

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

САІДІ СУХАЕЛЬ БЕН МУХАМЕД

УДК 618.11-006-07

**ДИФЕРЕНЦІЙНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНИХ
ТА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Тернопіль - 2005

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник -

кандидат медичних наук, доцент

Пересулько Олександр Петрович

Буковинський державний медичний університет, доцент
кафедри онкології, променевої діагностики та променевої
терапії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Жиляєв Микола Іванович**, Тернопільський
державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, професор
кафедри акушерства та гінекології;

доктор медичних наук, доцент **Лакатош Володимир Павлович**,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор
кафедри акушерства та гінекології №1

Провідна установа: Одеський державний медичний університет МОЗ України, кафедра
акушерства та гінекології № 1.

Захист дисертації відбудеться 8 лютого 2006 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої
ради Д 58.601.02. у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я.
Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі,1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського державного медичного уні-
верситету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8)

Автореферат розісланий 29 грудня 2005 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

Павлишин Г.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пухлини яєчників за частотою виникнення посідають одне з провідних місць серед усіх захворювань органів репродуктивної системи у жінок. За останні 15 років частота цієї патології серед пухлин статевих органів зростає з 6,0-11,6 % до 19,0-25,4 % (В.Ф. Нагорна, 1989; В.М. Запорожан, 2004). Злоякісні пухлини яєчників, які частіше виникають із попередніх доброякісних утворень, приблизно в 70 % випадків, виявляються в III-IV стадіях захворювання. Це різко знижує ефективність лікування й приводить до того, що в структурі смертності від онкогінекологічних захворювань рак яєчників посідає перше місце (Е.В. Коханевич, 2001; Б.М. Венцківський, 2002).

Відсутність достовірних методів діагностики пухлин яєчників та відносна необ'єктивність існуючих, призводить до того, що помилковий діагноз раку яєчників складає 53,0 % у акушер-гінекологів, а при звертанні жінок до терапевта досягає 82,6 % (А.А. Зелинский, 1999). Причина цих недоліків діагностики пухлин яєчників пов'язана також із тривалим безсимптомним перебігом захворювання і труднощами диференціації навіть при використанні всіх існуючих клінічних методів.

Методи, які найчастіше використовуються на сьогоднішній день (УЗД, сироватковий маркер СА-125, цитологія вмісту дугласового заглиблення) доводять свою малоінформативність у диференційній діагностиці пухлин яєчників. Навіть інтраопераційне гістологічне дослідження не є абсолютно достовірним через велику кількість діагностичних помилок (В.Ф. Нагорна, 2000; В.Г. Марічереда, 2002; В.И. Кулаков, 2003; В.М. Запорожан, 2004).

У зв'язку з нездатністю існуючих методів забезпечити надійну диференційну діагностику пухлин яєчників надзвичайно актуальним є пошук принципово нових методів, які, будучи застосовані ізольовано або в комплексі з іншими, дозволили б підвищити надійність діагностики пухлин яєчників.

На сьогоднішній день інтерес дослідників викликає вивчення про- і антиоксидантної системи в організмі людини, яка відіграє важливу роль у патогенезі та перебігу запальних процесів, жіночих статевих органів [М.І. Жилияєв, 1997]. Показники про- і антиоксидантної системи широко вивчаються в різних областях наукової медицини, у тому числі, у сфері розробки нових діагностичних технологій (І.Ф. Мещишен, 1998).

Провідну роль в об'єктивізації діагностики пухлин яєчників може відіграти лазерна оптика (С.В. Хміль, 1999; В.П. Пішак, О.Г. Ушенко, 2000). Проведені на базі Буковинського державного медичного університету дослідження морфо-функціонального стану маткових труб при хронічних запальних процесах (В.М. Запорожан, В.П. Пішак, О.П. Пересунько, 2003), дозволяють зробити висновок про те, що актуальною може стати розробка методів лазерної поляриметрії (ЛП) в диференційній діагностиці доброякісних і злоякісних пухлин яєчників.

Дослідження крові і вмісту дугласового заглиблення методом ЛП розширює можливості диференційної скринінгової діагностики пухлин яєчників та надає можливість сучасного підходу до вивчення системи гомеостазу жінок із зазначеною патологією. На відміну від існуючих традиційних методів ЛП дозволяє досліджувати зразки біорідин (кров та вміст дугласового заглиблення) без попередньої обробки, а також визначити глибину порушень в системі гомеостазу (В.П. Пішак, О.Г. Ушенко, 2000). Застосування ЛП може дозволити оптимізувати діагностичний алгоритм пухлин яєчників.

Ми не знайшли в літературі даних про використання про-і антиоксидантної систем для диференційної діагностики доброякісних, межових та злоякісних пухлин яєчника та застосування лазерної поляриметрії для діагностики раку яєчника.

Зв'язок роботи з різними програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи (НДР) кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії Буковинського державного медичного університету «Оптимізація діагностики і хіміопроменевого лікування злоякісних пухлин шлунка, легенів, прямої кишки, меланоми шкіри та молочної залози із застосуванням фітопрепаратів та антиоксидантних комплексів з мелатоніном» (номер державної реєстрації 01.01.U005246, шифр теми ІН. 18 .00.0001.01). Автор є співвиконавцем цієї комплексної НДР і виконав фрагмент роботи, пов'язаний з використанням біохімічних методів для диференційної діагностики пухлин яєчників. Тема затверджена Проблемною комісією АМН та МОЗ України „Акушерство та гінекологія”, протокол № 5 від 22.10.2004.

Мета дослідження. Розробити нові критерії диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників за допомогою проведення клініко-лабораторних (біохімічних) та біофізичних досліджень.

Для досягнення мети вирішувалися наступні **завдання**.

1.Визначити діагностичну цінність клінічного, апаратного (ультразвукового), імуноферментного (маркер СА-125) і цитологічного методів діагностики пухлин яєчників.

2.Дослідити діагностичну цінність про- (малоновий диальдегід, окислювальна модифікація білків, рівень молекул середньої маси) та антиоксидантної (каталаза, церулоплазмін, відновлений глутатіон) систем в крові жінок з доброякісними, межовими та злоякісними пухлинами яєчників..

3.За допомогою методу лазерної поляриметрії розробити діагностичний алгоритм дослідження крові та вмісту дугласового заглиблення у жінок з пухлинами яєчників.

4.Розробити фотометричні та поляризаційні критерії диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників.

Об'єкт дослідження. Хворі з доброякісними, межовими та злоякісними пухлинами яєчників.

Предмет дослідження. Клінічні, лабораторні (дослідження прооксидантної та антиоксидантної системи крові хворих), апаратні (ультразвукова діагностика), та біофізичні

методи (лазерна поляриметрия крові і вмісту дугласового заглиблення) у хворих з пухлинами яєчників.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань проведено загальноклінічні, лабораторні (про- та антиоксидантна система крові), апаратні (ультразвукові дослідження), імуноферментні (маркер СА-125), морфологічні (цитологія пунктата дугласового заглиблення, гістологія операційного матеріалу) та біофізичні (лазерна поляриметрия) дослідження.

Цифровий матеріал, отриманий в результаті досліджень, обробляли математично – статистичними методами.

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті дослідження достовірності різних діагностичних методик виявлена незаперечна перевага принципово нового біофізичного методу діагностики - лазерної поляриметрії за допомогою якого:

- вперше встановлена і обґрунтована клінічна ефективність застосування лазерної поляриметрії в диференційній діагностиці доброякісних і злоякісних пухлин яєчників;

- вперше науково обґрунтовані та розроблені фотометричні та поляризаційні критерії лазерної діагностики крові та вмісту дугласового заглиблення хворих з доброякісними і злоякісними пухлинами яєчників;

- вперше встановлені показники про- і антиоксидантної системи крові у хворих, які дозволять провести диференційну діагностику між доброякісними, межовими та злоякісними пухлинами яєчників.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлено, що метод лазерної поляриметрії дозволяє проводити диференціацію між доброякісними і злоякісними пухлинами яєчників, що суттєво покращує їх діагностику.

Розроблений оптимальний алгоритм обстеження пацієток з пухлинами яєчників, що включає загальне та спеціальне клінічне обстеження, ультразвукову діагностику органів малого тазу, імуноферментне визначення маркеру СА-125, біофізичний метод – лазерну поляриметрію крові та вмісту дугласового заглиблення та біохімічне визначення про-та антиоксидантних показників крові хворих.

Показана можливість застосування лазерної поляриметрії в комплексному обстеженні гінекологічних хворих, що дозволило запропонувати високоавтоматизований комп'ютерний уніфікований метод для біофізичного обстеження жінок з пухлинами яєчників.

Розроблені та впроваджені практичні рекомендації щодо покращення диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників на основі проведення лазерних та біохімічних досліджень.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи гінекологічних відділень пологових будинків № 1 та № 2 міста Чернівці, відділення гормонозалежних пухлин Чернівецького

онкодиспансера, обласного діагностичного центру м. Рівне, Володарсько-Волинський центральний районній лікарні Житомирської області, в навчальний процес кафедри онкології, променевої діагностики та променевої терапії Буковинського державного медичного університету. Випущено два інформаційних листи: "Метод діагностики пухлин яєчників за визначенням про - та антиоксидантних показників крові" (№ 39-2005 р. від 25.01.2005 р.), "Метод об'єктивізації ультразвукового скринінгу пухлин яєчників" (№ 40-2005 р., від 25.01.2005 р.), подана заявка на патент України "Спосіб диференційної діагностики пухлин яєчників" (№ 20041109171 від 8.11.2004 р.) і раціоналізаторська пропозиція "Спосіб диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників" (№83/03 від 9.09.2003 р.).

Особистий внесок здобувача. Планування та проведення всіх досліджень виконано за період з 2002 по 2005 рр. Автором проведено клініко-лабораторне дослідження 110 жінок на базі Чернівецького обласного онкодиспансера, Буковинського державного медичного університету, Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича. Автор особисто проаналізував вітчизняну й закордонну літературу по темі дисертації. Разом з науковим керівником визначив мету і сформулював завдання дослідження, сформував групи жінок, що підлягають обстеженню, вибрав обсяг і адекватні методи обстеження, провів забір біологічного матеріалу. Узагальнив, інтерпретував і проаналізував отримані результати. Автором написані всі розділи дисертації, разом з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації, а також самостійно підготовлені наукові матеріали до публікації. Статистична обробка результатів виконана автором самостійно. Матеріали, викладені дисертантом в науковій роботі, у співавторстві, а також в тій частині актів впроваджень, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації оприлюднені на VII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 2003); VI Міжнародній конференції по кореляційній оптиці (Чернівці, 2003); 85-ій підсумковій науковій конференції, присвяченій 60-річчю Буковинської державної медичної академії „Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини” (Чернівці, 2004), I Євро-Азіатському конгресі “The events of the year in gynecology and obstetrics” (Санкт-Петербург, 2004), підсумковій науковій конференції студентів і молодих вчених-медиків з міжнародною участю (Чернівці, 2004); міжвузівській конференції молодих вчених „Медицина третього тисячоліття” (Харків, 2004), III з’їзді онкологів країн СНД (Мінськ, 2004), конференції „Проблеми онкології, променевої діагностики і променевої терапії на Буковині” (Чернівці, 2005).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 робіт, з них 3 статті – в наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 стаття – в науковому журналі, 4 публікації – у матеріалах конференцій, конгресів.

Об'єм та структура дисертації. Робота викладена на 156 сторінках комп'ютерного друку, складається із вступу, шістьох розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку літературних джерел (всього 234 найменування) та додатків. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 28 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети та завдань нами було обстежено 110 жінок, які розподілені в наступні групи: основна група - 95 пацієток, з них 35 жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників (ДПЯ), 24 - із межовими пухлинами яєчників (МПЯ), 36 пацієток зі злоякісними епітеліальними пухлинами яєчників (ЗПЯ); контрольну групу склали 15 пацієток - здорові жінки у віці від 18 до 60 років. Всі 95 пацієток основної групи були прооперовані.

Детальна характеристика обстеження жінок основної та контрольної групи приведена в табл. 1.

Комісією Буковинського державного медичного університету з питань біоетики порушень не виявлено. Протокол засідання № 2 від 19.09.2005 р.

При клінічному обстеженні вивчали скарги хворих, загальний, акушерсько-гінекологічний анамнез, стан статевої, менструальної та репродуктивної функцій, перебіг попередніх вагітностей та пологів. Проводили гінекологічне бімануальне дослідження. При виконанні аналізів крові та сечі користувалися загальноприйнятими методиками.

Ультразвукове дослідження проводилося за допомогою апарату «Aloka – SSD1700» (Японія), що працює в реальному масштабі часу.

В еритроцитах і плазмі крові пацієток визначали вміст малонового діальдегіду, окислювальну модифікацію білків, молекули середньої маси, відновлений глутатіон, церулоплазмін, каталазу за загальноприйнятими методиками (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977; І.Ф. Мещишен, 1998; Н.В. Никифоров, 2003; М.А. Королук и соавт., 1988; Ю.Г. Мальцев, 2002).

Таблиця 1.

Методи і кількість досліджень у обстежених жінок

Методи дослідження	Кількість досліджень				
	Здорові жінки	Доброякісні пухлини яєчників	Межові пухлини яєчників	Злоякісні пухлини яєчників	Всього

Клінічні обстеження	15	35	24	36	110
Ультразвукова діагностика	15	35	24	36	110
Цитологія пунктата дугласового заглиблення	-	-	-	36	36
Гістологічне дослідження пухлини яєчників	-	35	24	36	95
Визначення маркера СА-125	-	18	21	19	58
Біохімічні дослідження крові:					
- малоновий диальдегід					
- окислювальна модифікація білків	15	18	20	22	75
- молекули середньої маси	15	18	20	22	75
- каталаза	15	18	20	22	75
- відновлений глутатіон	10	9	8	15	42
- церулоплазмін	15	18	20	22	75
	15	18	20	22	75
Лазерна поляриметрия крові	10	15	-	20	45
Лазерна поляриметрия пунктата	-	18	-	23	41
Всього	125	255	201	331	912

Визначення антигену СА-125 у сироватці крові проводилося твердофазним імуноферментним методом за допомогою автоматичного фотометра "HUMAREADER" (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм по середніх величинах оптичної щільності за допомогою каліброваної кривої і виражалися в ОД/мл.

Морфологічне дослідження всіх пухлин яєчників, видалених під час операції, робили після попередньої фіксації шматочків тканини в 10% нейтральному формаліні за загальноприйнятою методикою. Цитологічним методом досліджувалися вміст, добутий при пункції дугласового заглиблення пацієток. Прицільну пункцію кістом яєчників і утворень, підозрілих на малігнізацію ми не проводили, виходячи з небезпеки генералізації пухлинного процесу по черевній порожнині.

Дослідження поляризаційних властивостей біорідин (кров і вміст дугласового заглиблення) пацієток з пухлинами яєчників проводилось на лазерному поляриметрі, оптична схема якого наведена на рис. 1.

З цього рис. видно, що випромінювання He-Ne лазера 1 з довжиною хвилі 0,6328 мкм за

допомогою коліматора 2 перетворюється в пучок паралельних променів діаметром 10 мм. Лінійно поляризований плоский хвильовий фронт проходить крізь чвертьхвильову пластинку 3, оптична вісь якої орієнтована під кутом 45° до площини поляризації лазерного випромінювання. В результаті цього формується циркулярно поляризована хвиля. Обертаючи поляризатор 4 можна сформувати будь-яке значення азимута поляризації від 0° до 180° . Взірець біорідини 5 за допомогою мікрооб'єктива 6 проектується на діафрагму 7, яка обмежує величину зображення. За діафрагмою розміщена чвертьхвильова пластина 8 та лінійний поляризатор – аналізатор 9. За допомогою цієї системи визначається будь-який стан поляризації світлових коливань в ділянці зображення, що аналізується. Фотоелектричний помножувач 10 реєструє різні рівні інтенсивності поля зображення. За допомогою фотокамери 11 отримуються мікрофотографії зразків біорідин в поляризованому світлі, які потім аналізуються в комп'ютері за спеціальною програмою.

Рис 1. Оптична схема лазерної поляриметрії крові та вмісту дугласового заглиблення пацієнток з пухлинами яєчників.

1 - He-Ne лазер; 2 - коліматор; 3, 8 - чвертьхвильові пластинки; 4,9 - лінійні поляризатор і аналізатор; 5 - предметний столик і зразок; 6 - мікрооб'єктив; 7 - польова діафрагма; 10 - фотоелектронний помножувач; 11 - фотокамера.

В нашій роботі застосовувалися наступні методи ЛП:

- a) локальна поляриметрія;
- b) статистичний аналіз інтенсивностей зображень біорідин;
- c) фронтальний аналіз інтенсивностей зображень біорідин;
- d) фронтальний аналіз станів поляризації біорідин;
- e) поляризаційно-кореляційний аналіз зображень біорідин.

Вищезазначені обстеження проводилися перед проведенням оперативного лікування.

Цифрові показники, одержані в результаті досліджень, оброблені методом варіаційної статистики на комп'ютері Pentium з використанням програми Microsoft Excel. Для аналізу динаміки змін і порівняння показників обчислювали середню арифметичну (M) і стандартну похибку середньої арифметичної (m). Визначення показника істотної різниці між двома середніми арифметичними їх стандартними помилками проводили за критерієм Ст'юдента (t). Результати статистичної обробки даних візуалізовані за допомогою таблиць, графіків.

Результати дослідження та їх обговорення. Одержані нами результати свідчать, що

середній вік пацієнок в групі ДПЯ складав $35,4 \pm 0,6$; ЗПЯ – $51,2 \pm 2,1$ років. При оцінці загального і акушерсько-гінекологічного анамнезу, гінекологічного дослідження хворих основної групи, визначається висока частота поєднання варіантів різної генітальної патології, про що також свідчать дані літератури останніх років (В.М. Запорожан, 2003).

Нами проведений аналіз результатів визначення маркера СА-125 у 58 жінок з пухлинами яєчників на базі Чернівецького онкологічного диспансера за період 2003-2005 років. Встановлено, що результати онкомаркера СА-125 у переважній більшості випадків (56 з 58) реєструвалися через 2-3 тижні після поступлення хворої в клініку, часто вже після проведеної операції. Рівень онкомаркера СА-125 дає можливість діагностувати рак яєчників тільки у 19 (32,8 %) з 58 обстежених жінок, що зайвий раз підтверджує дані літератури про неможливість широкого застосування цього маркера в диференціальній діагностиці злоякісних і доброякісних пухлин яєчників (А.А. Зелінский, 1999).

З 36 жінок з раком яєчників при цитологічному дослідженні, тільки в 13 (36,1 %) при пункції дугласового заглиблення були виявлені клітини карциноми, в інших – 23 хворих - проліферація клітин мезотелія.

Остаточний діагноз пухлинного процесу встановлювався після оперативного лікування на основі типу клітин, ступеня їх диференціювання, часу росту, стану країв рани, наявності інвазії в кровоносні і лімфатичні судини, стану регіонарних лімфовузлів. Гістологічне дослідження проведено у 95 жінок: 35 препаратів доброякісних пухлин яєчників (гладкостінні епітеліальні пухлини встановлені у 26 випадках, папілярні - у 7, зрілі тератоми - у 2), 24 препарати межових пухлин яєчників, 36 препаратів злоякісних пухлин яєчників (високодиференційовані - 12, помірно-диференційовані - 14, низькодиференційовані – 10). Переважаючими гістологічними типами злоякісних пухлин були серозна цистаденокарцинома – 28 випадків (77,7 %) і муциозна цистаденокарцинома – 8 (22,3 %). В 22 (61,1 %) пацієнок захворювання виявлене в пізніх III-IV стадіях злоякісного процесу.

Проведене ультразвукове дослідження у 95 пацієнок з пухлинами яєчників, безсумнівно, є цінним діагностичним методом, що дозволяє одержати додаткові дані про структуру, локалізацію і співвідношення патологічного утворення яєчників з іншими органами малого таза. Однак, метод має погрішності, пов'язані з технічними можливостями апаратів, обмеженнями в одержанні інформації, пов'язаними з наявністю адгезивного процесу в малому тазі, і, нарешті, перебуває в прямій залежності від кваліфікації дослідника. Все це не дає можливості проводити диференційну діагностику доброякісних та злоякісних пухлин яєчників з високою точністю.

Таким чином сукупність клінічного дослідження, загальних клінічних аналізів і рутинних методів параклінічної діагностики, дозволяє лише визначити наявність об'ємного утворення органів малого таза і висловити припущення про його походження, що підтверджують дані

літератури (В.Ф. Нагорна, 2000; В.Г. Марічереда, 2002). У зв'язку з цим, дослідження діагностичної цінності біохімічних методів про- і антиоксидантної системи та сучасного біофізичного методу- лазерної поляриметрії, здатного ідентифікувати характерні для пухлинних захворювань зміни гомеостазу протягом невеликого проміжку часу, використовуючи 1 мл крові або пунктата дугласового заглиблення пацієнтки, є актуальним для діагностики пухлин яєчників.

З таблиці 2 видно, що показники прооксидантної системи МДА найвищі у хворих раком яєчників ($22,00 \pm 0,55$ мкмоль/мл), значно менші ($P_{2,3} < 0,01$) вони при доброякісних ($19,60 \pm 0,42$ мкмоль/мл) та межових ($19,30 \pm 0,55$ мкмоль/мл) пухлинах яєчників і найнижчі ($P_1 < 0,001$) у практично здорових жінок ($16,10 \pm 0,36$ мкмоль/мл). Аналогічна закономірність спостерігається при дослідженні окислювальної модифікації білків: у хворих раком яєчників рівень ОМБ E_{370} ($1,42 \pm 0,02$ ммоль/г) і E_{430} ($1,26 \pm 0,02$ ммоль/г) був вірогідно ($P_3 < 0,001-0,01$) вище ніж у жінок з межовими пухлинами (відповідно $1,28 \pm 0,07$ ммоль/г та $1,20 \pm 0,08$ ммоль/г) та доброякісними пухлинами ($P_2 < 0,001$) яєчників (відповідно $1,07 \pm 0,05$ ммоль/г та $0,79 \pm 0,04$ ммоль/г) і контрольною ($P_1 < 0,001$) групою (відповідно $0,97 \pm 0,03$ ммоль/г та $0,73 \pm 0,04$ ммоль/г). Рівень молекул середньої маси в плазмі крові хворих раком яєчників ($0,41 \pm 0,01$ о.о.г/мл) був значно ($P_2 < 0,001$) вище, чим у пацієток з доброякісними ($0,31 \pm 0,01$ о.о.г/мл) пухлинами яєчників і практично здорових ($P_1 < 0,001$) жінок ($0,32 \pm 0,01$ о.о.г/мл).

З таблиці 2 можна зробити висновок, що зміни майже всіх показників в антиоксидантній системі мають протилежний проантиоксидантній системі напрямок. У хворих раком яєчників активність каталази ($42,5 \pm 1,8$ мкмоль/хв.мл) достовірно ($P_{1,2,3} < 0,001$) менше ніж у пацієток з межовими ($62,8 \pm 1,9$ мкмоль/хв.мл) та доброякісними ($68,3 \pm 1,6$ мкмоль/хв.мл) пухлинами яєчників і практично здоровими жінками ($75,3 \pm 1,8$ мкмоль/хв.мл). Концентрація відновленого глутатіону в еритроцитах крові хворих раком яєчників ($1,10 \pm 0,02$ мкмоль/мл) значно ($P_{1,2,3} < 0,001-0,01$) менше ніж у пацієток з межовими ($1,30 \pm 0,05$ мкмоль/мл) та доброякісними ($1,70 \pm 0,05$ мкмоль/мл) пухлинами яєчників і жінками контрольної групи ($2,10 \pm 0,03$ мкмоль/мл). Рівень церулоплазміну в плазмі крові по мірі малігнізації пухлин яєчників достовірно ($P_{1,2,3} < 0,001-0,005$) збільшується: найнижчий він у практично здорових жінок ($267 \pm 5,6$ мг/л), дещо більший у жінок з межовими пухлинами ($315,5 \pm 6,0$ мг/л) і найвищий у хворих з раком яєчників ($349,1 \pm 5,2$ мг/л).

Аналізуючи приведені результати досліджень та дані літератури відносно вивчення перекисного окислення ліпідів в пухлинах, можна сформулювати гіпотезу, згідно якій речовини, що утворюються в ході вільнорадикального окислення ліпідів пригнічують клітинний поділ, а антиоксиданти є регуляторами розмноження клітин (А.Н. Климов, 1999; В.Н. Ракитский, 2005). Надмірне утворення вільних радикалів призводить до пригнічення гуморального імунітету, мутацій та виникнення пухлин. В першу лінію захисту від активних радикалів входить антиоксидантний фермент – каталаза (В.С. Шапот, 1975). Зниження активності каталази

призводить до накопичення в тканинах перекису водню. Останній генерує гідроксильний радикал, і викликають активацію перекисного окислення ліпідів клітин мембран та окислювальну модифікацію білків, що призводять до загибелі клітин. Отримані нами дані свідчать про те, що рак яєчників викликає значні зрушення в оксидантно-антиоксидантному стані організму жінки.

Ми вперше в медичній практиці використали метод лазерної поляриметрії (ЛП) для дослідження крові і пунктату дугласового заглиблення пацієток з доброякісними і злоякісними пухлинами яєчників, порівнявши їх з контрольною групою (кров). В зв'язку з цим, приводимо теоретичне обґрунтування застосування методу ЛП для діагностики патологічних станів в біооб'єктах взагалі.

Воно може бути сформульовано у вигляді трьох важливих положень: 1) біотканини, як оптично неоднорідні середовища не руйнують, а змінюють тип і форму поляризації; 2) показники стану поляризації залежать від морфологічної структури тканини та фізіологічного стану рідини; 3) найбільш повно процеси перетворення поляризації біотканинами описуються за допомогою матричного методу, який базується на математичному обґрунтуванні (О.Г. Ушенко, 2000; О.В. Angelsky et al., 2002). Об'єкти нашого дослідження - кров та пунктат дугласового заглиблення у хворих з пухлинами яєчників з точки зору лазерної оптики являють собою двокомпонентну аморфно-кристалічну структуру, архітектоніка якої описується за допомогою матриці Мюллера для оптично одновісних кристалів (О.В. Angelsky et al., 2002). Важливим є те, що при проходженні лазерного променя через ці біооб'єкти змінюється стан його поляризації. Точне визначення стану поляризації і є основою методу діагностики, який ми пропонуємо. Патологічні процеси, в нашому випадку – малігнізація пухлин яєчників, супроводжуються біохімічними змінами в біорідинах (крові та пунктатів дугласового заглиблення), які формують або змінюють кристалічні білкові комплекси, агрегати і т.п. (В.П. Пішак, О.Г. Ушенко, 2000). Ці процеси змінюють поляризацію лазерного променя при проходженні його через біооб'єкт, яка і фіксується за допомогою точних математичних параметрів комп'ютерної обробки зображення.

Про-і антиоксидантні показники крові у обстежених жінок (M±m)

Група	МДА еритроцитів, мкмоль/мл	ОМБ E ₃₇₀ плазми крові, ммоль/г	ОМБ E ₄₃₀ плазми крові, ммоль/г	Молекули середньої маси плазми крові, о.о.г./мл	Каталаза крові мкмоль/хв.мл	Глутатіон відновлений еритроцитів, мкмоль/мл	Церулоплазмін плазми крові, мг/л
Здорові жінки	16,10 ± 0,36	0,97 ± 0,03	0,73 ± 0,04	0,32 ± 0,01	75,3 ± 1,8	2,10 ± 0,03	267,7 ± 5,6
Доброякісні пухлини	19,60 ± 0,42 <i>p₁ < 0,001</i>	1,07 ± 0,05 <i>p₁ > 0,05</i>	0,79 ± 0,04 <i>p₁ > 0,05</i>	0,31 ± 0,01 <i>p₁ > 0,05</i>	68,3 ± 1,6 <i>p₁ < 0,001</i>	1,70 ± 0,05 <i>p₁ < 0,001</i>	209,2 ± 8,5 <i>p₁ < 0,001</i>
Межові пухлини	19,30 ± 0,55 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ > 0,05</i>	1,28 ± 0,07 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i>	1,20 ± 0,08 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i>	0,39 ± 0,01 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i>	62,8 ± 1,9 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i>	1,30 ± 0,05 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i>	315,5 ± 6,0 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i>
Рак яєчників	22,00 ± 0,55 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,01</i> <i>P₃ < 0,01</i>	1,42 ± 0,02 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i> <i>p₃ < 0,001</i>	1,26 ± 0,02 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i> <i>p₃ < 0,01</i>	0,41 ± 0,01 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i> <i>P₃ > 0,05</i>	42,5 ± 1,8 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i> <i>p₃ < 0,001</i>	1,10 ± 0,02 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i> <i>p₃ < 0,01</i>	349,1 ± 5,2 <i>p₁ < 0,001</i> <i>p₂ < 0,001</i> <i>p₃ < 0,005</i>

Примітка:

1. P₁ - в порівнянні з контролем;
2. P₂ - в порівнянні з доброякісними пухлинами
3. P₃ - в порівнянні з межовими пухлинами

На першому етапі дослідження, використовуючи метод локальної поляриметрії, ми опромінили пучком лазера зразки крові практично здорової жінки та пунктату дугласового заглиблення хворої раком яєчників. З рис. 2 видно, що зображення цих зразків навіть у ситуації співвісних поляризатора 4 і аналізатора 9 неоднорідні: спостерігаються по різному освітлені області (біоспектри); поляризаційні зображення їх в схрещених поляризаторі і аналізаторі являють собою ансамблі візуалізованих мікрокристалічних структур.

Рис. 2. Локальна поляриметрія взірців крові здорових жінок (а) та хворих на рак яєчників (б). (Мікрофотографія).

Порівняльний аналіз крові здорових жінок і хворих раком яєчників виявив істотно велику оптичну анізотропію останніх. Якісні дослідження поляризаційних мікроскопічних зображень крові виявили досить розвинену їх мікрокристалічну структуру. Результати дослідження пунктату аналогічні крові жінок.

Наступним кроком було дослідження кількісних параметрів – визначення в крові здорових жінок (а) та хворих на рак яєчників (б) (рис. 3) координатних і вірогідних розподілів величин азимута α поляризації світлових коливань у межах зображення мікрокристалічних утворень. Цей ефект ми одержали обертаючи аналізатор 9 на 180^0 .

Рис. 3. Координатні та вірогідні розподіли величини азимута α крові здорових жінок (а) та хворих на рак яєчників (б)

Рис.. 4. Координатні та вірогідні розподіли величини еліптичності β крові здорових жінок (а) та хворих на рак яєчників (б).

З аналізу Рис. 3 та Рис. 4 випливає: - у всіх типах зразків крові та пунктату присутні області, оптичні властивості яких визначаються анізотропією, що виявляється в зміні орієнтації площини поляризації лазерного пучка, а також у формуванні його еліптичності; - характер залежностей $\alpha(X,Y)$ та $\beta(X,Y)$ зразків крові здорової жінки і хворої раком яєчника відрізняється за рівнем зміни поляризаційних параметрів у 1,5 – 2,0 рази відповідно. Слід відмітити, що відносна кількість анізотропних ділянок у мікроскопічному зображенні крові хворих на рак яєчників істотно вища, ніж в зразках крові жінок з ДПЯ.

На рис. 5 зображені кутові залежності азимута α і еліптичності β поля лазерного

випромінювання розсіяного кров'ю здорових жінок (а) та хворих на рак яєчників (б).

Як видно з рис. 5, у прямому напрямку розсіювання спостерігаються поляризаційні параметри $\alpha(\theta)$, $\beta(\theta) = 5^\circ - 7^\circ$ для контрольної групи і $\alpha(\theta)$, $\beta(\theta) = 9^\circ - 12^\circ$ для групи хворих на рак яєчників. До кутів розсіювання $\theta \leq 30^\circ$ спостерігається монотонне зростання величин поляризаційних параметрів α , β . Динаміка такого зростання для різних груп пацієнтів різна. Криві росту азимута й еліптичності поляризації для контрольної групи досягають екстремального значення для кутів розсіювання $\theta = 25^\circ - 30^\circ$. Потім спостерігається деяке зменшення відносних значень параметрів поляризації. Поляризаційні індикатрис зразків крові і пунктату хворих на рак яєчників характеризуються локалізацією екстремумів в області кута розсіювання $\theta \approx 20^\circ$. Їх величина в 1,2 – 2,0 рази вище відповідних екстремумів кутових залежностей типів і форм поляризації пацієток контрольної групи. Подальше збільшення кута розсіювання супроводжується істотним зменшенням величин поляризаційних параметрів.

Середні індикатрис сили лазерного світла, розсіюються зразками крові здорових жінок менше, ніж у пацієток з раком яєчників. Зразки крові здорових пацієток мають істотно більшу здатність, до розсіювання, ніж аналогічні $I(\theta)$ залежності, обмірювані для зразків крові групи жінок хворих на рак яєчників, - напівширина індикатрис зростає від 10° до 20° . Зразки крові хворих раком яєчника мають напівширину індикатрис $I(\theta) = 32^\circ$.

Необхідно відмітити, що дослідження кутових і тимчасових залежностей кристалізації крові і пунктату дугласового заглиблення, мають досить "гостру" кутову конфігурацію, - більшість енергій поля розсіяного випромінювання ($\approx 80\%$) сконцентровано в напрямку прямого розсіювання; а для зразків пунктату дугласового заглиблення хворих з раком яєчників спостерігається кутове "розмиття" індикатрис, - величина нормованого максимуму (по величині I тах для пунктату) зменшується до рівня 0,8, а напівширина $\Delta\theta \approx 7^\circ$.

Визначена велика здатність крові та пунктату дугласового заглиблення хворих на рак яєчників до розсіювання на наш погляд пов'язана з більш високою концентрацією центрів, що розсіюють – мікрокристалічних комплексів типу протейнових структур. Така особливість проявляється в зміні типу і форми поляризації поля розсіяного лазерного випромінювання.

Дослідження поляризаційної структури випромінювання, розсіяного зразками крові і пунктату для цих груп пацієнтів показали істотне розходження в кутових залежностях і відносних величинах фотометричних і поляризаційних характеристиках лазерного випромінювання.

Динаміка змін азимута α та еліптичності β поляризації світлових коливань (в процесі кристалізації крові у здорових жінок (а) та хворих на рак яєчників (б) проводилися з пряморозсіяного пучка лазерного випромінювання через кожні 6 годин протягом 3 - х діб (Рис. 6).

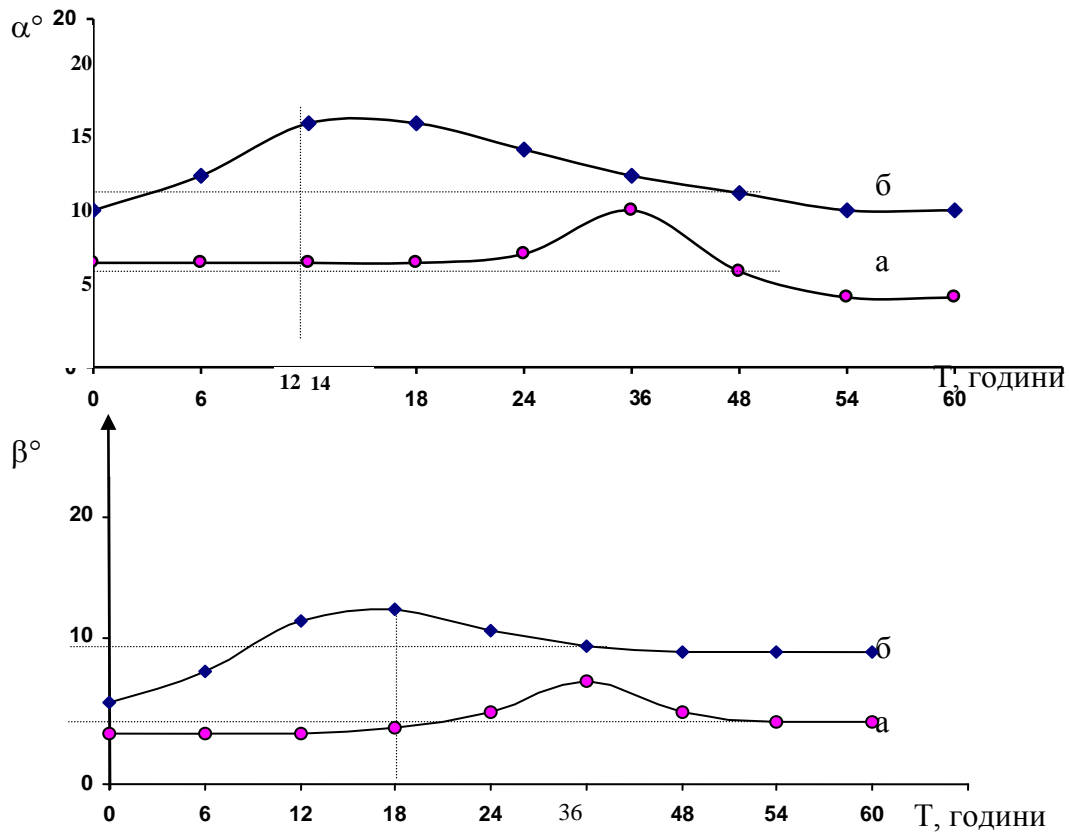


Рис. 6. Динаміка змін азимута α та еліптичності β поляризації в процесі кристалізації крові у здорових жінок (а) та хворих на рак яєчників (б).

З Рис.6 видно, що тимчасові залежності величин поляризаційних параметрів $\alpha(T)$, $\beta(T)$ мають досить складну структуру: так, ці параметри в здорових жінок протягом перших 24 годин залишаються практично незмінними, а протягом наступних 24 годин спостерігається явище обертання площини поляризації і формування еліптичності ($T = 36$ годин). Далі ці величини монотонно падають до постійного рівня $\alpha(T) = 6^\circ$, $\beta(T) = 4^\circ$, відповідно. Параметри хворих на рак яєчників після 12 годин значно збільшують значення азимута і еліптичності пряморозсіяного лазерного випромінювання. Екстремум $\alpha(T)$ досягається при $T = 14$ годин; $\beta(T)$ при $T = 18$ годин. Після цього спостерігається плавне зменшення величин азимута й еліптичності поляризації відповідно до рівня $\alpha(T) = 13^\circ$, $\beta(T) = 9^\circ$. Отримані результати є додатковою інформативною ознакою диференціальної діагностики раку яєчників.

Статистична структура зображень пунктату дугласового заглиблення хворих з доброякісними пухлинами яєчників (а) та хворих на рак яєчників (б) представлена на рис. 7.

Рис. 7. Статистична структура зображень пунктату дугласового поглиблення хворих з доброякісними пухлинами яєчників(а) та хворих на рак яєчників (б)

З Рис. 7 видно, що отримані результати показують: координатні розподіли поляризаційних (α_i, β_i) і фотометричних (I_k^*) параметрів лазерних зображень біорідин – пунктата при ДПЯ і крові у здорових жінок характеризуються фрактальною структурою. Кути нахилу α_j дотичних до $\log\text{-}\log$ залежностей спектрів потужності PSD(alpha), PSD(beta) і PSD(theta = $0^0, 45^0, 90^0$) незмінні в межах трьох декад розмірів ($2\mu\text{m} - 10^3\mu\text{m}$) структурних елементів їхньої архітекtonіки; фрактальні розмірності $D(\rho)$ і $D(\delta)$ різні для різних типів цих біорідин; при ДПЯ та ЗПЯ зміни структури архітекtonіки крові та пунктату виявляються в “руйнуванні” фрактальної структури координатних розподілів (α_i, β_i) і (I_k^*) . Величини кутів $\{\alpha_j\}$ сукупності дотичних до залежностей PSD(alpha), PSD(beta) і PSD(theta = $0^0, 45^0, 90^0$) хаотично змінюється практично у всьому діапазоні масштабів розмірів оптично анізотропних доменів.

Аналіз отриманих результатів дозволяє запропонувати наступну групу діагностичних ознак раку яєчників: а) наявність мікрокристалічних утворень у лазерних мікроскопічних зображеннях двох типів – азимутально обертаючі (рівень величини обертання площини поляризації $\alpha \geq 5\text{-}10^0$); фазоздвигаючі (рівень еліптичності $\beta \geq 5^0$); б) напівширина індикатрис розсіювання сили світла біорідинами $\Delta\theta \geq 15^0$; в) рівень азимута поляризації $\alpha \geq 15^0$; еліптичності $\beta \geq 10^0$; наявність екстремальних значень цих параметрів в області кутів розсіювання, починаючи з 15^0 ; г) «швидкий» ріст азимута і еліптичності поляризації лазерного випромінювання в процесі тимчасової кристалізації крові і пунктата дугласового заглиблення, починаються після 6 - 10 годин збереження зразка в термостаті; д) трансформація оптико-анізотропної структури зображення біорідин із фрактальної (у нормі і при ДПЯ) у статистичну (ЗПЯ).

ЛП визначає інтегральний результат визначає інтегральний результат взаємодії пухлини та організму, на відміну від традиційних біохімічних тестів, які виявляють один із показників метаболізму.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, встановлено, що традиційні методи діагностики пухлин яєчників, мають відносно низький ступінь достовірності. Оцінивши недоліки та переваги окремих традиційних та вперше розроблених нами методів диференційної діагностики, запропонований діагностичний алгоритм, що включає: загальне та спеціальне клінічне обстеження, ультразвукову діагностику, біохімічну діагностику про – та антиоксидантних показників крові, лазерну поляриметрію крові та пунктату дугласового заглиблення хворих на пухлини яєчників, встановили, що ефективність розробленого алгоритма значно переважає діагностичні можливості окремих методів діагностики пухлин яєчників.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, крім науково-практичного узагальнення проблеми, пропонується новий спосіб вирішення актуального завдання - пошуку точних критеріїв диференційної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин яєчників за допомогою вперше експериментально розробленого і клінічно апробованого біофізичного методу лазерної поляриметрії крові і пунктата дугласового заглиблення, а також біохімічного визначення в крові хворих про- і антиоксидантних показників. Це дало підставу залучити їх до диференційно-діагностичного алгоритму пухлин яєчників.

1. Традиційне клінічне обстеження хворих (скарги, опитування, об'єктивне і ультразвукове дослідження) не дає можливості проводити диференційну діагностику доброякісних та злоякісних пухлин яєчників з високою точністю.

2. У хворих злоякісними пухлинами яєчників цитологічне дослідження пунктата дугласового заглиблення підтверджує діагноз тільки в 13 (36,1 %) жінок.

3. Показник маркера СА-125 дає можливість діагностувати злоякісні пухлини яєчників тільки у 19 (32,8%) з 58 обстежених жінок.

4. У хворих із злоякісними пухлинами яєчників в порівнянні з практично здоровими жінками, та пацієнтками з доброякісними та межовими пухлинами яєчників відбувається активація перекисного окислення ліпідів: суттєве ($p_{1,2,3} < 0,001-0,01$) підвищення малонового диальдегіду ($22,0 \pm 0,55$ мкмоль/мл), молекул середньої маси ($0,41 \pm 0,01$ о.о.г/мл), окислювальної модифікації білків E_{370} і E_{430} (відповідно $1,42 \pm 0,02$ та $1,26 \pm 0,02$ ммоль/г).

5. У хворих з злоякісними пухлинами в порівнянні з практично здоровими жінками та пацієнтами з доброякісними та межовими пухлинами яєчників відбувається достовірне ($p_{1,2,3} < 0,001$) пригнічення антиоксидантних показників: зниження активності каталази ($42,5 \pm 1,8$ мкмоль/хв. мл), рівня ($p_{1,2,3} < 0,001-0,01$) відновленого глутатіону ($1,10 \pm 0,02$ мкмоль/мл) та значне ($p_{1,2,3} < 0,005-0,001$) підвищення концентрації церулоплазміну ($349,1 \pm 5,2$ мг/л).

6. Визначення стану про- і антиоксидантної системи в крові рекомендується в якості додаткового інформативного тесту диференційної діагностики в комплексному обстеженні хворих з доброякісними і межовими пухлинами та раком яєчників.

7. На основі дослідження крові і пунктата дугласового заглиблення здорових жінок і хворих доброякісними та злоякісними пухлинами яєчників за допомогою методу лазерної поляриметрії експериментально розроблені і клінічно апробовані фотометричні і поляризаційні критерії, що вказують на наявність малігнізації пухлини:

- наявність мікрокристалічних утворень у лазерних мікроскопічних зображеннях двох типів - азимутально обертаючі (рівень величини обертання площини поляризації $\alpha \geq 5^\circ - 10^\circ$); фазоздвигаючі (рівень еліптичності $\beta \geq 5^\circ$);

- напівширина індикатрис розсіювання сили світла біорідинами $\Delta \theta \geq 15^\circ$;
- рівень азимута поляризації $\alpha \geq 15^\circ$; еліптичності $\beta \geq 10^\circ$; наявність екстремальних значень цих параметрів в області кутів розсіювання, починаючи з 15° ;
- "швидкий" ріст азимута і еліптичності поляризації лазерного випромінювання в процесі тимчасової кристалізації крові і пунктата дугласового заглиблення, починаються після 6 - 10 годин збереження зразка в термостаті;
- трансформація оптико-анізотропної структури зображення біорідин із фрактальної (у нормі і при доброякісних пухлинах яєчників) у статистичну (злоякісних пухлинах яєчників).

8. Метод лазерної поляриметрії крові і пунктата дугласового заглиблення здорових жінок і хворих доброякісними і злоякісними пухлинами яєчників дозволяє з високою чутливістю (96,3%) і точністю проводити диференціальну діагностику доброякісних і злоякісних пухлин яєчників.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для впровадження в роботу гінекологічних відділень пропонується наступний комплексний метод обстеження пацієнок: після детального опитування хворої, збору анамнезу, об'єктивного, бімануального дослідження, проводиться УЗД малого тазу. У випадку виявлення пухлини придатків у пацієнтки береться кров для визначення маркера СА-125 і комплексу прооксидантних (малоновий диальдегід, окислювальна модифікація білків, молекули середньої маси) і антиоксидантних (каталаза, відновлений глутатіон, церулоплазмін) показників крові. Паралельно кров пацієнтки наноситься на предметне скло, зберігається 6-10 годин в термостаті і досліджується методом лазерної поляриметрії по встановлених нами фотометричних та поляризаційних критеріях для раку яєчників. Потім проводиться пункція дугласового заглиблення черевної порожнини, вміст центрифугується, осад наноситься на предметне скло, забарвлюється за стандартною методикою і оглядається під мікроскопом. При труднощах постановки цитологічного діагнозу ("ракові клітки" або "проліферуючі клітини мезотелія") проводиться лазерна поляриметрія пунктата дугласового заглиблення пухлини для диференційної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин яєчників.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Саїді Сухаель Бен Мухамед, Пересунько О.П., Мещишен І.Ф. Про- та антиоксидантні показники крові жінок з пухлинами яєчників // Буковинський медичний вісник. – 2004. – № 1. – С. 121-124. Автор самостійно провів пошук літератури, здійснив формування груп обстеження хворих, забір крові, оцінив та узагальнив отримані результати.

2. Пересунько О.П., Саїді Сухаель Бен Мухамед. Особливості клінічного анамнезу хворих на рак яєчників у Чернівецькій області // Збірник наукових праць „Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики”. – Київ-Луганськ, 2005. – Вип. 12. – С.164-170. Автор самостійно провів пошук літератури, узагальнив отримані результати.

3. Саїді Сухаель Бен Мухамед. Активність каталази у хворих на доброякісні та злоякісні пухлини яєчників // Клінічна та експериментальна патологія. – № 1. – 2005. – С. 90-93. Автор самостійно провів пошук літератури, здійснив формування груп, обстеження хворих, забір крові, оцінив та узагальнив отримані результати.

4. Peresunko A.P., Saidi Suhaiel Ben Mohamed. Laser Polarimetry of bioliquids of patients with benign and malignant ovarian tumors // Proceedings of SPIE (USA). Sixth International Conference of Correlation Optics. – 2004. – Vol. 5477. – P. 524-529. Автор самостійно провів забір крові та вмісту із дуґласового заглиблення хворих, провів лазерно-поляриметричні дослідження, узагальнив результати дослідження.

5. Саїди Сухаель Бен Мухамед. Содержание глутатиона в крови больных доброкачественными и злокачественными опухолями яичников как дифференциально-диагностический критерий // Матеріали VII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2003. – С. 103.

6. Пересунько А.П., Саїди Сухаель Бен Мухамед. Про- и антиоксидантные показатели крови у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников // Book of Abstracts of the 1st Euro-Asian congress “The events of the year in gynecology and obstetrics”. – Saint-Petersbourg, 2004. – P. 63. Автор провів клініко-лабораторне обстеження хворих та оформив тези.

7. Саїди Сухаель Бен Мухамед, Мороз О.К. Сравнительное исследование активности ферментов обмена глутатиона в крови ,больных доброкачественными и злокачественными опухолями яичников // Хист. Матеріали підсумкової наукової конференції студентів і молодих вчених-медиків з міжнародною участю. – Чернівці, 2004. – С. 45. Автор провів клініко-лабораторне обстеження хворих та оформив тези.

8. Пересунько А.П., Ушенко А.Г., Саїди Сухаель Бен Мухамед. Лазерная поляриметрия крови женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников // Проблеми онкології, променевої діагностики і променевої терапії на Буковині. – Чернівці: Прут, 2005. – Вип. 6. – С. 221-222. Автор провів клініко-лабораторне обстеження хворих та оформив тези.

АНОТАЦІЯ

Саїді Сухаель Бен Мухамед. Диференційні критерії діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006.

Наукова робота присвячена вивченню точних критеріїв диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників за допомогою експериментально розробленого та клінічно апробованого біофізичного методу лазерної поляриметрії крові та пунктату дугласового заглиблення, а також біохімічного визначення в крові хворих про - та антиоксидантних показників. Встановлені недоліки традиційних методів (опитування, об'єктивного, ультразвукового, імуноферментного, цитологічного) обстеження хворих з пухлинами яєчників. Визначені достовірні відмінності стану про – та антиоксидантної системи в крові жінок з доброякісними, межовими та злоякісними пухлинами яєчників. Запропоновані фотометричні та поляризаційні критерії лазерної діагностики крові та пунктату дугласового заглиблення хворих на пухлини яєчників, які точно вказують на малігнізацію. Розроблені та впровадженні практичні рекомендації обстеження пацієнток з пухлинами яєчників, що дозволяють з високою точністю проводити диференціальну діагностику доброякісних та злоякісних пухлин яєчників.

Ключові слова: пухлини яєчників, диференційна діагностика, лазерна поляриметрія, про – та антиоксидантні показники.

АННОТАЦІЯ

Саиди Сухаель Бен Мухамед. Дифференциальные критерии диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2006.

Научная работа посвящена изучению точных критериев дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников с помощью сравнения традиционных клинических методов исследования, биохимических методов определения про-и антиоксидантных показателей крови женщин и биофизического метода – лазерной поляриметрии крови и содержимого дугласового углубления больных опухолями яичников.

Сначала была исследована диагностическая ценность традиционных методов дифференциальной диагностики опухолей яичников (жалобы, опрос, объективное, ультразвуковое сканирование органов малого таза (Aloka – SSD 1700; Япония), иммуноферментный (определение уровня СА-125 в сыворотке крови), цитология пунктату дугласового углубления. Установлено, что ультразвуковое исследование имеет погрешности, связанные с техническими возможностями, ограничением в получении информации, квалификацией исследователя. Показатели онкомаркера

СА-125 позволяет диагностировать злокачественные опухоли яичников, только у 19 (32,8 %) из 58 обследованных женщин. Цитологическое исследование содержимого дугласова углубления подтверждает диагноз только у 13 (36,1%) из 36 женщин, больных раком яичников.

Проведена оценка клинической эффективности биохимического метода определения про- и антиоксидантных показателей в крови больных опухолями яичников, которая показала следующие особенности.

Исследования прооксидантной системы показало, что показатели МДА самые высокие у больных с раком яичников ($22,00 \pm 0,55$ мкмоль/мл), существенно меньше ($P_{2,3} < 0,01$) они при доброкачественных ($19,60 \pm 0,42$ мкмоль/мл) и пограничных ($19,30 \pm 0,55$ мкмоль/мл) опухолях яичников и самые низкие ($P_1 < 0,001$) у практически здоровых женщин ($16,10 \pm 0,36$ мкмоль/мл). Аналогичная закономерность наблюдается при исследовании окислительной модификации белков: у больных раком яичников уровень ОМБ E_{370} ($1,42 \pm 0,02$ ммоль/г) и E_{430} ($1,26 \pm 0,02$ ммоль/г) был существенно ($P_3 < 0,001-0,01$) выше, чем у женщин с пограничными опухолями (соответственно $1,28 \pm 0,07$ ммоль/г и $1,20 \pm 0,08$ ммоль/г) и доброкачественными опухолями ($P_2 < 0,001$) яичников (соответственно $1,07 \pm 0,05$ ммоль/г и $0,79 \pm 0,04$ ммоль/г) и контрольной группой (соответственно $0,97 \pm 0,03$ ммоль/г и $0,73 \pm 0,04$ ммоль/г). Уровень молекул средней массы в плазме крови больных раком яичников ($0,41 \pm 0,01$ о.о.г/мл) был значительно ($P_2 < 0,001$) выше, чем у пациенток с доброкачественными ($0,31 \pm 0,01$ о.о.г/мл) опухолями яичников и практически здоровых ($P_1 < 0,001$) женщин ($0,32 \pm 0,01$ о.о.г/мл).

Из таблицы 2 можно сделать вывод, что изменения почти всех показателей в антиоксидантной системы имеют противоположное направление проантиоксидантной системы. У больных раком яичников активность каталазы ($42,5 \pm 1,8$ мкмоль/мин.мл) достоверно ($P_{1,2,3} < 0,001$) ниже, чем у пациенток с пограничными ($62,8 \pm 1,9$ мкмоль/мин.мл) и доброкачественными ($68,3 \pm 1,6$ мкмоль/мин.мл) опухолями яичников и практически здоровых женщин ($75,3 \pm 1,8$ мкмоль/мин.мл). Концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах крови больных раком яичников ($1,10 \pm 0,02$ мкмоль/мл) значительно ($P_{1,2,3} < 0,001-0,01$) ниже, чем у пациенток с пограничными ($1,30 \pm 0,05$ мкмоль/мл) и доброкачественными ($1,70 \pm 0,05$ мкмоль/мл) опухолями яичников и женщинами контрольной группы ($2,10 \pm 0,03$ мкмоль/мл). Уровень церулоплазмينا в плазме крови по мере малигнизации опухолей яичников существенно ($P_{1,2,3} < 0,001-0,005$) увеличивается: самый низкий он у практически здоровых женщин ($267 \pm 5,6$ мг/л), еще больше у женщин с пограничными опухолями ($315,5 \pm 6,0$ мг/л) и самый высокий у больных раком яичников ($349,1 \pm 5,2$ мг/л).

Определение состояния про-и антиоксидантной системы в крови рекомендуется в качестве дополнительного информационного теста дифференциальной диагностики у больных с доброкачественными, пограничными опухолями и раком яичников.

Впервые в медицинской практике использован метод лазерной поляриметрии для исследования крови у здоровых женщин и пунктата дугласового углубления пациенток с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников путем сравнения их с контрольной группой.

Анализ полученных результатов позволяет предложить следующую группу дифференциальных диагностических признаков рака яичников: а) наличие микрокристаллических образований в лазерных микроскопических изображениях двух типов – азимутально вращающие (уровень величины вращения плоскости поляризации $\alpha > 5-10^\circ$); фазосдвигающие (уровень эллиптичности $\beta > 5^\circ$); б) полуширина индикатрис рассеяния силы света биожидкостями $\Delta\theta \geq 15^\circ$; в) уровень азимута поляризации $\alpha > 15^\circ$; эллиптичности $\beta > 10^\circ$; наличие экстремальных значений этих параметров в области углов рассеяния, начиная с 15° ; г) «быстрый» рост азимута и эллиптичности поляризации лазерного излучения в процессе временной кристаллизации крови и пунктата дугласового углубления после 6 - 10 часов сохранения образца.

В проведенном исследовании установлено, что рассмотренные традиционные методы диагностики обладают относительно низкой степенью достоверности. Предложен диагностический алгоритм, включающий: общее и специальное клиническое обследование, ультразвуковую диагностику, биохимическую диагностику про- и антиоксидантных показателей крови, лазерную поляриметрию крови и пунктата дугласова углубления больных опухолями яичников. Установлено, что эффективность разработанного алгоритма значительно превышает диагностические возможности отдельных методов традиционной диагностики опухолей яичников.

Ключевые слова: опухоли яичников, дифференциальная диагностика, лазерная поляриметрия, про-и антиоксидантные показатели.

SUMMARY

Saidi Souhail ben Mouhamed. The differential criteria of diagnostics of benign and malignant ovarian tumors. – Manuscript.

Thesis for a degree of candidate of medical sciences by specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – I.Ya. Gorbachevsky Ternopol Medical University of Ministry of Health of Ukraine. – Ternopol, 2006.

Scientific work is devoted to the study of the exact criteria of differential diagnostics of benign and malignant ovarian tumors with the use of experimentally developed and clinically approved biophysical method of laser polarimetry of blood and punctate of Douglas recession, and also biochemical determination of indices of lipid peroxidation and antioxidant system of the blood of patients. The drawbacks of modern examination (physical, ultrasound, morphological) of patients with ovarian tumors have been determined. The significant differences of the state of lipid peroxidation and antioxidant

system of the blood of patients with benign and malignant ovarian tumors have been revealed. The photometric and polarization criteria of laser diagnostics of blood and punctate of Douglas recession of patients with ovarian tumors which indicate malignancy have been suggested. The practical recommendations of examination of patients with ovarian tumors which allow to conduct differential diagnostics of benign and malignant ovarian tumors with high reliability have been developed and introduced.

Key words: ovarian tumors, differential diagnostics, laser polarimetry, lipid peroxidation, antioxidant system.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВГ – відновлений глутатіон

ДПЯ – доброякісні пухлини яєчників

ЗПЯ – злоякісні пухлини яєчників

К - каталаза

ЛП – лазерна поляриметрія

МДА – малоновий диальдегід

МСМ – молекули середньої маси

МПЯ - межові пухлини яєчників

ОМБ – окислювальна модифікація білків

УЗД- ультразвукове дослідження

ЦП – церулоплазмін