхимы печени, которые имеют существенное значение в планировании и оценке эффективности лечения рака яичников. Из-за инвазивности лапароскопии и кульдоскопии для оценки эффективности лечения рака яичников практически не применяются [8,14,17,52].

Цистоскопия - метод визуального осмотра слизистой оболочки мочевого пузыря при диагностике рака яичников является важным дополнительным методом исследования. При этом определяют сдавление мочевого пузыря опухолью яичников, прорастание новообразования в стенки мочевого пузыря. Наряду с этим цистоскопия имеет ряд показаний и ограничений, к числу которых относится узкий мочеточниковый канал, недоступность осмотра всего мочевого пузыря, когда затруднено свободное передвижение цистоскопа, чрезмерно мутная моча, остро воспалительные заболевания уретры [27,46,70].

При раке яичников важное значение имеет ректоскопия и ректороманоскопия - осмотр слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишок с помощью специальной оптической системы. Эти методы позволяют установить сдавление прямой и нижнего отдела сигмовидной кишки опухолью новообразования, а также наличие сопутствующей патологии в кишечнике [15,37,46].

Из эндоскопических методов диагностики также применяется эзофагогастродуоденоскопия для оценки состояния органов желудочно-кишечного тракта при опухолях яичников, а также для выявления первичной опухоли при метастазах рака других органов в яичники, прорастания рака яичников в кишечник [4,14,27,52].

Таким образом, эндоскопический метод позволяет диагностировать опухолевое поражение яичников, метастатические поражения органов брюшной полости (лапароскопия, кульдоскопия), установить сдавление или прорастание опухоли в мочевой пузырь и прямую кишку (цистоскопия,

ректоскопия, ректороманоскопия), обнаружить отдаленные метастазы рака яичников в органы дыхания и желудочно-кишечный тракт, но широкое её применение ограничено.

Как видно из представленных данных, рентгенологические, радионуклидные и эндоскопические методы исследования позволяют, в основном, выявить и определить распространенности опухолей яичников, возможности их ограничены в установлении характера патологического процесса в силу физико-технических особенностей.

Основным методом определения характера патологических процессов в яичниках является морфологическое исследование. Материалом для цитологического и гистологического исследования могут быть асцитическая жидкость, выпоты и смывы брюшной полости, пунктаты из опухоли и метастатически пораженных лимфатических узлов [3, 15, 31, 41, 43, 58, 135, 142].

По данным И.Д.Нечаевой [52], наиболее информативным материалом при раке яичников является асцитическая жидкость, при анализе которой положительные результаты достигают 96,9 %, и пунктаты из опухолевой ткани (70 % положительных находок).

При раке яичников безопасным и удобным методом получения асцитической жидкости, выпотов и смывов брюшной полости, пунктатов из опухоли и метастатически пораженных лимфатических узлов является пункция позадидиматочного пространства через заднюю часть свода влагалища [16, 77]. Опыт работы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена [61], основанный на анализе результатов трансвагинальной пункции, проведенным 219 женщинам, свидетельствует о высокой информативности метода.

Показаниями для его применения при раке яичников являются:

- необходимость морфологической верификации опухоли яичника;
- выявление рецидивов рака яичников у диспансерной группы больных;
- дифференциальная диагностика злокачественных опухолей от других заболеваний яичников у женщин, включенных в группу повышенного риска;
- установление распространенности рака яичников.

Авторы только 2 % из 219 обследованных отмечали осложнения в виде нарушения целостности капсулы опухоли и образованием гематомы в малом тазу. В наблюдениях авторов точность метода цитологической диагностики для всех групп обследованных составила 89,7%. Ложноотрицательные результаты (9%) были обусловлены отсутствием опухолевых разрастаний на поверхности яичников и брюшине, лимфогенным метастазированием рака яичников, наличием спаечного процесса, муцинозным характером жидкости, не содержащей достаточного клеточного материала.

С целью получения материала для морфологического исследования при раке яичников в последние годы применяется трансабдоминальная и трансвагинальная пункция под контролем эхографии [10,120]. Однако, обобщающих данных в этом направлении отсутствует. A.L. Vicario и соавт. [145] анализировали результаты цитологического исследования смывов брюшной полости, полученных во время оперативной операции (147 больных) и "second-look" операции (55 больных) у 211 женщин новообразования яичников. По данным авторов, результативность цитологического исследования смывов брюшной полости при опухолях яичников составила 89,2%, точность её в определении доброкачественных опухолей - 78,1%, а рака яичников - 96,4%. Они установили, что макроскопические поражения брюшины при опухолях яичников оказались ниже, чем выявленной при морфологическом исследовании, причем

вероятность выявления клеток злокачественных опухолей возрастала в соответствии со стадией рака яичников.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что пункция позадиматочного пространства через заднюю часть свода влагалища с последующим морфологическим исследованием содержимого является безопасным и эффективным методом диагностики рака яичников. Однако, довольно частые ложноотрицательные результаты цитологического исследования диктуют необходимость сочетания её с другими методами исследования.

В выявлении, дифференциальной и топической диагностике новообразований яичников новым этапом явилось ультразвуковое исследование, который отличается безвредностью, высокой информативностью и доступностью для всех лечебно-профилактических учреждений [13, 34, 78, 79, 85, 105].

В настоящее время удельный вес ультразвуковой диагностики среди всех методов исследований, применяемых при заболеваниях матки и яичников, довольно высокий и составляет 75-80 % [4, 21, 80, 82, 83, 97, 105].

Это обстоятельство связано с тем, что в литературе довольно подробно описана техника и методика ультразвукового исследования органов малого таза, составлена эхографическая характеристика неизменной матки и яичников в возрастном аспекте, систематизированы эхографические признаки злокачественных опухолей, доброкачественных новообразований, неопухолевых заболеваний матки и яичников, а также пороков развития этих органов [12, 23, 25, 50, 55, 57, 89, 106, 114].

Благодаря этому определённые надежды улучшения своевременной диагностики рака яичников, связанные с ультразвуковым исследованием, в известной степени оправдались – различные патологии матки и яичников

стали в 2-3 раза чаще выявляться, чем при применении клинко-рентгенологических и цитологических методов [24, 62, 69, 73, 76, 82, 116].

В развитии ультразвуковой диагностики в онкологии суёственный вклад внесли и ученые Узбекистана – А.А.Фазылов [78, 80], Н.К.Муратходжаев [48, 49], А.М.Дусмуратов [29], С.А.Халикова [84], Т.П.Агеева [3], Н.Ш.Юлдашева [88], ФА.Фазылова [82], С.Л.Кобелева [35], И.В.Шеховцова [87]. Так, А.А.Фазылов [82], на основе накопленного клинического опыта применения ультразвуковой диагностики учеными Узбекистана в онкогинекологии отмечает, что главное назначение данного метода заключается в оценке состояния патологического процесса и состояния организма.

Такой большой круг задач решается комплексным применением методик чреспочечной, трансвагинальной, трансректальной и конструктивной эхографии. В литературе большое число публикаций посвящено сравнительной оценке возможностей трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии [19, 29, 45, 60, 71, 136, 138]. По мнению большинства исследователей, трансвагинальная эхография позволяет получить детальную информацию о состоянии матки и яичников за счёт применения датчиков, работающих в высоких частотах диапазона (5-10 МГц) и сокращения расстояния "датчик-мишень". Однако, её возможности ограничены в определении степени вовлечённости процесса в регионарные лимфатические узлы, органы брюшной полости и забрюшинного пространства. Поэтому самый оптимальный метод - это сочетание применения различных методик эхографии [22, 30, 40, 72, 96, 123].

Такой подход позволяет выявить в яичниках диффузные и очаговые изменения, а совокупность эхографических признаков - проводить дифференциальную диагностику рака яичников от доброкачественных новообразований и неопухолевых заболеваний [32, 39, 62, 65, 116]. На

эхотомограммах при раке яичников в проекции пораженного органа визуализируется опухолевая масса, имеющая жидкостную (5-8%), солидную (22-25%) и смешанную структуру (71-75%). При I и II стадиях рака яичников эхографическая картина мало отличается от доброкачественных новообразований. Однако, локальное утолщение стенки и перетородок жидкостных образований, наличие участков с солидной структурой, выявление асцитической жидкости позволяет предположить злокачественную природу новообразования. Манифестация эхографических признаков рака яичников очень выражена при III и IV стадиях при эхотомографической картине первичной опухоли, которая наиболее часто визуализируется в виде опухолевого конгломерата, присоединяются эхографические признаки прорастания опухоли в окружающие ткани и органы, отдаления их, а также метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, отдаленных метастазов и асцита. В целом, диагностическая точность эхографии при раке яичников составляет 90-96% [3,42,50,75,78,81,84,86,106,134].

Необходимо указать, что в литературе основное число наблюдений составляют больные в III и IV стадиях рака яичников, с чем и отчасти объясняется высокая точность ультразвуковой диагностики. В связи с этим особым стоят вопросы выявления и дифференциальной диагностики ранних стадий рака яичников. На современном этапе развития ультразвуковой диагностической техники, решение этой проблемы невозможно без комплексного применения других клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических методов. Поэтому в последние годы четко наметилась такая тенденция. Анализ данных литературы, посвященной изучению этого вопроса показывает, что сочетание применения эхографии и рентгенографии, компьютерной томографии, эндоскопии способствует значительному улучшению определения распространенности рака яичников, но не решает проблему дифференциальной диагностики злокачественных опухолей от

доброкачественных новообразований и неопухолевых заболеваний. Таким же образом обстоит дело с ультразвуковой диагностикой рецидивов и метастазов рака яичников у диспансерной группы больных [35,143]. Оптимальным вариантом получения информации о характере и распространенности новообразований яичников является сочетание эхографии с морфологическим исследованием опухоли, иммунологическими и биохимическими методами [9,12,47,53,68,107,108,143].

В этой связи определенный практический интерес представляют данные С.И. Кулинича и соавт. /38/, которые комплексно применяли эхографию и цитологическое исследование смывов из дугласова пространства 174 женщинам с подозрением на опухоль яичников. При эхографии у 66 (39,3%) больных уточнены сомнительные пальпаторные данные, у 27 (15,5%) обнаружены непальпируемые новообразования яичников, у 47 (28%) больной эхография не прояснила клиническую ситуацию, у 22 (15,4%) получены ложноотрицательные результаты. Ложноположительные результаты чаще были обусловлены солидным характером опухолей и их доброкачественным ростом (3,1%) рака яичников. При цитологическом исследовании смывов ложноположительные результаты имели место у 10 (6,03%) женщин, ложноотрицательные у 7 (4,02%). Только с помощью цитологического исследования смывов поставлен диагноз рака яичников у 5 (3,1%) больных. Совпадение предоперационного диагноза с гистологическим по результатам эхографического обследования составило 97,2%. В то же время, достоверность эхографии в комплексной диагностике рака яичников составляла 71,1%, но она превышает информативность рентгенологических и цитологических исследований.

Мы полагаем, что по мере реализации принципов пожизненного ультразвукового мониторинга за состоянием здоровья населения число больных с минимальными злообразованиями яичников увеличивается и это

выдвигает на передний план вопросы их дифференциальной диагностики, в первую очередь определения характера патологического процесса. С этих позиций заслуживает особого внимания сообщение М.А. Чекаловой [86], которая изучила возможность эхографии в диагностике злокачественной опухоли в не увеличенном яичнике у 136 больных (первичные новообразования - 99, метастатические опухоли - 37). При первичном раке яичников с помощью эхографии правильное заключение было получено у 30 (30,3%) из 99 больных, так как эхографические признаки были маловыраженными. На эхограммах мы визуализировали точечные отражения повышенной интенсивности от поверхности или от внутренних структур яичника или малозаметные диффузные отражения пониженной интенсивности от неизменной структуры яичника. Аналогичная картина наблюдалась и при метастатических опухолях яичников, при которых точность эхографии составила 45,9%. В диагностике злокачественных опухолей яичников и наблюдениях этих авторов решающее значение имело выявление метастазов и асцитической жидкости.

Эти данные и результаты проведенных нами исследований дают основание рассматривать эхографию как метод выявления узлообразований и диффузных изменений в яичниках, злокачественных или доброкачественных, природа которых должна быть установлена при цитологическом и морфологическом исследовании. Опыт показывает, что аналогичная тактика должна быть и в ультразвуковой диагностике рецидивов и метастазов рака яичников у диспансерной группы больных.

Резюме: на основе анализа данных литературы отмечено, что в современной клинической онкологии для уточнения диагноза рака яичника применяются более 100 методов исследования, но отдельное применение ни одного из них не в состоянии окончательно решать эту сложную задачу. Так, существующие методы клинико-лабораторных, рентгенорадиологических, эндоскопических, ультразвуковых и морфологических исследований

представляют информацию об отдельных сторонах сложных патофизиологических и патоморфологических процессов, происходящих в организме при раке яичников. Отсюда становится ясным очевидность и необходимость комплексного применения различных методов для своевременного распознавания злокачественных опухолей яичников.

Вместе с тем, применение всех существующих методов диагностики у одной и той же больной невозможно, да и неоправданно как с клинических, так и с экономических позиций. Поэтому сочетание и информация минимального числа методов, представляющих наибольшую ценность, позволяющая своевременно диагностировать рак яичников, определить местную, регионарную и общую распространенность патологического процесса является перспективным направлением клинической онкологии.

В этом не составляет исключение ни один из существующих методов диагностики рака яичников, в том числе ультразвуковое исследование и пункция позадматочного пространства. Так, методики трансвагинальной, трансабдоминальной и эндоректальной эхографии позволяют определять размеры, форму, структуру опухолей яичников, распознавать ретроперитонеальные и отдаленные метастазы, оценивать состояние других органов и эффективность противоопухолевой терапии. Однако ультразвуковая диагностика не всегда позволяет определить злокачественную или доброкачественную природу опухолей яичников, от которой зависит выбор правильной диагностической и лечебной тактики. Этот вопрос имеет особую важность при асцитических формах рака яичников, а также при злокачественных новообразованиях, возникающих в кистозно измененных яичниках, не увеличенном яичнике.

Пункция брюшной полости через заднюю часть свода влагалища с последующим морфологическим исследованием пункта, а при её отсутствии - смыва брюшной полости, позволяет дифференцировать злокачественные

опухоли яичников от доброкачественных новообразований и неопухолевых заболеваний. Наряду с этим, она не дает сведений о локализации и распространенности рака яичников.

Комплексное применение эхографии и пункции позадиматочного пространства, сочетая в себе преимущества обеих методик, позволило бы значительно улучшить диагностику рака яичников, своевременно определить рецидивы и метастазы патологического процесса у больных, подвергнутых радикальному лечению по поводу злокачественных опухолей яичников, в различные сроки диспансерного наблюдения. Однако эти вопросы до настоящего времени мало изучены, требуют дальнейшей разработки в методическом плане, в плане определения информативности и научно обоснованных показаний к применению на различных этапах оказания медицинской помощи больным злокачественными опухолями яичников.

Это дает основание считать, что научно-исследовательские работы, направленные на изучение этих вопросов, имеют важное теоретическое и практическое значение в улучшении диагностики опухолей яичников.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДИКИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научное исследование основано на анализе результатов комплексного обследования 160 больных злокачественными опухолями (84 больных), доброкачественными новообразованиями (55 больных) яичников и опухолями других органов брюшной полости и малого таза (21 больная) в возрасте от 21 года до 76 лет, находившихся на обследовании и лечении в Ташкентском областном онкологическом диспансере в 1989-1992 гг. Исследования проведены с применением клиничко-лабораторных, рентгенорадиологических, эндоскопических и морфологических методов диагностики.

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

При комплексном обследовании 160 больных у 97 (60,7%) были установлены злокачественные опухоли, а у 63 (39,3%) - доброкачественные новообразования яичников, матки, брыжейки кишечника и внеорганных анатомических структурах малого таза (табл.1). Из 139 больных заболеваниями яичников у 84 (52,5%) были выявлены злокачественные опухоли, у 55 (34,3%) - доброкачественные новообразования.

Следует отметить, что все больные в клинику были направлены с подозрением на опухоль яичников и у 6 из них были установлены новообразования матки (саркома - 2, узловая фиброма - 4). При комплексном обследовании ксанторганулематоза и ангиосаркома брюшной полости и кишечника были диагностированы у 2 больных. Наиболее часто находились 13 больных внеорганными новообразованиями малого таза. Из них у 9 были установлены злокачественные опухоли (фибросаркома - 3, ангиосаркома - 1,

липосаркома - 5), а у 4 - доброкачественные новообразования (невринома - 2, фиброма - 1, липома - 1).

Таблица 1

Распределение больных по характеру и локализации патологического процесса

№	Локализация патологического процесса	Характер патологического процесса, количество больных					
		всего		Злокачественные опухоли		Доброкачественные опухоли	
		Число	%	Число	%	Число	%
1	Яичники	139	86,8	84	52,5	55	34,3
2	Матка	6	3,7	2	1,2	4	2,5
3	Брыжейка кишечника	2	1,2	2	1,2	-	-

4	Внеорганные опухоли малого таза	13	8,1	9	5,6	4	2,5
Итого		160	100	97	60,7	33	39,3

При первичном обращении у всех больных изучались жалобы, анамнез, проводились осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация и гинекологическое обследование. Как видно из таблицы 2 больные наиболее часто жаловались на боли (47,2%) и увеличение живота (37,5%).

Отметим, что из 160 больных 16 ранее были оперированы по поводу рака яичников, а эхография и пункция брюшной полости у них применялись в динамике. В связи с этим клиническая характеристика их приведена в отдельности.

Нарушение менструального цикла с кровянистыми выделениями из половых органов отмечали 15,2% больных, дизурия различной степени выраженности - 25,0%, а запоры - 40,2% обследованных.

Необходимо указать, что как при опухолях яичников, так и при новообразованиях матки, неорганных новообразованиях малого таза, характерные только для злокачественных или доброкачественных новообразований жалобы мы не отмечали.

Таблица 2

Частота жалоб у больных, впервые обследованных с подозрением на опухоль яичников (n=144).

№	Жалобы больных	Частота	
		Количество: %	
1	Боли	68	47,2
2	Увеличение живота	54	37,5
3	Кровянистые выделения из половых путей	22	15,2
4	Дизурия	36	25,0
5	Запоры	58	40,2

Таблица 3

Сроки поступления больных с опухолями яичников и малого таза после появления первых симптомов заболевания (n=144)

№	Первые симптомы заболевания	Давность появления симптомов, количество больных					
		всего	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес	12 мес
1	Боли	52	5	12	20	11	4

2	Увеличение живота	44	19	12	9	2	2
3	Выделения из половых путей	22	10	8	2	2	-
4	Дизурия	16	4	6	2	2	2
5	Запоры	18	2	4	6	3	3

Анализ анамнеза болезни показал, что больные с опухолями малого таза зачастую не обращают внимание на первые признаки доброкачественных и злокачественных новообразований и поэтому в лечебно-профилактические учреждения поступают в запущенных стадиях патологического процесса /табл.3/. Наиболее часто появлялись боли внизу живота, увеличение размеров живота, выделения из половых органов, диарея, запоры. Эти симптомы очень часто сочетались друг с другом. Так, одновременно боли и выделения из половых органов отмечали 8 женщин, дизурию и увеличение живота - 12, увеличение живота и запоры - 8, боли и диарею - 6, боли и запоры - 7 и т.д. Первые симптомы у больных с опухолями яичников за врачебной помощью обращались в первые 3 месяца, но и большой удельный вес имеют больные, обратившиеся в течение 6-12 мес.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что многие женщины недостаточно ознакомлены с клиническими проявлениями опухолей яичников, не обращают должного внимания на них.

Это обстоятельство указывает на необходимость усиления пропаганды среди женского населения Республики Узбекистан, а также целесообразность осуществления массовых профилактических обследований, особенно среди жителей сельской местности.

У всех женщин при первичном обращении в клинику проводили пальпацию молочных желез, периферических лимфатических узлов, брюшной полости и гинекологическое обследование, которые позволяли выявить различные признаки опухолей яичников и малого таза (табл.4).

В наших наблюдениях диагноз опухолей яичников и органов малого таза устанавливался путем комплексного применения различных рентгенорадиологических, эндоскопических, ультразвуковых и морфологических методов исследований, результаты которых сопоставлялись с интраоперационными данными и оперативными находками (табл.5).

Таблица 4

Частота выявленных патологических изменений при клиническом обследовании больных с подозрением на опухоль яичников (n=144)

№	Клинически выявленные признаки	Количество больных	
		Всего	В %
1	Пальпация: Болезненность в проекции матки и яичников	69	47,9

	Образование в проекции яичников:		
2	Подвижное	28	19,4
3	Малодвижное	12	8,3
4	Неподвижное	6	4,2
5	Конгломерат опухоли в малом тазу	5	3,5
6	Асцитическая жидкость в брюшной полости	18	12,5
7	Увеличение паховых и подвздошных лимфатических узлов	7	4,8

Злокачественные и доброкачественные опухоли при комплексном обследовании и гистологическом исследовании макропрепаратов были обнаружены у 139 (86,8%) из 160 больных. Рак яичников наиболее часто был диагностирован в возрасте 51-60 и 61-70 лет, они встречались реже в возрасте 21-30 лет (табл. 6). Обратная тенденция наблюдалась при доброкачественных опухолях яичников - они часто встречались у женщин в более молодом возрасте - 21-30 лет.

Таблица 5

Количество проведенных клинико-инструментальных морфологических методов и операций у больных опухолями яичников и малого таза (n=160)

№	Методы исследования	Количество исследований
	Рентгенологическое исследование:	
1	Обзорная рентгенография малого таза	104
2	Желудочно-кишечного тракта	121
3	Ирригоскопия	116
4	Экскреторная урография	128
5	Гистеросальпингография	18
	Радионуклидное исследование	
6	печени	124
7	почек	98
8	лимфатических узлов (нижняя лимфография)	19
9	Эндоскопическое исследование желудка и 12-перстной кишки	42

10	Лапароскопия	12
11	Цистоскопия	29
12	Ультразвуковое исследование	820
13	Пункция позадиматочного пространства с цитологическим исследованием	216
14	Пункция опухолей яичников под контролем ультразвука с цитологическим исследованием	38
15	Операция	114

Таблица 6

Распределение больных по возрасту и характеру патологического процесса в яичниках

№	Возраст в годах, в годах	Характер патологического процесса, количество больных		
		всего	Злокачественные опухоли	Доброкачественные опухоли

		Число	%	Число	%	Число	%
1	21-30	20	14,3	2	1,4	18	12,9
2	31-40	25	17,9	13	9,3	12	8,6
3	41-50	20	14,3	14	10,1	6	4,3
4	51-60	29	20,8	24	17,2	5	3,6
5	61-70	28	20,1	20	14,3	8	5,7
6	71 и выше	17	12,2	11	7,9	6	4,3
Итого		139	100	84	60,4	55	39,5

Первичными злокачественными новообразованиями яичников под нашим наблюдением находились 84 женщины, метастатическими опухолями яичников - 2 больных (метастазы аденокарциномы желудка - 1, рака прямой кишки - 1). 16 из них ранее были подвергнуты радикальному лечению по поводу рака яичников и у всех диагноз был морфологически верифицирован.

Распределение больных по стадиям рака яичников осуществлено по международной классификации.

В наших наблюдениях I стадия рака яичников была установлена у 17 больных (20,7%), II стадия - у 22 (26,8%), III стадия - у 32 (39,0%), IV стадия - у 11 женщин (13,5%).

Как видно из таблицы 7, наиболее часто встречалась аденокарцинома (51,2%), цистаденокарцинома (19,5%) и злокачественная опухоль (18,3%), гранулезоклеточная опухоль (24,4%). Из гистологических типов злокачественных опухолей преобладали эпителиальные новообразования (24,4%) и опухоли стромы полового тяжа (25,6%).

Доброкачественными новообразованиями яичников под нашим наблюдением находились 55 (39,5%) больных. Из них 31 (56,4%) были оперированы и диагноз заболевания у них верифицирован гистологическим исследованием макропрепаратов, новообразования яичников (43,6%) больных диагноз кист яичников устанавливался на основании клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования и наблюдения за клиническим течением заболевания. У всех больных проведена пункция позадматочного пространства, у 14 из них осуществлена пункция кистозного образования с опорожнением содержимого, они находятся под диспансерным наблюдением онколога (табл. 8).

Из гистологических типов доброкачественных опухолей яичников преобладали муцинозные и серозные новообразования (81,8%), а также тератоидные опухоли - дермоидные кисты (14,5%).

В клинической практике часто приходится дифференцировать опухоли матки от новообразований яичников. В наших наблюдениях у 6 больных с опухолями матки первоначально подозревались новообразования яичников. Больные были в возрасте 40-50 лет, жаловались на увеличение живота, а у 3 случайно обнаружено пальпируемое образование внизу живота. При комплексном обследовании у 4 больных была выявлена фибромиома, а 2 - саркома матки.

Из 160 больных у 2 при комплексном обследовании был диагностирован канцероматоз с саркомой брюшины и саркомой брюшины, у которых в малом тазу пальпировались опухолевидные образования. Давность

заболевания у них составила 1-2 мес, больные были оперированы и диагноз верифицирован гистологическим исследованием опухоли.

Таблица 7

Распределение больных по гистологической разновидности и стадии рака яичников

№	Гистологические разновидности опухолей	Количество больных, стадия рака				
		Всего	I	II	III	IV
1	Аденокарцинома	40	12	10	12	6
2	Цистоаденокарцинома	14	2	4	6	2
3	Папиллярная аденокарцинома	2	-	-	1	1
4	Саркома	3	-	-	2	1
5	Злокачественная гранулезоклеточная опухоль	20	3	7	9	1
6	Злокачественная опухоль Бреннера	1	-	1	-	-
Итого		80	17	22	30	11

В процентах	100	20,7	26,8	39,0	13,5
-------------	-----	------	------	------	------

Значительные трудности представляет дифференциальная диагностика опухолей яичников от экстрагонадальных новообразований таза. В клинику 13 больных с экстрагонадальными новообразованиями таза были направлены с предварительным диагнозом опухолей яичников.

Клиническо-инструментальные и морфологические исследования позволили у 3 больных диагностировать фибросаркому, у 1 – ангиосаркому, у 5 – лимфосаркому таза. Нейринома данной локализации была установлена у 2 больных, фиброма – у 1 и 1 больной – лимфома малого таза. Больные жаловались на наличие пальпируемых образований (4 женщины), запоры (6 женщин), дизурию (5 женщин) и боли в нижней части живота (3 женщины). Обследованные были в возрасте 26-48 лет. Давность заболевания у них составляла 2-8 мес.

Таблица 8

Распределение больных доброкачественными опухолями яичников по возрасту и гистологической разновидности патологического процесса

№	Гистологическая разновидность	Возраст больных, в годах						
		Всего	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 и выше
	Оперированные больные. Киста							

	яичника:							
1	Дермоидная	8	3	2	2	-	-	1
2	Муцинозная	11	3	-	2	2	3	1
3	Серозная	10	-	2	1	3	2	2
4	Фиброма яичника	2	-	-	-	-	2	-
5	Неоперированные кисты яичников	24	12	8	1	-	1	2
Итого		55	18	12	6	5	8	6

Эхография и пункция позадиматочного пространства нами была применена для выявления рецидивов и метастазов рака яичников у описанной группы больных. Из 84 больных раком яичников 16 до применения этих методов подвергнуты радикальному лечению по поводу рака яичников. Сроки диспансерного наблюдения у них были от 1 года до 7 лет. Кроме того, мы применяли эхографию и в динамическом наблюдении у 28 больных, выявленных нами больных с I и II стадией рака яичников.

Эхография применялась нами также для динамического наблюдения 24 больных доброкачественными новообразованиями яичников и у 14 больных, у которых было опорожнение содержимого кисты путем пункции под контролем эхотомографии.

При злокачественных новообразованиях яичников применение эхоотографии и пункции позадиматочного пространства предусматривало выявление рецидивов и метастазов патологического процесса у 28 больных с доброкачественными новообразованиями - рецидивов патологического процесса (14 больных), а у которых осуществлено опорожнение содержимого кисты путем пункции, а также регрессирования или прогрессирования патологического процесса в различные сроки диспансерного наблюдения.

Из 44 больных злокачественными новообразованиями яичников у 16 была установлена I стадия заболевания, у 20 - II стадия и у 8 - III стадия патологического процесса (табл.9).

Диспансерное наблюдение с помощью эхографии было осуществлено 24 больным доброкачественными новообразованиями яичников (табл.10). Интактной и опорожненной с помощью пункции кисты в течение 6 мес. наблюдали 24 больных, 12 мес - 21, 18 мес - 16, 24 мес - 11 больных, а более 24 мес - 5 обследованных.

Таблица 9

Распределение диспансерной группы больных раком яичников по стадии заболевания и срокам диспансерного наблюдения

№	Стадии рака яичников	Количество больных, сроки наблюдения						
		Всего	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	48 мес	Более 48 мес
1	I	16	8	12	14	15	4	2

2	II	20	12	16	18	16	6	3
3	III	8	8	8	8	6	-	-
4	IV	-	-	-	-	-	-	-
Итого		44	28	36	40	37	10	5

Таблица 10

Распределение больных доброкачественными опухолями яичников по срокам диспансерного наблюдения

№	Больные	Количество больных, сроки наблюдения					
		Всего	6 мес	12 мес	18 мес	24 мес	Более 24 мес
1	Интактной кистой	10	10	9	8	5	2
2	Опорожненной кистой	14	14	12	8	6	3
Итого		24	24	21	16	11	5

Как при первичной диагностике, так и при диспансерном наблюдении комплексному ультразвуковому исследованию подвергались органы и внеорганные анатомические структуры малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства (табл.11).

Таблица 11

Количество проведенных ультразвуковых исследований при опухолях яичников и малого таза

№	Виды ультразвуковых исследований	Количество исследований	
		Число	В %
1	Традиционная чрезкожная эхография	160	19,5
2	Трансвагалищная эхография	62	7,6
3	Эндоректальная эхография	34	4,1
Контрастная эхография с введением жидкости в:			
4	Прямую кишку	46	5,6
5	Позадиматочное пространство	114	13,9
6	Толстую кишку	48	5,8

7	Пункция опухолей яичников под контролем эхографии	38	4,6
8	Динамическая эхография	318	38,9
Итого		820	100

Всего нами было проведено 820 ультразвуковых исследований с применением методик традиционной чрезкожной эхографии, трансвагинальной, эндоректальной и контрастной эхографии. Диагностические и лечебные пункции опухолей яичников под контролем эхографии были выполнены 38 больным, а удельный вес динамической эхографии составил 38,9%.

Как видно из общей характеристики клинического материала, он вполне достаточен для объективной оценки возможностей примененных методик диагностики, выявления отдельных закономерностей в рассматриваемых группах больных доброкачественными и злокачественными опухолями яичников.

2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

У всех больных проводили клиническое обследование, которое включало в себя общий осмотр, изучение жалоб, анамнеза болезни и жизни. Гинекологическое обследование состояло из осмотра наружных половых органов, влагалища и шейки матки, бимануально-брюшностеночного, ректального, комбинированного прямокишечно-влагалищного ректоскопического исследования. При необходимости осуществлялось

исследование с помощью лупы шейки и влагалища матки, а также диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки с последующим морфологическим исследованием биоптата.

Пункция брюшной полости через заднюю часть свода влагалища нами у большинства больных осуществлялась в интеграции с эхографией, техника и методика которой описана в следующем разделе диссертации. Диагностические и лечебные пункции опухолей и других патологических образований яичников выполнены под контролем эхографии и поэтому их техника и методика описана в отдельной главе диссертации.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, изучение состояния свертывающей системы крови [15,46].

Рентгенологические исследования органов малого таза, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, гистеросальпингография осуществлялись по общепринятым методикам [15,16,18,26].

Радионуклидное исследование печени, почек и лимфатических узлов (нижняя лимфография), проводилось на приборах "Сцинтиграф" (Швеция) и "Планисканер", а также на гамма-камере с компьютерной обработкой сканограмм [23,63,73].

Гастродуоденоскопия, колонофиброскопия выполнялись на приборах фирмы "Олимпус" (Япония), лапароскопия - приборах, произведённых в Германии, по методикам, подробно описанным в литературе [16, 37,46]. Цистоскопия проведена больным, предъявлявшим жалобы на дизурию, при наличии подозрения на опухоль простатической железы и мочевого пузыря, с помощью отечественного цистоскопа по общепринятым методикам [15,46,51].

Ультразвуковое исследование матки, яичников, малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства осуществлялось на диагностических приборах "Тошиба - Сал-35А", "Сим-5000", "Орион", работающих по системе реального времени. Нами частично усовершенствована и впервые разработаны некоторые методики ультразвуковой томографии при опухолях яичников. В связи с этим техника и методика ультразвукового исследования больных опухолями яичников описана в следующем разделе научно-исследовательской работы.

Цитологическое и гистологическое исследование аспирата и соскоба матки, выпота и смыва брюшной полости, пунктатов опухолей яичников, мазков-отпечатков новообразований, полученных во время операции, а также макропрепаратов опухолей яичников и других новообразований малого таза, сальника проводилось по известным методикам, подробно описанным в литературе [15,31,43,46,58].

Диагностическая эффективность, воспроизводимость, чувствительность, специфичность, точность отдельных методик и способов ультразвуковой томографии при злокачественных и доброкачественных новообразованиях яичников, а также при рецидивах и метастазах патологического процесса определялась по известным в литературе методикам [11, 51].

ГЛАВА 3. МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭХОГРАФИИ И ПУНКЦИИ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

У всех больных в первую очередь применялась чрезкожная эхотомография матки и яичников на фоне заполненного мочевого пузыря. При невозможности заполнения мочевого пузыря естественным путем его осуществлялось с помощью катетера или резинового баллона (А.М. Дусмуратов и соавт., 2008; 2010).

Ультразвуковое исследование матки и яичников, а также органов и внеорганных анатомических структур малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства проводили на приборах «Тошиба-САЛ-35А», «Сим-5000» и «Орион», работающих в режиме реального времени. Традиционная чрезкожная ультразвуковая томография, трансвагинальная и эндоректальная эхография, а также контрастная эхография с введением жидкости в прямую и толстую кишку осуществлялась по общепринятым методикам, а констатация нормы и патологии в яичниках, матке, других органах и внеорганных анатомических структурах брюшной полости и забрюшинного пространства проводилась по известным эхотомографическим критериям [13,19,24,30,34,39,69].

В настоящей главе описана разработанная нами методика комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства, прицельная диагностическая и лечебная пункция опухолей и диагностические алгоритмы комплексного применения эхографии и пункции при подозрении на опухоль яичников и в процессе диспансерного наблюдения больных раком яичников.

2.1. МЕТОДИКА КОНТРАСТНОЙ ЭХОГРАФИИ С ПУНКЦИЕЙ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА

Данная методика разработана нами совместно с А.М.Дусмуратовым, С.Ф. Махмудовым и Н.Ш. Юлдашевой. В диссертационной В работе Н.Н. Клишневой была показана клиническая значимость данной методики в определении прорастания опухолей матки в позадиматочное пространство, а также в оценке непосредственного эффекта лечения рака матки и яичников. Однако, возможности этой методики в дифференциальной диагностике опухолей яичников, в выявлении цистаденом и метастазов рака яичников мало изучены. В нашей работе получили развитие и оценку методики контрастной эхографии, лог изучение позадиматочного пространства.

В классической ультразвуковой диагностике значение контрастирования различных полых органов и естественных анатомических полостей с помощью жидкости общеизвестно. Ярким примером тому служит резкое улучшение эхографической визуализации органов брюшной полости и забрюшинного пространства при асците [13, 30]. Поэтому А.Сonzalez и соавт. исходя из того, что при асците визуализация внутритазовых органов значительно улучшается, предложили вводить в брюшную полость 500-1000 мл стерильного физиологического раствора. Однако, как отмечают В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин, этот метод до настоящего времени не нашел применения в клинической практике, так как в нем предусматривается введение жидкости путем пункции передней брюшной стенки.

Жидкость в брюшную полость можно вводить и через маточные трубы. При этом возникает ряд затруднений, ограничивающих возможности этой методики. Во-первых, эту методику нельзя применять при воспалительных заболеваниях эндометрии из-за риска возникновения такого грозного осложнения, как ограниченный или разлитой перитонит. Во-вторых, при опухолях яичников введения жидкости бывает неэффективным из-за распространения в них опухолевой инфильтрации. В-третьих, как при введении жидкости, так и малый газ путем пункции передней брюшной

стенки, так и через маточные трубы невозможно получение выпота и смыва из позадиматочного пространства.

Следует отметить, что до широкого применения эхографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии пункция позадиматочного пространства с последующим морфологическим исследованием выпота или смыва брюшной полости была одним из основных методов диагностики рака яичников, внематочной беременности и абсцесса малого таза.

Исследования последних лет показали, что у значительного числа даже здоровых женщин преимущественно в начале второй фазы менструального цикла в эхограммах в позадиматочном пространстве находится незначительное количество свободной жидкости. По данным Koniuck и соавт. и кульдоскопии (лапароскопии) установлено, что объем этой жидкости равен в среднем на 20 мл. В.Н. Демидов установил, что у больных, оперированных по поводу внематочной беременности, оно может составлять до 50 мл. Он же с соавторами, чтобы выявить, какое минимальное количество жидкости может быть выявлено при эхографии, сопоставили данные, полученные у женщин при одновременном использовании ультразвуковых методов исследования и лапароскопии, проведенных у женщин по поводу бесплодия неясного генеза. Авторы установили, что минимальное количество жидкости, которое может быть выявлено в брюшной полости с помощью эхографии, составляет 25-35 мл.

В свободной жидкости брюшной полости (выпот, асцит) могут быть обнаружены клетки злокачественных опухолей при отсутствии кляксо-эхографических признаков рака яичников, что и предопределяет диагностическую значимость пункции позадиматочного пространства.

Разработанная нами методика предусматривает комплексное применение эхографии и пункции позадиматочного пространства, которое осуществляется их сочетанием или интеграцией.

Сочетанное применение эхографии и пункции позадиматочного пространства предусматривает последовательное использование их у одной и той же больной. Интеграция эхографии и пункции позадиматочного пространства предусматривает выполнение этих методов в одно и то же время, когда при раздельном применении этих методов не достигается поставленная цель.

Как известно, наиболее удобным и безопасным методом пункции позадиматочного пространства является проведение иглы через заднюю часть свода влагалища, так как в этом случае игла проходит между крестцово-маточными связками и практически подходит к стенкам влагалища.

На эхотомограммах при отсутствии свободной жидкости в брюшной полости или небольшом количестве (20-25 мл) позадиматочное пространство не визуализируется. После введения жидкости она в первую очередь скапливается в позадиматочном пространстве благодаря анатомотопографическому строению малого таза женщины.

Методика осуществляется следующим образом.

Предварительно женщину подвергают тщательному клиническому обследованию и при отсутствии противопоказаний (общие и местные инфекционные процессы, острые и подострые воспалительные процессы в женских половых органах, кольпит, наличие во влагалище трихомонад, хламидий) накануне вечером и утром назначают очистительную клизму. Обследуемую укладывают в гинекологическое кресло. Наружные половые органы, влагалище и шейку матки обрабатывают антисептиками - 40%

этиловым спиртом и 2% раствором йода. Затем производят пункцию позадиматочного пространства через заднюю часть свода влагалища с помощью зеркал или по пальцам.

Для этой цели с помощью зеркал обнажают влагалищную часть шейки матки, заднюю губу матки захватывают пулевыми щипцами и вытягивают к переду и к верху. В заднюю часть свода влагалища строго по средней линии (между крестцово-маточными связками) вводят на надетую на шприц тонкую длинную иглу на глубину 1-2 см.

Пункцию позадиматочного пространства через заднюю часть свода влагалища можно осуществлять по пальцам. Для этого во влагалище вводят указательный и средний пальцы левой руки, концы пальцев устанавливают под шейкой матки между крестцово-маточными связками. Основаниями пальцев промежность отжимают книзу. Правой рукой между введенными во влагалище пальцами иглу вводят в позадиматочное пространство.

После введения иглы в позадиматочное пространство производят отсасывание жидкости шприцем. При отсутствии жидкости в позадиматочном пространстве через пункционную иглу вводят 2-5 мл стерильный физиологический раствор температурой 36-37°C, затем производят отсасывание смывной жидкости. Выпот брюшной полости и смывную жидкость подвергают морфологическому исследованию. Затем через эту же иглу в позадиматочное пространство вводят 100-500 мл стерильный физиологический раствор и проводят полипозиционную экотомографию малого таза. Введенная в брюшную полость жидкость служит контрастной средой, что увеличивает вероятность точной идентификации органов малого таза. По окончании исследования у истощенных больных жидкость из брюшной полости отсасывают пункционной иглой и в дальнейшем подвергают цитологическому исследованию.

Для иллюстрации возможности разработанной нами методики в дифференциальной диагностике опухолей малого таза у женщин приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная К., 45 лет, поступила в клинику с жалобами на боли внизу живота, задержку менструации. Боли начались два дня тому назад. При осмотре гинеколога выявлено опухолевидное образование в проекции левого яичника. Направлена с подозрением на внематочную беременность. Менструация с 14 лет, регулярная, замужем, беременностей - 5, роды - 3, мед. аборт - 2. При осмотре живот не увеличен в размерах, при пальпации отмечается болезненность внизу живота, больше слева. Бимануальное исследование - тело матки не увеличено, слева пальпируется опухолевидное образование диаметром 8 см, малоподвижное, болезненное. Справа придатки без изменений.

При традиционной чрезкожной эхотомографии в проекции левого яичника визуализируется опухолевая масса, имеющая неправильную форму, неоднородную структуру. Размеры образования 56x54x43 мм. Позадиматочное пространство не визуализируется (рис.9). По эхотомографической картине у больной заподозрена опухоль левого яичника солидного строения. Для морфологической верификации диагноза и определения наличия метастазов в регионарные и забрюшинные лимфатические узлы проведена контрастная эхография с введением жидкости в брюшную полость. Произведена пункция позадиматочного пространства, сделан мазок; при цитологическом исследовании опухолевые клетки не выявлены. Через пункционную иглу в позадиматочное пространство введен 300 мл стерильный физиологический раствор и проведена полипозиционная эхотомография. На эхотомограммах за маткой определяется эхосвободная зона, соответствующая позадиматочному пространству. В регионарных лимфатических узлах метастазы не выявлены, опухоль левого яичника в позадиматочное пространство не прорастает. В

печени, почках, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлах метастазы не обнаружены. При рентгенологических исследованиях в сердце, легких, органах желудочно-кишечного тракта патологические изменения не выявлены. Экскреторная урография - патологические изменения в почках и мочевых путях не обнаружены. Радионуклидное исследование печени - объемных поражений не выявлено.



Рис. 9. Эхотомограмма больной малого таза К. 45 лет, клинический диагноз - рак левого яичника

Больной проведена операция - надвлагалищная ампутация матки с придатками. Гистологическое исследование опухоли после операции - аденокарцинома яичника.

В данном наблюдении комплексное применение эхографии и пункции позадиматочного пространства позволило точно установить местно-

распространенную опухоль, отсутствие регионарных метастазов, что позволило выбрать адекватную лечебную тактику.

В следующем клиническом наблюдении в дифференциальной диагностике рака яичника решающую роль играло цитологическое исследование смывов брюшной полости.

При обследовании больной И., 38 лет, на эхотомограммах визуализировалось увеличение в размере правый яичник (64×50×56 мм) структура яичника была неоднородна, уплотнена, эхогенность повышена. Регионарные лимфатические узлы не увеличены, позадидаточное пространство не определяется. Данная эхотомографическая картинка характерна как для хронического воспалительного процесса, так и для злокачественных опухолей яичников. В связи с этим больная была обследована по разработанной нами методике.

Противопоказания к применению пункции позадидаточного маточного пространства отсутствовали.

Во время пункции выпот в позадидаточном пространстве отсутствовал и поэтому через пункционную иглу в позадидаточное пространство введен 5 мл стерильный физиологический раствор, в полученном смыве обнаружены клетки, характерные для злокачественных опухолей яичников. Затем через эти же иглы введен 200 мл физиологический раствор для контрастной эхографии. Последняя позволила выявить одиночный увеличенный в размере забрюшинный метастатический пораженный лимфатический узел диаметром 36 мм.

На основании комплексного обследования у больной установлен диагноз - рак правого яичника (1С стадия), метастазы в забрюшинные лимфатические узлы (T1c N2 M0).

В приведенном наблюдении при отсутствии клинико-эхографических признаков рака яичников цитологическое исследование смыва брюшной полости позволило впервые выявить злокачественную опухоль яичника, а контрастная эхография - определить её метастазы.

Клиническое применение этой методики при опухоли яичников показало, что она способствует существенному увеличению объема получаемой диагностической информации по сравнению с традиционной чрескожной эхографией.

Так, при обследовании 69 больных, у которых на эхотомограммах изображение позадиматочного пространства отсутствовало (табл. 12), контрастирование позволило визуализировать его, в 79,0% наблюдений.

Таблица 12

Воспроизводимость на эхотомограммах позадиматочного пространства при традиционной и контрастной эхографии, % (n=69)

№	Критерии оценки	Методики	
		Традиционная чрескожная эхография	Эхоконтрастирование позадиматочного пространства
	Позадиматочное пространство		
	Визуализируется	-	54 (79,0)

	Не визуализируется	69 (100)	13 (21,0)
	Задняя поверхность матки		
	Визуализируется	45 (64,0)	63 (92,5)
	Не визуализируется	24 (36,0)	6 (7,5)
	Передняя поверхность прямой кишки		
	Визуализируется	25 (35,0)	59 (86,0)
	Не визуализируется	44 (64,0)	10 (14,0)
	Объемное образование в позадиматочном пространстве		
	определяется	7 (10,0)	27 (39,0)
	Не определяется	20 (28,4)	-
	Метастатические узлы в позадиматочном пространстве	-	7 (10,0)
	Получено со смыва брюшной полости	-	69 (100,0)

Идентификация и визуализация задней поверхности матки возросла с 64% до 92,5%, а передней поверхности прямой кишки - с 35,0% до 86,0%.

Особенно информативной была эта методика в визуализации объемных образований, локализованных в позадиматочном пространстве. При традиционной чрескожной эхотомографии опухолевая масса определялась только у 7 из 27 больных, а контрастная эхография позволила визуализировать её у всех 27 обследованных. Методика контрастной эхографии также способствовала впервые выявить метастазы рака яичников в позадиматочное пространство.

Другая важная особенность разработанной методики - это возможность получения снимков брюшной полости во всех наблюдениях. Последняя стала возможной благодаря контролируемому продвижению пункционной иглы с помощью чрескожной эхотомографии.

Методика комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства нами применена в процессе дистанционного наблюдения больных раком яичников. Техника её осуществления не отличается от вышеперечисленных методов, но продвижение пункционной иглы в опухолевую полость у больных, подвергнутых операции экстирпации матки и придатков, должно выполняться под контролем эхографии для избежания повреждения кишечника. Это обстоятельство связано с новыми анатомико-топографическими взаимоотношениями органов малого таза, возникающими после оперативных вмешательств.

Клинические аспекты методики комплексного применения эхографии и пункции анатомико-топографического пространства при опухолях яичников будут рассматриваться в последующих разделах диссертации.

3.2. МЕТОДИКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ПУНКЦИИ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА ЧЕРЕЗ ЗАДНЮЮ ЧАСТЬ СВОДА ВЛАГАЛИЩА ПОД КОНТРОЛЕМ ЭХОГРАФИИ

В последние годы отмечается возрастание удельного веса диагностических и лечебных пункций под контролем ультразвуковой, рентгеновской, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Однако, из-за анатомико-топографического расположения яичников при чрезкожной пункции возможно возникновение таких жизненно опасных осложнений, как повреждение тонкой и толстой кишок, мочевого пузыря, с последующим развитием гнойного перитонита, образование гематом. В связи с этим, в таких случаях отдается предпочтение пункции патологических образований через заднюю часть свода влагалища. В клинической практике такая пункция часто проводится вслепую, из-за чего не всегда возможно достижение желаемого эффекта, в частности, диагностическая пункция различных подозрительных на опухоль участков патологического образования, что обеспечивает высокую вероятность попадания в пунктат клеток злокачественных опухолей, контроль полного опорожнения кист яичников, введение лекарственных веществ в патологическое образование.

В разработанной нами методике эти недостатки слепой пункции патологических образований яичников устранены благодаря проведению пункции под контролем ультразвуковой томографии. Методика осуществляется в следующей последовательности. При отсутствии противопоказаний к пункции, к числу которых относятся нарушение свертываемости крови, острые воспалительные заболевания наружных половых органов, больную укладывают в гинекологическое кресло, проводят полипозиционную эхотомографию органов малого таза и патологического образования с антисептикой, а также и техника осуществления пункции такая же, как и при пункции позадиматочного пространства. Под контролем эхографии проводят пункцию патологического образования через задний

свод влагалища. Направление иглы, глубину её введения определяют по данным эхографии и осуществляют под контролем эхографии.

При проведении диагностической пункции надо добиваться получения пункта из различных участков опухоли. Необходимость такой тактики обусловлена тем, что в большинстве случаев рак яичников в кистах и кистомах при интактности их капсулы. И в таких случаях методом выбора морфологической верификации диагноза является цитологическое исследование пунктатов подозрительных на низидиу участков и содержимого патологических образований. Для этой цели целесообразно проведение аспирации в различных участках опухоли. Кроме того, при попадании в просвет пункционной иглы дутков кровоизлияния, распада опухоли, морфологическое исследование не обнаруживает опухолевых клеток, что может привести к ошибочным заключениям. Для лечебной пункции иглу выбирают более широкого диаметра /1-1,2 мм/, под контролем эхографии иглу устанавливают в нижней части кисты. Затем начинают отсасывать содержимое кисты.

При наличии многокамерной кисты не всегда удается полностью опорожнить ее содержимое. В таких случаях путем изменения направления и глубины введения пункционной иглы под контролем эхографии последовательно опорожняют отдельные кисты. Аналогичным образом поступают и при наличии перегородок в опорожняемой кисте.

По окончании исследования пункционную иглу извлекают, место укола обрабатывают 5% раствором йода или спиртом. При применении методики пункции опухолей яичников через заднюю часть свода влагалища под контролем эхографии у 44 больных никаких осложнений не наблюдалось, что и является основанием рекомендации её использования в широкой сети онкологических и гинекологических учреждений.

Пункцию опухолей яичников можно осуществлять и через кожу (нами имелось 16 наблюдений). В таких случаях необходимо убедиться в отсутствии петель кишечника в трассе продвижения пункционной иглы. При опухолях яичников зачастую из-за опухолевой инфильтрации сальника принимается за петли кишечника. Дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить кишечник от сальника, является наличие перистальтического движения кишечника, который отсутствует в сальнике.

Техника осуществления чрескожной пункции патологических образований брюшной полости под контролем ультразвука подробно описана в литературе [10,13,24,34] и поэтому мы сочли целесообразным не останавливаться на этом вопросе.

Отметим, что пункцию патологических образований яичников целесообразно одновременно проводить с пункцией позадидиматочного пространства, морфологическое исследование содержимого которого может дать дополнительную информацию о патологическом процессе.

3.3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭХОГРАФИИ И ПУНКЦИИ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА

На основе анализа полученных данных отметим, что эхография и пункция позадидиматочного пространства должна быть составной частью комплекса обследования больных с подозрением на опухоль яичников.

Для дифференциальной диагностики опухолей яичников нами разработан следующий алгоритм комплексного применения различных методов.

Обследование больной женщины целесообразно начинать с изучения жалоб, анамнеза болезни и жизни, затем проводится общий осмотр пациентки, пальпация, перкуссия, аускультация. После этого больную

укладывают на гинекологическое кресло и осуществляют гинекологический осмотр, пальпацию методом двух рук, визуальную оценку наружных половых органов, взятие мазка из наружных половых органов.

После клинического и гинекологического обследования проводится чрезкожная эхотомография органов малого таза. В случае недостаточной информативности - чрезвлагалищная и эндоректальная эхография органов малого таза. По результатам чрезкожной, чрезвлагалищной и эндоректальной эхографии возможно установить диагноз опухоли яичников, обнаружение асцитической жидкости в брюшной полости, а также у части больных не удается подтвердить или исключить диагноз новообразования яичников. Все эти случаи требуют проведения пункции позадиматочного пространства для морфологической верификации диагноза. Поэтому на следующем этапе целесообразно проведение пункции позадиматочного пространства, а если имеется опухоль - то и пункцию опухоли под контролем ультразвука с последующим морфологическим исследованием асцита, смыва брюшной полости и пунктата опухоли.

При недостаточной информативности применяемых методов целесообразно осуществление контрастной эхографии с введением жидкости в брюшную полость. Контрастная эхография с введением жидкости в брюшную полость позволяет решить ряд диагностических задач, в первую очередь вопрос дифференциальной диагностики опухолей яичников от новообразований матки, прямой кишки и внеорганных анатомических структур малого таза.

Такое исследование позволяет уточнить диагноз заболевания, оценить распространенность патологического процесса, а у некоторых больных определить показания к применению других методов исследования.

Отметим, что предложенный диагностический комплекс позволил нам правильно определить характер и распространенность опухолей яичников и других органов малого таза у 156 из 160 обследованных.

Важной проблемой современной клинической онкологии является раннее выявление рецидивов и метастазов злокачественных опухолей наружных и внутренних локализаций.

Для распознавания рецидивов и метастазов злокачественных опухолей яичников, а также для определения прогрессирования доброкачественных новообразований этой локализации нами разработан диагностический алгоритм, предусматривающий обязательное применение эхографии и пункции позадиматочного пространства.

В различные сроки наблюдения на первом этапе целесообразно изучение жалоб больных, анамнестических сведений, осуществление клинического и гинекологического осмотра.

Затем проводится трехосная эхография малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, а по показаниям - трансвагинальная и эндоректальная эхография. С помощью этого диагностического комплекса возможно выявление рецидивов и метастазов опухолей яичников.

Однако, у оперированных по поводу опухолей яичников больных методики не всегда позволяют визуализировать рецидивы и метастазы, а у части больных бывают затруднения в интерпретации полученной эхографической информации из-за наступления новых топографо-анатомических взаимоотношений после операции и спаек. У этой категории больных целесообразно проведение контрастной эхографии с введением жидкости в брюшную полость путем пункции задней части свода влагалища по разработанной нами методике.

Во время исследования получение выпота или смывов брюшной полости для цитологического исследования. При обнаружении рецидива или метастаза, определяется их чрезкожная или чрезвлагалищная пункция под контролем ультразвука.

Заключительный этап комплексного обследования предусматривает морфологическое исследование пункта опухоли / рецидива или метастаза, выпота и смывов брюшной полости.

Предложенный диагностический алгоритм в наших наблюдениях позволил своевременно выявить рецидивы или метастазы рака яичников у 13 из 14 больных. Это дает основание рекомендовать более широкое применение разработанного диагностического алгоритма в онкологической практике.

Резюме. Разработана методика комплексного применения эхографии и пункции позаднебрюшного пространства, способствующая получению одновременной информации о топографии, структуре и морфологической разновидности опухолей яичников.

В практику здравоохранения внедрена методика контрастной эхографии путем введения жидкости в брюшную полость, позволяющая дифференцировать опухоли яичников от новообразований матки, прямой кишки и внебрюшных анатомических структур малого таза.

Предложена методика диагностической и лечебной пункции опухолей через заднюю часть свода влагалища под контролем эхографии, включающая повреждение кишечника пункционной иглой, а также повышающая эффективность метода.

Разработаны диагностические алгоритмы распознавания опухолей яичников, способствующие улучшению дифференциальной диагностики

опухолей яичников, а также своевременное выявление рецидивов и метастазов рака яичников у диспансерной группы больных.

ГЛАВА 4. ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭХОГРАФИИ И ПУНКЦИИ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Ретроспективно изучена эффективность комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства в дифференциальной диагностике рака яичников и в выявлении его рецидивов и метастазов в процессе диспансерного наблюдения. Результаты проведенных в этом направлении научных исследований легли в основу этой главы диссертации.

4.1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭХОГРАФИИ И ПУНКЦИИ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

Для оценки эффективности разработанной методики в отдельности изучена информативность чреспокожной, трансвагинальной и эндоректальной эхографии, а также морфологического исследования пунктата и смывов брюшной полости (табл. 13).

Как видно из представленных данных диагностическая точность традиционной чреспокожной эхографии при раке яичников составила 81,2%, трансвагинальной эхографии - 82,4%, эндоректальной эхографии - 85,6%. В то же время, при применении разработанной нами методики контрастной эхографии с введением жидкости в позадиматочное пространство путем пункции через заднюю часть свода влагалища точность методики составила $94,5 \pm 3,1\%$ ($P < 0,05$).

Ретроспективный анализ показал, что повышение точности диагностики при применении данной методики связано с улучшением идентификации позадиматочного пространства, отдельных органов и внеорганных анатомических структур позадиматочного пространства, а

также улучшением визуализации первичной опухоли и её метастазов регионарные и забрюшинные лимфатические узлы.

Таблица 13

№	Методики исследования	Опухоль яичников		Опухоль малото таза	
		Злокачественная п=84	Доброкачественная п=55	Злокачественная п=13	Доброкачественная п=8
	Чрескожная эхография	84/82,1	55/87,2	13/84,6	8/75,0
	Чресвлагалищная эхография	36/91,6	14/85,7	7/71,4	5/60,0
	Эндоректальная эхография	22/81,6	10/80,0	2/100,0	-
	Контрастная эхография с введением жидкости в позадиматочное пространство	55/94,5	17/94,1	8/87,5	3/100,0
	Цитолгическое исследование :				

выпота полости	брюшной	29/86,2	24/100,0	2/50,0	3/100,0
Смыва полости	брюшной	55/45,4	22/100,0	6/83,3	4/100,0
Пунктата	опухоли	28/73,6	14/100,0	2/100,0	2/100,0
Комплексное исследование		84/100,0	55/100,0	13/100,0	8/100,0

В числителе – количество больных, в знаменателе - точность

Данное положение иллюстрируется следующим клиническим наблюдением.

Больная Ф., 48 лет, поступила с жалобами на боли внизу живота и патологическое выделение из половых путей. При традиционной чрескожной эхографии выявлена опухолевая масса в проекции правого яичника, имеющая округлую форму, неоднородную внутреннюю структуру (рис.10). Размер образования 58x54x52 мм, контуры четкие. Матка не увеличена, узлообразования в ней отсутствуют. Левый яичник размером 42x36x37 мм, форма его обычная, структура гомогенная, однородная, узлообразования отсутствуют, контуры ровные и четкие. В позадиматочном пространстве, свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена. По данным эхографии, патологическое образование не представляет собой злокачественного характера. Для уточнения характера патологического процесса и его локализации больная была обследована по разработанной нами методике.

После введения иглы в позадиматочное пространство было получено 4 мл. выпота брюшной полости, при морфологическом исследовании которого

клетки злокачественных опухолей не были обнаружены. Через пункционную иглу под контролем эхографии в брюшную полость была введена 200 мл стерильная жидкость, после которой на эхотомограммах хорошо визуализировалось позадматочное пространство и 2 увеличенных лимфатических узла диаметром 13 и 15 мм. В других органах брюшной полости и забрюшинного пространства патологические изменения не были выявлены. Учитывая наличие увеличенных метастатических узлов, была проведена пункция одного из них той иглой, а затем жидкость из брюшной полости отсасывалась. При морфологическом исследовании установлены метастазы аденокарциномы яичников в лимфатические узлы. Данные ультразвукового исследования полностью подтвердились во время операции. При гинекологической операции выявлена аденокарцинома правого яичника с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Данные ультразвукового исследования полностью подтвердились во время операции. При гинекологическом исследовании макропрепарата опухоли у больной была установлена цистоаденокарцинома яичников.



Рис. 10. Эхотомограмма опухоли правого яичника Ф., 48 лет, клинический диагноз - рак правого яичника.

В приведенном наблюдении контрастная эхография с введением жидкости в брюшную полость позволила выявить метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, что служило основанием для подозрения поражения яичников злокачественной опухолью. Визуализация позадиматочного пространства позволила точно установить органную принадлежность опухоли и её распространенность.

Следует отметить, что в данной методике отсутствие заполнения позадиматочного пространства при наличии объемного патологического образования в проекции яичников также является важным диагностическим признаком, так как оно может быть обусловлено распространением опухоли в позадиматочное пространство. В наших наблюдениях такая эхографическая

картина наблюдалась у 12 из 26 больных и во всех случаях она была обусловлена прорастанием опухоли в позадидаточное пространство.

Важным преимуществом методики комплексного применения эхографии и пункции позадидаточного пространства является возможность выявления метастазов рака яичников в регионарные и забрюшинные лимфатические узлы. Для иллюстрации этого положения приводим результаты комплексного обследования больной Я., 39 лет, клинический диагноз - рак яичников, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы.

При традиционной чрескожной эхотомографии установлено увеличение размеров обеих яичников, структура их неоднородна, капсула прослеживается на всем протяжении. Однако поверхность левого яичника бугристая, неровная. Позадидаточное пространство не визуализируется, метастазы в регионарных лимфатических узлах и в других органах брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлены. Бугристость поверхности левого яичника диктовала необходимость исключения опухолевого поражения органа. Поэтому больная была обследована по разработанной нами методике. При пункции позадидаточного пространства выпот в брюшной полости не был обнаружен, а в смыве были выявлены клетки, характерные для злокачественных опухолей яичников. После введения в брюшную полость 100,0 мл стерильной жидкости визуализировались увеличенные регионарные лимфатические подвздошные узлы, что подтвердилось и во время нижней радионуклидной лимфографии.

Под контролем эхографии больной проведена чрескожная пункция увеличенного лимфатического узла. При морфологическом исследовании пункта та опухоли установлена метастаза аденокарциномы яичников.

Таким образом, улучшение органной принадлежности и определение распространенности новообразований яичников, малого таза по разработанной методике комплексного применения эхографии и пункции

позадиматочного пространства происходит за счет повышения чувствительности визуализации патологических структур этой области благодаря введению стерильной жидкости.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что при злокачественных опухолях яичников в данной методике основными моментами повышения эффективности дифференциальной диагностики были:

- при наличии рака в неувеличенном яичнике (2 больные) в смыве брюшной полости были обнаружены клетки злокачественных новообразований;

- при эхографической картине первичной опухоли яичников, соответствующей доброкачественному новообразованию, в смыве брюшной полости были выявлены клетки, характерные для злокачественных опухолей (3 больные). У этих больных на эхотомограммах метастазы в лимфатических узлах также отсутствовали, а во время лапаротомии были обнаружены точечные метастазы в брюшину;

- при раке в неувеличенном яичнике /1 больная/ и эхотомографической картине соответствующей доброкачественной опухоли /1 больная/ после контрастирования были видимы метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, что дало основание предположить о злокачественном патологическом процессе.

Таким образом, эффективность дифференциальной диагностики опухолей яичников повысилась за счет интегральной оценки эхографической информации и результатов морфологического исследования выпота и смывов брюшной полости.

В наших наблюдениях диагностическая точность чрескожной эхографии при доброкачественных опухолях яичников составила 97,2%, при

злокачественных опухолях яичников - 80,0%. Разработанная нами методика комплексного применения эхографии и пункции забрюшинного пространства позволила правильно установить диагноз доброкачественных опухолей яичников у 16 (94,1%) из 17 больных. Такая высокая точность была обусловлена за счет выявления прорастания опухоли в окружающие ткани и органы, метастатического поражения регионарных и забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного поражения, а также установления отсутствия клеток злокачественных опухолей в выпоте и смыве брюшной полости.

Данное положение может иллюстрироваться следующим клиническим наблюдением. При чрескожной эхотомографии у больной Д, 43 лет, в проекции правого яичника визуализировалась опухолевая масса размерами 64x60x62 мм, имеющая овальную форму, гипоэхогенную структуру, четкие контуры. В верхнем полюсе опухоли её границы были размытые, что дало основание применять разработанную методику. При цитологическом исследовании смыва брюшной полости клетки злокачественных опухолей яичников не были обнаружены. После контрастирования брюшной полости 200,0 мл жидкости метастазы в позадиматочном пространстве, регионарных и забрюшинных лимфатических узлах не были выявлены, признаки прорастания опухоли правого яичника в окружающие ткани и органы малого таза не были обнаружены. Все это дало основание думать, что опухоль имеет доброкачественную природу. Больная была оперирована, при интраоперационном исследовании данные ультразвукового исследования полностью подтвердились. При гистологическом исследовании макропрепарата опухоли была установлена фиброма правого яичника.

Разработанная методика комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства является эффективной и в дифференциальной диагностике всех новообразований малого таза от опухолей яичников. В наших наблюдениях позволила точно установить

локализацию злокачественных опухолей малого таза у 8 (87,5%) из 13 больных, при доброкачественных опухолях у 7 из 8 больных, к которым она была применена.

Анализируя результаты применения данной методики у больных доброкачественными и злокачественными опухолями яичников, отметим, что её применение должно быть осуществлено с учетом результатов комплексного ультразвукового исследования. Известно, что появление клеток злокачественных опухолей яичников в асците, выпоте и смыве брюшной полости характерно для инвазивных стадий патологического процесса. Поэтому отсутствие клеток злокачественных опухолей в смыве и выпоте брюшной полости, а также в равной степени отсутствие и метастатического поражения лимфатических узлов еще не подтверждают отсутствие злокачественного опухолевого процесса. В связи с этим, при опухолях яичников, особенно при жидкость содержащих её формах, при наличии признаков малигнизации патологического процесса морфологическую верификацию диагноза целесообразно осуществлять путем пункции новообразования. Для иллюстрации этого положения приводим следующее клиническое наблюдение. Больная М., 38 лет, поступила в клинику по поводу опухоли правого яичника. На эхотомограммах в проекции правого яичника определяется полостное образование размерами 85x78x88 мм, капсула её прослеживается на всем протяжении, местами она утолщена и уплотнена. Имеются множественные перегородки, в которых также определяются участки патологического утолщения. Позадиматочное пространство визуализировалось, местами в ретроперитонеальных лимфатических узлах изменений не выявлено. В заднем своде забрюшинного пространства при эхографии выявлены кисты яичника без признаков малигнизации патологического процесса. Поэтому больная была подвергнута пункции кисты по вышеописанной нами методике. После пункции выпот в исследованной полости не обнаруживалось, в смыве клеток злокачественного

характера не найдено, и при контрастной эхографии с введением 300,0 мл жидкости на эхотомограммах четко визуализировалось позадидаточное пространство. Признаки прорастания опухоли в окружающие ткани и органы брюшной полости не выявлены, регионарные и забрюшинные лимфатические узлы не были увеличены. Больной проведена пункция кисты через заднюю часть свода влагалища по вышеописанной технике. При морфологическом исследовании содержимого установлена сосковая киста правого яичника.

В данном наблюдении применение пункции кисты с последующим морфологическим исследованием её содержимого позволило правильно установить характер патологического процесса, а данные, полученные при комплексном применении эхографии и пункции позадидаточного пространства служили для определения показания к использованию пункции кисты под контролем эхографии.

Ретроспективный анализ полученных данных показал, что частота встречаемости клеток злокачественных опухолей в выпоте и смыве брюшной полости зависит от стадии рака яичников: при отсутствии асцита (1 стадия) клетки злокачественных опухолей не обнаруживались.

На основании полученных данных можно прийти к выводу о том, что методика комплексного применения эхографии и пункции позадидаточного пространства с последующим морфологическим исследованием выпота и смыва брюшной полости позволила точно установить наличие рецидива рака яичников, а при инвазивных формах патологического процесса предопределила своевременность удаления опухоли под контролем эхографии.

4.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭХОГРАФИИ И ПУНКЦИИ ПОЗАДИДАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА

В ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Методика комплексного применения эхографии и пункции позадиоматочного пространства была использована нами в процессе диспансерного наблюдения 44 больных злокачественными новообразованиями яичников и 24 - доброкачественными новообразованиями яичников. Так, при традиционной чрезкожной эхографии рецидивы рака яичников были обнаружены у 1 из 3 больных, при контрастной эхографии с введением жидкости в брюшную полость - у 2 из них. Следует указать на высокую информативность метода в выявлении метастазов рака яичников в процессе диспансерного наблюдения. При традиционной чрезкожной эхографии метастазы рака яичников были обнаружены у 6 больных, а при применении разработанной методики - у 4 больных. У остальных 2 больных метастатические опухоли на эхограммах не визуализировались, но при морфологическом исследовании выпота и смыва брюшной полости были найдены клетки злокачественных опухолей, обусловленные множественными мелкими (2-3 мм) метастатическими поражениями брюшины, сальника и брыжейки кишечника

Для иллюстрации возможной данной методики приводим следующее клиническое наблюдение. Больная С., 47 лет, была подвергнута комплексному лечению по поводу рака яичников (Т3 N0 M0) в течение 2 лет под диспансерным наблюдением. При очередном использовании ультразвуковом исследовании применение чрезкожной эхотомографии наличие рецидивной опухоли не выявило. Больная обследована по разработанной нами методике. После пункции брюшной полости через заднюю часть свода влагалища введена 300,0 мл стерильная жидкость. При полипозиционной эхотомографии в проекции матка визуализировались опухолевые массы размерами 34x35x40 мм.

При морфологическом исследовании пункта опухоли была установлена аденокарцинома яичников.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что методика комплексного применения эхографии и пункции позадиимточного пространства является одним из методов выбора при невозможности полной визуализации малого таза с помощью чрезкожной эхографии.

Наши исследования показали, что аналогичная тактика является оправданной и для выявления метастазов рака яичников в регионарные забрюшинные лимфатические узлы и диспансерной группы больных. Приводим следующее клиническое наблюдение, которое показывает правильность данной позиции. При традиционной чрезкожной эхографии у больной В., 47 лет, оперированной по поводу рака яичников (Т3 No Mo) 11 мес тому назад, полностью визуализировать органы малого таза и забрюшинного пространства не удалось.

Больная обследована по разработанной нами методике. При цитологическом исследовании высота брюшной полости были обнаружены клетки злокачественных опухолей. После введения в брюшную полость 250 мл стерильной жидкости на эхотомограммах визуализировались увеличенные забрюшинные лимфатические узлы. При нижней радионуклидной лимфографии данные контрастной эхографии о метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов полностью подтвердились - обнаружен блок на их уровне. В дальнейшем у больной произошла генерализация патологического процесса и через 14 месяцев после операции были выявлены метастазы рака яичников в печень.

Таким образом, методика комплексного применения эхографии с пункцией позадиимточного пространства позволяет улучшить как методику выбора и выявления кистозных и метастатических поражений у

диспансерной группы больных при недостаточной информативности традиционной чрескожной эхографии.

Применение этой методики у 10 больных интактной кистой показало, что она в таких случаях заметного преимущества по сравнению с традиционной чрескожной эхографией не имеет. Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение. При динамическом наблюдении больную Ю., 38 лет, в течение 1,5 года отмечалось увеличение диаметра кисты левого яичника с 76 мм до 95 мм. В выноте и смыве брюшной полости клеток злокачественных опухолей не были обнаружены. Из-за прогрессирования патологического процесса больная была оперирована. При гистологическом исследовании макропрепарата установлена киста левого яичника.

В наших наблюдениях прогрессирование патологического процесса было отмечено у 7 из 10 больных, а опорожнение кисты - у 3 из 14 обследованных. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости обязательного включения эхографии для диспансерного наблюдения больных с кистами и кистомами яичников.

На основе анализа полученных данных мы считаем, что основными показателями к применению методики комплексной эхографии и пункции позадидаточного пространства могут быть:

- дифференциальная диагностика опухолей яичников от новообразований матки, прямой кишки, внеорганных опухолей;
- определение прорастания рака яичников, матки и прямой кишки в позадидаточное пространство;
- определение прорастания внеорганных новообразований малого таза в позадидаточное пространство, матку, прямую кишку;

- выявление клинически не проявленных метастазов в позадиматочном пространстве;
- выявление рецидивов и метастазов рака яичников в процессе диспансерного наблюдения.

Разработанный диагностический комплекс позволил правильно определить характер и распространенность опухолей яичников и других органов малого таза у 156 из 160 обследованных.

Изложенное позволяет считать, что методика комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства должна быть широко использована в амбулаторно-поликлинических условиях для современной диагностики рака яичников, его рецидивов и метастазов.

Резюме. Изучена эффективность методики комплексного применения эхографии и пункции позадиматочного пространства при раке яичников. Определены показания к её применению. Установлено, что она позволяет проводить дифференциальную диагностику рака яичников от других образований малого таза. Возможности методики ограничены в определении характера патологического процесса при неинвазивной стадии рака яичников.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика эхографии малого таза и брюшной полости с введением жидкости путем пункции позадиматочного пространства способствует дифференциации опухолей яичников от новообразований матки, прямой кишки и внеорганных анатомических структур забрюшинного пространства.

2. Предложенная методика пункции опухолей яичников через заднюю часть свода влагалища под контролем эхографии обеспечивает безопасность и высокую эффективность морфологической верификации и лечения новообразований яичников.

3. Ультразвуковое исследование диспансерной группы больных по поводу рака яичников, предусматривающей применение контрастной эхографии с введением жидкости в брюшную полость, а затем пункции задней части свода влагалища, позволяет своевременно выявить рецидивы и метастазы опухолей яичников в регионарные и забрюшинные лимфатические узлы.

4. Установлено, что комплексное применение эхографии и пункции позадиматочного пространства с введением жидкости в брюшную полость позволяет правильно установить диагноз злокачественных новообразований яичников в $94,5\% \pm 3,1\%$, а доброкачественных опухолей - в $94,1\% \pm 3,2\%$ наблюдений.

5. В системе комплексного обследования больных с подозрением на опухоль яичников при недостаточной информативности чрескожной эхографии целесообразно проведение контрастной эхографии с введением жидкости в брюшную полость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биомаркеры при новообразованиях яичников: возможности, ограничения и перспективы применения у женщин репродуктивного возраста / С. В.

- Павлович, М. В. Юрова, А. Г. Мелкумян [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – Т. 11. – С. 65-73.
2. Диагностика серозного рака яичников высокой степени злокачественности Ia – Ic стадии по липидному профилю сыворотки крови / М. В. Юрова, В. Франкевич, С. Павлович [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 335-340.
3. Дифференциация серозных новообразований яичников на основании масспектрометрического анализа липидного профиля сыворотки крови: пилотное исследование / М. В. Юрова, В. В. Чаговец, В. Е. Франкевич [и др.]. – 2021. – Т. 9. – С. 107-119.
4. Значение изменений липидома при новообразованиях яичников. Обзор литературы / М. В. Юрова, С. В. Павлович, Г. Н. Хабас [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – Т. 8. – С. 39- 48.
5. Использование транскриптомных баз данных для анализа патогенетических факторов эндометриоза / М. Ю. Бобров, И. С. Балашов, Е. С. Филиппова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 4. – С. 34-44.
6. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – 2020. – С. 239.
7. Клинические рекомендации. Пограничные опухоли яичников. Ассоциация онкологов России, общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2020.
8. Метаболомная подпись свободных муцинов при онкологических заболеваниях: СА125 и рак яичников высокой степени злокачественности / В. В. Чаговец, В. Г. Васильев, М. В. Юрова [и др.] // *ВЕСТНИК РГМУ*. – 2021. – Т. 6. – С. 10-16.
9. Назаренко Т. А. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема / Т. А. Назаренко. – 2020. – Т. 9. – С. 60-65.
10. Новая методология быстрого мониторинга аутентичности и определения содержания фармацевтических субстанций в антибиотиках без

использования стандартных образцов / А. С. Прокопьев, В. А. Ивлев, В. Г. Васильев [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2017. – Т. 62. – № (7-8). – С. 48-55.

11. Особенности профиля стероидных гормонов крови пациентов репродуктивного возраста с распространенным эндометриозом / С. В. Павлович, М. В. Юрова, В. В. Чаговец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 3. – С. 90-100.

12. Оценка результатов комбинированного лечения пациентов с диссеминированным раком яичников / М. В. Юрова, Г. Н. Хабас, С. В. Павлович [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 2. 225 – С. 171-178.

13. Оценка экспрессии микроРНК в очагах ретроцервикального эндометриоза / М. Ю. Бобров, И. С. Балашов, Е. С. Филиппова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – Т. 6. – С. 55-61.

14. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников / И. Ю. Давыдова, Л. А. Ашрафян, А. И. Карселадзе [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2020. – Т. 3s2. – № том 10. – С. 210-220.

15. 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.

16. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины: [клинические рекомендации: утверждены Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» «22» ноября 2019г.: по состоянию на 2020г.]. – 2020.

17. Серомуцинозные опухоли яичников и эндометриоз у женщин репродуктивного возраста / М. В. Шамаракова, Л. В. Адамян, А. В. Асатурова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – Т. 7. – С. 84-91.

18. Экзосомальные длинные некодирующие РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при раке / О. А. Бейлерли, И. Ф. Гареев, В. Н. Павлов [и др.]. – 2019. – Т. 9. – № 4. – С. 297-304.
19. Экспрессия экзосомальных микроРНК при раке яичников высокой степени злокачественности и эндометриоидных кистах яичников / М. В. Юрова, Ч. М. Эльдаров, М. Ю. Бобров [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – Т. 3. – С. 68-79.
20. A comprehensive classification system for lipids / E. Fahy, S. Subramaniam, H. A. Brown [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2005. – Vol. 46. – P. 839-861.
21. A critical appraisal of the circulating levels of differentially expressed microRNA in endometriosis / A. Leonova, V. E. Turpin, S. K. Agarwal [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2021. – Vol. 105. – № July. – P. 1075-1085.
22. A mini-review regarding the carcinogenesis and morphology of serous tumors of the ovary, fallopian tube and peritoneum / T.-A. Georgescu, R. Bohiltea, O. Munteanu [et al.] // *J Mind Med Sci*. – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. 44-52.
23. A Novel Two-Lipid Signature Is a Strong and Independent Prognostic Factor in Ovarian Cancer / L. Salminen, E. I. Braicu, M. Lääperi [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 1764. – P. 1-12.
24. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms / P. Harter, J. Sehouli, D. Lorusso [et al.]. – 2019.
25. A survival analysis comparing women with ovarian low-grade serous carcinoma to those with high-grade histology / M. Chen, Y. Jin, Y. Bi [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. – 2014. – Vol. 7. – P. 1891-1899.
26. Accumulated metabolites of hydroxybutyric acid serve as diagnostic and prognostic biomarkers of ovarian high-grade serous carcinomas / M. Hilvo, I. De Santiago, P. Gopalacharyulu [et al.] // *Cancer Research*. – 2016. – Vol. 76. – № 4. – P. 796-804.
27. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary / G. Acs // *Am J Clin Pathol*. – 2005. – Vol. 123. – № Suppl. – P. S13-S57.

28. Advances in Lipidomics for Cancer Biomarkers Discovery / F. Perrotti, C. Rosa, I. Cicalini [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17. – № 1992. – P. 1-26.
29. Alteration of Myeloid-Derived Suppressor Cells , Chronic Inflammatory Cytokines , and Exosomal miRNA Contribute to the Peritoneal Immune Disorder of Patients With Endometriosis / Y. Chen, K. Wang, Y. Xu [et al.] // *Reprod Sci.* – 2018. – Vol. 26. – № 8. – P. 1130-1138.
30. An experimental strategy unveiling exosomal microRNAs 486-5p , 181a-5p and 30d-5p from hypoxic tumour cells as circulating indicators of high-risk rectal cancer / T. Bjørnestrø, K. Røe, S. Meltzer, N. Sivarajah // *Journal of Extracellular Vesicles.* – 2019. – Vol. 8. – № 1.
31. Analysis of menstrual effluent: Diagnostic potential for endometriosis / L. A. Warren, A. Shih, S. M. Renteira [et al.] // *Molecular Medicine.* – 2018. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-12.
32. Analysis of the Human Adult Urinary Metabolome Variations with Age, Body Mass Index, and Gender by Implementing a Comprehensive Workflow for Univariate and OPLS Statistical Analyses / E. A. Thevenot, A. Roux, Y. Xu [et al.] // *J Proteome Res.* – 2015. – Vol. 14. – № 8. – P. 3322-3335.
33. Ashraf M. A. Outcome of fertility-preserving surgery for ovarian malignancy in young women Case Report / M. A. Ashraf, P. Dasari. – 2018. – P. 51-54.
34. Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline / V. D. Vanderpuye, J. R. V Clemenceau, S. Temin [et al.] // *JCO Global Oncol.* – 2021. – Vol. 7. – P. 1032-1066.
35. Assessment of published models and prognostic variables in epithelial ovarian cancer at Mayo Clinic / A. E. W. Hendrickson, K. M. Hawthorne, E. L. Goode [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2015. – Vol. 137. – № 1. – P. 77-85.
36. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review / A. L. Shafrir, L. V Farland, D. K. Shah, H. R. Harris // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2018. – № July. – P. 1-15.

37. Biochemical Markers of Ascitic Fluid to Differentiate Ovarian Cancer from Liver Cirrhosis Patients / M. K. Pasha, B. R. Kumar, R. Macherla [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2020. – Vol. 14. – № 6. – P. BC01-BC04.
38. Biochimica et Biophysica Acta Common cases of improper lipid annotation using highresolution tandem mass spectrometry data and corresponding limitations in biological interpretation / J. P. Koelmel, C. Z. Ulmer, C. M. Jones [et al.] // *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2017. – 227 P. 4-8.
39. Bjorkman S. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates / S. Bjorkman, H. S. Taylor // *MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates*. – 2019. – Vol. 100. – *MicroRNAs Endometr. Biol. Funct. Emerg. Biomark. candidates*. – № 5. – P. 1135-1146.
40. “Blood on the Tracks” from corpora lutea to endometriomas / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Vigano [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2009. – Vol. 116. – № 3. – P. 366-371.
41. Borderline tumors of the ovary – a systematic review [German] / A. Du Bois, N. Ewald-Riegler, O. du Bois, P. Harter // *eburtsh Frauenheilk.* – 2009. – Vol. 69. – P. 807-833.
42. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation – Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group / K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 21. – P. 2654- 2663.
43. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer / M. S. Anglesio, N. Papadopoulos, A. Ayhan [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 376. – № 19. – P. 1835-1848.
44. Cancer biomarkers and mass spectrometry-based analyses of phospholipids in body fluids / K. Jelonek, M. Ros, M. Pietrowska, P. Widlak // *Clinical Lipidology*. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. 137- 150.
45. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma // *Nature*. – 2011. – Vol. 474. – № 7353. – P. 609-615.

46. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013 / A. Noone, K. A. Cronin, S. F. Altekruse [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2017. – Vol. 26. – № 4. – P. 632-641.
47. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum / J. S. Berek, S. T. Kehoe, L. Kumar, M. Friedlander // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2018. – Vol. 143. – P. 59-78.
48. Ceramide and sphingosine-1-phosphate in cancer, two faces of the sphinx / M. P. Espartero, A. A. Shamseddine, M. M. Adada [et al.] // *Transl Cancer Res.* – 2015. – Vol. 4. – № 5. – P. 484-499.
49. Chemoresistance in ovarian cancer linked to expression of microRNAs / P. J. Frederick, H. N. Green, J. S. Huang [et al.]. – 2013.
50. Chemotherapy Response Score : Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma / S. Böhm, A. Faruqi, I. Said [et al.]. – 2015. – Vol. 33. – № 22.
51. Circulating MicroRNA miR-323-3p as a Biomarker of Ectopic Pregnancy METHODS : 228 RESULTS : / Z. Zhao, Q. Zhao, J. Warrick [et al.]. – 2012. – Vol. 905.
52. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis // *Acta Obstet Gynec Scand.* – 1971. – Vol. 50. – P. 1-7.
53. Clear Cell and Endometrioid Carcinomas: are their differences attributable to distinct cells of origin? / D. R. Cochrane, K. M. Tessier-Cloutier, B., Lawrence, T. Nazeran [et al.] // *J Pathol.* – 2017. – Vol. 243. – № 1. – P. 26-36.
54. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis / P. H. Sugarbaker ed. . – 1996.
55. Clinical significance of microRNA-200 and let-7 families expression assessment in patients with ovarian cancer / S. Ferneza, M. Fetsych, R. Shuliak [et al.]. – 2021. – P. 1-17.

56. Clinical utility of circulating non-coding RNAs — an update / S. Anfossi, A. Babayan, K. Pantel, G. A. Calin // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 15. – № 9. – P. 541-563.
57. Clinicopathological and prognostic implications of the miR-200 family in patients with epithelial ovarian cancer / Q. Cao, K. Lu, S. Dai [et al.]. – 2014. – Vol. 7. – № 5. – P. 2392-2401.
58. Combined CCNE1 high-level amplification and overexpression is associated with unfavourable outcome in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma / A. M. Chan, E. Enwere, J. B. McIntyre [et al.] // *J Pathol Clin Res*. – 2020. – Vol. 6. – P. 252-262.
59. Combined Mass Spectrometry Imaging and Top-down Microproteomics Reveals Evidence of a Hidden Proteome in Ovarian Cancer / V. Delcourt, J. Franck, E. Leblanc [et al.] // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 21. – P. 55-64.
60. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian cancer in patients with an adnexal mass / R. R. Urban, T. C. Pappas, R. G. Bullock [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2018. – Vol. 150. – № 2. – P. 318-323.
61. Comparison of CA 125 alone and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in patients with adnexal mass: A multicenter study / H. Choi, Y. Lee, I. Sohn [et al.] // *Current Problems in Cancer*. – 2019. – Vol. 20. – № 40. – P. 1-9.
62. Comparison of Peritoneal Carcinomatosis Scoring Methods in Predicting Resectability and Prognosis in Gynecologic Malignancies / M. T. Climent, A. Serra, J. Gilabert-Estellés [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 12. – P. 2553.
63. Comparison of the effectiveness of variable selection method for creating a diagnostic panel of biomarkers for mass spectrometric lipidome analysis / A. O. Tokareva, V. V. Chagovets, A. S. Kononikhin [et al.] // *Journal of Mass Spectrometry*. – 2021. – Vol. 56. – № 3. – P. 1-5.
64. Composition and concentration of serum fatty acids of phospholipids depend on tumour location and disease progression in colorectal patients / B. Jolanta, B.

- Joanna, H. Z. Diana, S. Krystyna // Journal of Medical Biochemistry. – 2018. – Vol. 37. – № 1. – P. 39-45. 229
65. Connor M. J. O. Review Targeting the DNA Damage Response in Cancer / M. J. O. Connor // Molecular Cell. – 2015. – Vol. 60. – № 4. – P. 547-560.
66. Correlation of ultrasound features and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm score for different histopathological subtypes of benign adnexal masses / C. A. Ionescu, A. Matei, D. Navolan [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97. – № 31. – P. e11762.
67. Cross-Laboratory Standardization of Preclinical Lipidomics Using Differential Mobility Spectrometry and Multiple Reaction Monitoring / M. Ghorasaini, Y. Mohammed, J. Adamski [et al.] // Analytical Chemistry. – 2021. – Vol. 93. – № 49. – P. 16369-16378.
68. Cuello M. A. The impact on high-grade serous ovarian cancer of obesity and lipid metabolism-related gene expression patterns : the underestimated driving force affecting prognosis / M. A. Cuello, S. Kato, F. Liberona. – 2018. – Vol. 22. – № 3. – P. 1805-1815.
69. Cullen B. R. Derivation and function of small interfering RNAs and microRNAs / B. R. Cullen // Virus Research. – 2004. – Vol. 102. – № 1. – P. 3-9.
70. Demir A. The Relationship Between the Prognostic Nutritional Index and Overall Survival in Elderly Patients with Epithelial Ovarian Cancer / A. Demir // Eurasian Journal of Medical Investigation. – 2020. – Vol. 4. – № 2. – P. 269-273.
71. Detection of epithelial ovarian cancer using ¹H-NMR-based metabonomics / K. Odunsi, R. M. Wollman, C. B. Ambrosone [et al.]. – 2005. – Vol. 788. – P. 782-788.
72. Development and Validation of the Gene Expression Predictor of High-grade Serous Ovarian Carcinoma Molecular SubTYPE (PrOTYPE) / A. Talhouk, J. George, C. Wang [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2020. – Vol. 26. – № 20. – P. 5411-5424.

73. Devouassoux-Shisheboran M. Pathobiology of ovarian carcinomas / M. DevouassouxShisheboran, C. Genestie // Chinese Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 34. – № 1. – P. 50-55.
74. Diagnosis of early stage ovarian cancer by ¹H NMR metabonomics of serum explored by use of a microflow NMR probe / E. Garcia, C. Andrews, J. Hua [et al.]. – 2011. – Vol. 10. – № 4. – P. 1765- 1771.
75. Diagnostic Added-Value of Serum CA-125 on the IOTA Simple Rules and Derivation of Practical Combined Prediction Models / I. S. R. X. Ca-, P. Phinyo, J. Patumanond [et al.]. – 2021.
76. Different lipid regulation in ovarian cancer: Inhibition of the immune system / C. Wefers, T. Duiveman-De Boer, P. L. M. Zusterzeel [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19. – № 1.
77. Differential plasma lipids profiling and lipid signatures as biomarkers in the early diagnosis of ovarian carcinoma using UPLC-MS / Y. Hou, J. Li, H. Xie [et al.] // Metabolomics. – 2016. – Vol. 12. – № 2. – P. 1-12.
78. Distinct plasma lipids profiles of recurrent ovarian cancer by liquid chromatography-mass 230 spectrometry / J. Li, H. Xie, A. Li [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – № 29. – P. 46834-46845.
79. The Yet Unrealized Promise of Ovarian Cancer Screening / C. W. Drescher, G. L. Anderson. – 2018. – P. 13-14.
80. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary / A. A. Ahmed, D. Etemadmoghadam, J. Temple [et al.] // Journal of Pathology. – 2010. – Vol. 221. – P. 49-56.
81. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer : a randomised controlled trial / J. Yazbek, S. K. Raju, J. Ben-nagi [et al.]. – 2008. – Vol. 9. – № February.
82. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial / S. S. Buys, E. Partridge, A. Black [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 305. – № 22. – P. 2295-2303.

83. EnrichNet : network-based gene set enrichment analysis / E. Glaab, A. Baudot, N. Krasnogor [et al.] // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28. – P. 451-457.
84. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors / D. Timmerman, F. Planchamp, T. Bourne [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 58. – P. 148-168.
85. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease / N. Colombo, C. Sessa, A. Du Bois [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30. – № 5. – P. 672-705.
86. Estimation of plasma lipids and its significance on histopathological grades in oral cancer : Prognostic significance an original research / E. J. Sherubin, K. S. Kannan, D. N. Kumar, I. Joseph. – 2013. – Vol. 17. – № 1. – P. 4-9.
87. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: Relapse and survival in a large patient cohort / M. Lenhard, S. Mitterer, C. Kümper [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2009. – Vol. 145. – P. 189-194.
88. European society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery / D. Querleu, F. Planchamp, L. Chiva [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2017. – Vol. 27. – № 7. – P. 1534-1542.
89. EV-Associated miRNAs from Peritoneal Lavage are a Source of Biomarkers in Endometrial Cancer / B. Roman-canal, C. P. Moiola, S. Gatus [et al.] // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – № 6. – P. 839.
90. Evaluation, validation and refinement of noninvasive diagnostic biomarkers for endometriosis (ENDOMarker): A protocol to phenotype bio-specimens for discovery and validation / K. Barnhart, L. Giudice, S. Young [et al.] // *Contemporary Clinical Trials*. – 2018. – Vol. 68. – P. 1-6.
91. Evaluation of steroidomics by liquid chromatography hyphenated to mass spectrometry as a 231 powerful analytical strategy for measuring human steroid perturbations / F. Jeanneret, D. Tonoli, M. F. Rossier [et al.] // *Journal of*

- Chromatography A. – 2016. – Vol. 1430. – P. 97-112. 92. Evaporative Ionization Mass Spectrometry / J. Balog, T. Szaniszlo, K. Schaefer [et al.]. – 2010. – Vol. 82. – № 17. – P. 7343-7350.
93. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds / A. A. Farooqi, N. N. Desai, M. Z. Qureshi [et al.] // *Biotechnology Advances*. – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 328-334.
94. Fertility preservation in ovarian tumours / F. Tomao, A. Di Pinto, C. M. Sassu [et al.] // *Ecancermedicalscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 1-14.
95. First International Consensus Report on Adnexal Masses / P. Glanc, B. Benacerraf, T. Bourne [et al.] // *J UltrasoundMed*. – 2017. – Vol. 36. – № 5. – P. 849-863.
96. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, G. H. Sloane Stanley // *J. Biol. Chem*. – 1957. – Vol. 226. – № 1. – P. 497-509.
97. Gaia-Oltean, A. I., Braicu, C., Gulei, D., Ciortea, R., Miha, D., Roman, H., Irimie, A., & Berindan-Neagoe I. Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review) / I. Gaia-Oltean, A. I., Braicu, C., Gulei, D., Ciortea, R., Miha, D., Roman, H., Irimie, A., & Berindan-Neagoe // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2021. – Vol. 21. – № 3. – P. 1-12.
98. Gajek A. Current Implications of microRNAs in Genome Stability and / A. Gajek, P. Gralawska // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – P. 2690.
99. Gene regulatory networking reveals the molecular cue to lysophosphatidic acid-induced metabolic adaptations in ovarian cancer cells / U. Ray, S. Roy Chowdhury, M. Vasudevan [et al.] // *Molecular oncology*. – 2017. – Vol. 11. – № 5. – P. 491-516.
100. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. – 2019.

101. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities / D. Cheasley, A. Nigam, M. Zethoven [et al.] // *J Pathol.* – 2021. – Vol. 253. – № 1. – P. 41-54.
102. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome : analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population / S. Carvalho, N. M. Cury, D. B. Brotto [et al.] // *BMC Med Genomics.* – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 21.
103. Gilks, C.B.; Davidson, B.; Köbel, M.; Ledermann, J.A.; Lim, D.; Malpica, A.; Mikami, Y.; Singh, N.; Srinivasan, R.; Vang R. . et al. Ovary, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma Histopathology Reporting Guide; International Collaboration on Cancer Reporting: Sydney, Australia / R. . et al. Gilks, C.B.; Davidson, B.; Köbel, M.; Ledermann, J.A.; Lim, D.; Malpica, A.; Mikami, Y.; 232 Singh, N.; Srinivasan, R.; Vang. – 2021. – 1-40 p.
104. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.]. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
105. Guideline No. 404: Initial Investigation and Management of Benign Ovarian Masses / W. Wolfman, J. Thurston, G. Yeung, P. Glanc // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* – 2020. – Vol. 42. – № 8. – P. 1040-1050.el.
106. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease / W. H. Tang, W. Zeneng, D. Kennedy [et al.] // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116. – № 3. – P. 448-455.
107. Gynecologic Oncology Hormone receptor expression and outcomes in low-grade serous ovarian carcinoma / M. Llauro, A. Dawson, H. Kim [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2019. – № xxxx.
108. Gynecologic Oncology Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm ☆ / D. S. Chi, E. L. Eisenhauer, O. Zivanovic [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2009. – Vol. 114. – № 1. – P. 26-31.

109. Gynecologic Oncology Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer . An analysis of the AGO Study Group metadatabase / J. P. Grabowski, P. Harter, F. Heitz [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol. 140. – P. 457-462.
110. Gynecologic Oncology Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma : A systematic review and meta-analysis of individual patient data / P. A. Cohen, A. Powell, S. Böhm [et al.]. – 2019. – Vol. 154. – P. 441-448.
111. Hajj C. Novel mechanisms of action of classical chemotherapeutic agents on sphingolipid pathways / C. Hajj, K. A. Becker-Flegler, A. Haimovitz-Friedman // *Biological Chemistry*. – 2015. – Vol. 396. – № 6-7. – P. 669-679.
112. Hart W. R. Borderline epithelial tumors of the ovary / W. R. Hart // *Mod Pathol*. – 2005. – Vol. 18. – № (Suppl 2). – P. S33–S50.
113. High-grade ovarian serous carcinoma patients exhibit profound alterations in lipid metabolism / E. I. Braicu, S. Darb-esfahani, W. D. Schmitt [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 61. – P. 102912-102922.
114. High-resolution proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of ovarian cyst⁻ uid / E. A. Boss, S. H. Moolenaar, L. F. A. G. Massuger [et al.]. – 2000. – P. 297-305.
115. High-Throughput Metabolomics for Discovering Potential Biomarkers and Identifying Metabolic Mechanisms in Aging and Alzheimer ’ s Disease / K. Xie, Q. Qin, Z. Long [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol*. – 2021. – Vol. 9. – № February. – P. 1-11.
116. Highly-accurate metabolomic detection of early-stage ovarian cancer / D. A. Gaul, R. Mezencev, 233 T. Q. Long [et al.] // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 1-7.
117. Histological typing of ovarian tumours / S. F. Serov, R. E. Scully, L. H. & Sobin, & World Health Organization // *World Health Organization*. – 1973.
118. Histotype classification of ovarian carcinoma: A comparison of approaches / L. C. Peres, K. L. Cushing-haugen, M. Anglesio [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2018. – Vol. 151. – № 1. – P. 53-60.
119. Homologous Recombination DNA Repair

- Pathway Disruption and Retinoblastoma Protein Loss are Associated with Exceptional Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancer / D. W. . Garsed, K. . Alsop, S. . Fereday [et al.] // *r. Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24. – P. 569–580.
120. Hu J. Does TP53 mutation promote ovarian cancer metastasis to omentum by regulating lipid metabolism? / J. Hu, Z. Liu, X. Wang // *Medical Hypotheses.* – 2013. – Vol. 81. – № 4. – P. 515-520.
121. Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction / E. Papari, M. Sc, M. Noruzinia [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2020. – Vol. 113. – № 6. – P. 1232-1241.
122. Identification of novel candidate plasma metabolite biomarkers for distinguishing serous ovarian carcinoma and benign serous ovarian tumors / M. F. Buas, H. Gu, D. Djukovic [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2016. – Vol. 140. – № 1. – P. 138-144.
123. In vivo, in situ tissue analysis using rapid evaporative ionization mass spectrometry / K. C. Schäfer, J. Dénes, K. Albrecht [et al.] // *Angewandte Chemie - International Edition.* – 2009. – Vol. 48. – № 44. – P. 8240-8242.
124. Intraoperative tissue identification using rapid evaporative ionization mass spectrometry / J. Balog, L. Sasi-Szabó, J. Kinross [et al.] // *Science Translational Medicine.* – 2013. – Vol. 5. – № 194.
125. Islam S. . Lipidomic Analysis of Cancer Cell and Tumor Tissues / S. . Islam, S. K. Manna // *Cancer Metabolism: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* vol. 1928 / H. M. ed. . – New York, NY, 2019. – P. 175-204.
126. Johnson C. C. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial / C. C. Johnson. – 2008. – Vol. 110. – № 3. – P. 383-389.
127. Köbel M. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification / M. Köbel, K. Young // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – P. 416.

128. Koirala P. Clinical Utility of Preoperative Assessment in Ovarian Cancer Cytoreduction / P. Koirala, A. S. Moon, L. Chuang // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10. – № 8. – P. 568.
129. Large-scale profiling of metabolic dysregulation in ovarian cancer / C. Ke, Y. Hou, H. Zhang [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 526. – P. 516-526.
130. Lehr R. Sixteen s-squared over d-squared: a relation for crude sample size estimates / R. Lehr // *STATISTICS IN MEDICINE*. – 1992. – Vol. 11. – P. 1099-1102.
131. Lheureux S. Epithelial Ovarian Cancer : Evolution of Management in the Era of Precision Medicine / S. Lheureux, M. Braunstein // *CA CANCER J CLIN*. – 2019. – Vol. 69. – P. 280-304.
132. Lipid Alterations in Early-Stage High- Grade Serous Ovarian Cancer / M. Iurova, V. Chagovets, S. Pavlovich [et al.] // *Front. Mol. Biosci*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1-9.
133. Lipidome in colorectal cancer / G. Yan, L. Li, B. Zhu, Y. Li // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 22. – P. 33429-33439.
134. Liquid biopsy in ovarian cancer: the potential of circulating miRNAs and exosomes / L. Giannopoulou, M. Zavridou, S. Kasimir-Bauer, E. S. Lianidou // *Translational Research*. – 2019. – Vol. 205. – P. 77-91.
135. Liu C. miR-486-5p attenuates tumor growth and lymphangiogenesis by targeting neuropilin-2 in colorectal carcinoma / C. Liu, M. Li, Y. Hu // *Onco Targets Ther*. – 2016. – Vol. 9. – P. 2865-2871.
136. Liu X. Quantitative evaluation of a high resolution lipidomics platform / X. Liu. – 2019.
137. Liu X. H. Recurrence season impacts the survival of epithelial ovarian cancer patients / X. H. Liu, Y. N. Man, X. Z. Wu // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2014. – Vol. 15. – № 4. – P. 1627-1632.
138. Lomnytska M. The Peritoneal Cancer Index is a Strong Predictor of Incomplete Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer / M. Lomnytska, I. Sundstro // *Ann Surg Oncol*. – 2021. – Vol. 28. – P. 244- 251.

139. Loss of miR-200c : A Marker of Aggressiveness and Chemoresistance in Female Reproductive Cancers / D. R. Cochrane, E. N. Howe, N. S. Spoelstra, J. K. Richer. – 2010. – Vol. 2010.
140. Love M. I. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 / M. I. Love, W. Huber, S. Anders // *Genome Biology*. – 2014. – Vol. 15. – № 12. – P. 1-21.
141. LSR antibody therapy inhibits ovarian epithelial tumor growth by inhibiting lipid uptake / K. Hiramatsu, S. Serada, T. Enomoto [et al.] // *Cancer Research*. – 2018. – Vol. 78. – № 2. – P. 516-527.
142. Lysophosphatidic Acid as a Potential Biomarker for Ovarian and Other Gynecologic Cancers / Y. Xu, Z. Shen, D. W. Wiper [et al.]. – 1998. – Vol. 280. – № 8.
143. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 upregulation and concomitant phospholipid alterations in clear cell renal cell carcinoma / Y. Du, Q. Wang, X. Zhang [et al.] // *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 36. – № 1. – P. 1-11.
144. Management of Asymptomatic Ovarian and Other Adnexal Cysts Imaged at US : Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Implications for Patient Care / D. Levine, D. L. Brown, R. F. Andreotti [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256. – № 3. – P. 943-954.
145. Management of borderline ovarian tumors / A. Bois, F. Trillsch, S. Mahner [et al.] // 10th International Symposium on Advanced Ovarian Cancer: Optimal Therapy. Update, 6 March 2015, Valencia, Spain. – 2016. – Vol. 27. – № Supplement 1. – P. i20-i22. 235
146. Management of Borderline Ovarian Tumors — Still a Gray Zone / N. Nayyar, P. Lakhwani, A. Goel [et al.] // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 8. – № 4. – P. 607-614.