

Міністерство освіти і науки України
Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича
Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології

ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ РІЗНИХ СТАДІЙ РАКУ ЯЄЧНИКА

Дипломна робота
Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала:

студентка VI курсу, групи б11-М
спеціальності 091-біологія та біохімія
освітня програма – Біохімія та
лабораторна діагностика

Ангеліна Василівна Москалюк

Керівник: к.б.н., доц. О. М. Волощук

До захисту допущено:

Протокол засідання кафедри № ____

від „ ____ ” _____ 2025 р.

зав. кафедри _____ доц. Волощук О.М.

Чернівці-2025

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена аналізу лабораторних показників у жінок з ранніми та пізніми стадіями раку яєчників. Встановлено, що у пацієнок з ранніми стадіями раку яєчників вміст еритроцитів зберігається на рівні нижньої межі норми, проте рівень гемоглобіну знижений і знаходиться у межах 100 г/л. У жінок з пізніми стадіями раку яєчників спостерігається виражена анемія, оскільки у них критично низький рівень як еритроцитів, так і гемоглобіну у крові. При цьому показник гематокриту у пацієнок з ранніми стадіями раку яєчників може бути дещо зниженим або зберігатися на рівні нижньої межі норми, проте виражено знижений у жінок з метастазуючим раком яєчників, що підтверджує формування стану анемії у пацієнок з раком яєчників на пізніх стадіях. Окрім того, у всіх пацієнок, незалежно від стадії раку яєчників, спостерігається лейкопенія і тромбоцитопенія, проте у жінок з пізніми стадіями раку яєчників вміст лейкоцитів та тромбоцитів є критично низьким. При цьому у пацієнок з пізніми стадіями раку яєчників показник ШОЕ перевищує значення 60 мм/год, що свідчить про виражений запальний процес, тоді як у жінок з ранніми стадіями раку яєчників показник ШОЕ знаходиться у нормі. На ранніх стадіях раку яєчників у крові не виявляються онкомаркери HE-4 і CA-125, що вказує на низьку чутливість цих онкомаркерів та їх низьку інформативність. Проте на пізніх стадіях раку яєчників виявлено підвищення онкомаркерів HE-4 і CA-125, що вказує на прогресування пухлинного процесу.

Ключові слова: рак яєчників, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, ШОЕ, онкомаркери HE-4 і CA-125

ABSTRACT

The master's thesis is devoted to the analysis of laboratory parameters in women with early and late stages of ovarian cancer. It was found that in patients with early stages of ovarian cancer, the content of erythrocytes remains at the lower limit of the norm; however, the hemoglobin level is reduced and is within 100 g/l. In women with late stages of ovarian cancer, pronounced anemia is observed, since they have a critically low level of both erythrocytes and hemoglobin in the blood. At the same time, the hematocrit index in patients with early stages of ovarian cancer may be slightly reduced or remain at the lower limit of the norm, but is significantly reduced in women with metastatic ovarian cancer, which confirms the formation of a state of anemia in patients with ovarian cancer in the late stages. In addition, leukopenia and thrombocytopenia are observed in all patients, regardless of the stage of ovarian cancer; however, in women with late stages of ovarian cancer, the content of leukocytes and platelets is critically low. At the same time, in patients with late stages of ovarian cancer, the ESR exceeds 60 mm/h, which indicates a pronounced inflammatory process, while in women with early stages of ovarian cancer, the ESR is normal. In the early stages of ovarian cancer, tumor markers HE-4 and CA-125 are not detected in the blood, which indicates a low sensitivity of these tumor markers and their low informativeness. However, in the late stages of ovarian cancer, an increase in tumor markers HE-4 and CA-125 was detected, which indicates the progression of the tumor process.

Key words: ovarian cancer, erythrocytes, leukocytes, platelets, ESR, tumor markers HE-4 and CA-125

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів наукових досліджень інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А. В. Москалюк

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Місце раку яєчників у структурі онкологічних захворювань.....	7
1.2. Етіопатогенез раку яєчників.....	9
1.3. Роль онкомаркерів у діагностиці раку яєчників	11
1.4. Лабораторна діагностика раку яєчників.....	17
1.5. Методи лікування та профілактики раку яєчників.....	18
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	
2.1. Об'єкт та методи дослідження.....	21
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	27
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	36
ДОДАТКИ.....	41

ВСТУП

Онкологічні захворювання залишаються однією з найважливіших медико-соціальних проблем України [1]. При цьому одним з найпоширеніших варіантів летальних гінекологічних неоплазій у жінок залишається рак яєчників. Рак яєчників серед злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи займає перше місце за пізнім розпізнаванням.

Прогноз для жінок з діагностованим раком яєчників залежить від стадії патології на момент встановлення діагнозу. Залежно від того, на якій стадії буде діагностоване це захворювання, терапевтичні підходи будуть відрізнятися. Також це визначатиме тривалість виживання та ймовірність виникнення рецидивів. Проте переважно рак яєчників діагностується у прогресивній стадії, найчастіше у III або IV стадії, оскільки симптоматика цього захворювання не виражена [2]. У роботі Сухіна зі співавторами показано, що “смертність від раку яєчників суворо залежить від стадії захворювання: 5-річний період виживання відзначається у 70 % жінок при I і II стадіях і знижується до 40 % і 20 % при III і IV стадіях” [3].

До основних причин такої низької виживаності пацієнток з раком яєчників належить відсутність симптомів на ранніх етапах захворювання, низька інформативність діагностичних заходів на початкових стадіях, низька ефективність лікування та особливості етіопатогенезу новоутворень яєчників. Тому на ранніх стадіях це захворювання виявляють лише у 15 % пацієнток, тоді як виживаність буде досить високою [4].

“Симптоми раку яєчників є неспецифічними, тому їх досить легко пропустити на ранніх етапах захворювання, оскільки вони мають загальний характер та можуть відображати симптоматику захворювань, не пов’язаних із гінекологічною патологією в цілому. Існуючі скринінгові методи діагностики мають низьку прогностичну цінність та не несуть ніякого позитивного впливу на раннє виявлення та перебіг даного захворювання” [4]. Раннє виявлення раку яєчників та діагностика стадії цієї патології важливі

для підбору адекватної терапії, а також будуть визначати прогноз захворювання [5]. Найбільшою проблемою залишається рання діагностика раку яєчників. Тому залишається актуальним пошук маркерів, які дозволять діагностувати рак яєчників на ранніх стадіях [6].

Метою роботи став аналіз лабораторних показників у пацієнок з різними стадіями раку яєчників.

Для досягнення мети були поставлені **завдання**:

1. Проаналізувати показники гемоглобіну, вмісту еритроцитів та гематокриту як маркерів анемії у пацієнок з ранніми та пізніми стадіями раку яєчників.

2. Оцінити показники вмісту лейкоцитів та тромбоцитів, а також ШОЕ у жінок з різними стадіями раку яєчників.

3. Проаналізувати показники вмісту HE-4 та CA-125 як онкомаркерів раку яєчників у пацієнок з різними стадіями захворювання.

РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Місце раку яєчників у структурі онкологічних захворювань

Рак яєчників (РЯ) належить до широко розповсюджених онкологічних захворювань і займає третє місце після новоутворень тіла та шийки матки. Лише у 2022 році в Україні виявлено 3172 нових випадки раку яєчників, що перевищувало показники з попереднім роком на 1,3 %. У цьому ж році зареєстровано 1555 випадків смертей від раку яєчників [7]. Переважно це захворювання виявляють у жінок віком 55-65 років. Причиною такого високого відсотка смертності серед жінок з раком яєчників є насамперед безсимптомний перебіг і неефективний ранній скринінг, тому у більшості випадків це захворювання діагностується тоді, коли вже метастази уражають інші органи і, відповідно, виявляються додаткові симптоми. Характер метастазування при раку яєчників суттєво відрізняється від метастазування, яке спостерігається при інших видах раку.

Рак яєчників включає групу злоякісних новоутворень, які відрізняються за молекулярними та клінічними характеристиками, а також за прогнозом [8]. Цей вид захворювання цей називають «тихим вбивцею». За поширеністю у світі рак яєчників займає сьоме місце серед інших видів злоякісних утворень. У роботі Селюкова і співавт. показано, що “Згідно з прогнозами Globocan, до 2040 року кількість жінок з діагнозом рак яєчників зросте майже на 37 % і перевищить 428 000. Рак яєчників є основною причиною смертності серед гінекологічних онкологічних захворювань у розвинених країнах, при цьому щороку його діагностують майже у 240 000 жінок” [2].

До чинників, які підвищують ризик виникнення раку яєчників, належать раннє менархе, безпліддя, використання оральних контрацептивів, терапія гормональними препаратами, пізня менопауза, наявність новоутворень яєчників або молочної залози у спадковому анамнезі, професійний контакт з мутагенами або канцерогенами [9].

Серед гістологічних варіантів раку яєчників виділяють “серозні карциноми (СК), муцинозні карциноми (МК), ендометріюїдні карциноми (ЕК), світлоклітинні карциноми (СвК), злоякісні пухлини Бреннера (ЗПБ), серозно-муцинозні карциноми (СМК) та недиференційовані карциноми (НК)” [10]. На частку серозних типів раку яєчника припадає близько 70 % випадків, на світлоклітинні та ендометріюїдні – приблизно по 10 %, на муцинозні – біля 3 %, та приблизно 5 % на недиференційовані серозні карциноми. Черниченко із співавт. показав, що “есі ці типи суттєво відрізняються за ступенем диференціювання клітин, генетичними факторами, ризиком розвитку, попередниками ураження, поширеністю, молекулярними змінами у процесі онтогенезу та реакцією на хіміотерапію і прогнозом. Менш поширеними (3%) є злоякісні пухлини яєчника з зародкових клітин (дизгерміноми, пухлини із жовткового мішка і незрілі тератоми) та потенційно злоякісні стромальні пухлини, що розвиваються із статевого шнура (1-2%), серед яких найчастіше реєструють гранульозоклітинні пухлини” [11].

У літературі зустрічається також інший підхід до поділу епітеліального раку яєчників, в основі якого лежить ступінь патологічного розвитку [12]. До злоякісних утворень I субтипу відносять рак яєчника низької градації, ознаками якого є високий ступінь диференціювання, чітка локалізація і геномна стабільність. До цього субтипу відносять муцинозні, ендометріюїдні, серозні, перехідні та світлоклітинні карциноми. Проте у пухлинах цього субтипу можуть виявлятися точкові мутації окремих генів, зокрема B-Raf, KRAS, BRAF.

До пухлин II типу відносять недиференційовані утворення, з високою геномною нестабільністю, що швидко метастазують. До цього субтипу відносять серозні аденокарциноми високої градації, карциносаркому, ендометріюїдну та недиференційовану карциному. Особливістю цих пухлин є наявність мутацій у генах, продукти яких беруть участь у проліферації, ангиогенезі, апоптозу, інвазії та метастазуванні.

1.2. Етіопатогенез раку яєчників

Злоякісні утворення яєчників відносять до гормонозалежних пухлин, оскільки основний механізм розвитку раку яєчників базується на гормональному дисбалансі в системі «гіпофіз-яєчники» та виникненні гіперстимуляції естрогенами [13]. Ендрогени, естрогени, а також гонадотропні гормони можуть індукувати розвиток раку яєчників, тоді як прогестерон і гонадотропін – запобігати цьому захворюванню. Фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони здатні стимулювати поверхневий епітелій яєчників, що підвищує ризик його злоякісної трансформації. Рецептори до цих гормонів локалізовані на плазматичних мембранах ракових клітин і забезпечують вплив на них. Хоріонічний гонадотропін, фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони здатні активувати поділ ракових клітин яєчника та стимулювати мітогенпротеїнкіназу. У свою чергу це стимулюватиме підвищення експресії рецепторів епідермального фактору росту, а також деяких онкогенів, зокрема β -катеніну, Meis-1, інтегрину β -1, цикліну G2, інсуліноподібного фактору росту 1.

З віком у крові жінок підвищується концентрація гонадотропінів та спостерігається збільшення частоти раку яєчників, при цьому тривале застосування контрацептивних препаратів сповільнює секрецію гонадотропінів і, відповідно, призводить до значного зменшення захворюваності на рак яєчників.

Серед підтипів епітеліального раку яєчників найчастіше зустрічається серозний варіант [14]. Припускають, що існує основні два сигнальні шляхи виникнення цього варіанту раку яєчників. Низькозлоякісні серозні новоутворення повільно прогресують і досить часто виявляються ще на початкових стадіях, коли пухлина ще обмежена яєчником і метастазування немає. Такі пухлини виникають з атипових проліферативних пухлин, для яких властиві мутації KRAS, BRAF і ERBB2, і є генетично стабільними. У той же час високозлоякісні серозні карциноми є досить агресивними,

формується із інтраепітеліальних карцином, локалізованих у фаллопіївій трубці, і зазвичай діагностуються вже на пізніх стадіях. У більшості випадків для них характерні мутації TP53. При такому варіанті раку яєчників першопричиною є інтраепітеліальна карцинома фімбріального відділу маткової труби, тоді як зміни у яєчниках є вторинними. Окрім того, високозлоякісна серозна карцинома може виникати внаслідок імплантації нормального фімбріального епітелію на поверхні яєчника у ділянці розриву при овуляції. У цій ділянці може формуватися кортикальна інклюзійна кіста з подальшим її злоякісним переродженням.

Показано також існування зв'язку між частотою виникнення раку яєчників і тривалістю застосування комбінованої замісної гормонотерапії: у жінок, які у період постменопаузи проходили таку терапію, значно підвищувався ризик розвитку раку яєчників [15]. Водночас у цих жінок зростала частота виникнення раку молочної залози та ендометрію. Подібну негативну дію на організм жінок мали речовини, які проявляють антиестрогенні ефекти на гіпоталамус через підвищення продукування гонадотропінів та, відповідно, підвищення ризику злоякісної трансформації клітин яєчника. У роботі Черниченко і співавторів показано, що до таких речовин найчастіше належать “стійкі галогенізовані органічні сполуки (поліхлоровані біфеніли – ПХБ), деякі пестициди (ДДТ), полібромовані діетилефіри, діоксини, пластифікатори (бісфенол А – БФА, фталати), сурфактанти (ноніл-, октилфенол) та пестициди, у тому числі фунгіциди, гербіциди. Серед добре відомих пестицидів як ЕД, крім ДДТ, було ідентифіковано ліндан, атразин, діамінохлортриазин, ендосульфат, діелдрин, метоксіхлор (МОХ) та його метаболіт тощо. Вплив ЕД на людей може відбуватися через надходження до організму різними шляхами: через вдихання забрудненого повітря, проникнення через шкіру, а найчастіше – при споживанні забруднених харчових продуктів, напоїв та питної води” [11].

Складною клінічною проблемою залишаються часті рецидиви раку яєчника [16]. У 96 % пацієток з раком яєчників виникають рецидиви, а хіміотерапія зрідка є ефективною. Метастазовані пухлини суттєво відрізняються від первинної, оскільки під час прогресії збільшується ступінь автономності ракових клітин внаслідок відбору клонів, які стійкі до хіміопрепаратів та іонізуючої радіації. У цих клонах клітин активуються адаптивні механізми, внаслідок чого виживають найбільш злоякісні, що врешті рещт призводить до прогресування пухлини. У цьому процесі такі характеристики як чутливість до ліків, інвазивність змінюються у бік підвищення злоякісності, що пояснює низьку ефективність лікування та несприятливий перебіг захворювання. Тому рецидив раку яєчників є резистентним до терапії станом, що потребує вчасного виявлення невеликих за розміром новоутворень для підбору кращої схеми лікування та покращення віддаленого прогнозу [17].

1.3. Роль онкомаркерів у діагностиці раку яєчників

На сьогодні методи діагностики та підходи до терапії раку яєчників удосконалені, проте віддалені результати лікування є незадовільними [18]. Це пов'язують з різними причинами: по-перше, рак яєчників характеризується високою агресивністю, а по-друге – ці пухлини є резистентними до більшості протипухлинних препаратів, тому у більшості пацієток це захворювання швидко прогресує. В основі такої резистентності лежить індивідуальна генетична резистентність та виникнення резистентних клітин внаслідок повторних курсів протиракової терапії.

Раннє виявлення раку яєчників та діагностика стадії цієї патології важливі для підбору адекватної терапії, а також будуть визначати прогноз захворювання. Найбільшою проблемою залишається рання діагностика раку яєчників, оскільки на початкових етапах захворювання має прихований перебіг. Тому залишається актуальним пошук маркерів, які дозволять діагностувати рак яєчників на ранніх стадіях. Загалом нині виділяють 4 групи

маркерів: метаболічні маркери, онкофетальні онкогени, плацентарні антигени та мембранні антигени трансформованих клітин [19].

Парижак С.Я. з співавт. у своїй роботі показали, що “до плацентарних відносять хоріонічний гонадотропін (ХЧГ), плацентарний лактоген, трофобластичний β 1-глікопротеїн (ТБГ), які специфічні для трофобластичної хвороби і хоріокарциноми яєчників. Високі сироваткові концентрації β -субодиниці ХЧГ у невагітних жінок вказують на наявність трофобластичної пухлини, або хоріокарциноми яєчників у 98% випадків. Рівні сироваткового гонадотропіну людини вірогідно відрізняються у хворих із доброякісними і злоякісними пухлинами яєчників. ХЧГ-позитивні сироватки було знайдено в 26,7% хворих із доброякісними і 67% хворих зі злоякісними пухлинами яєчників. Експресія ХЧГ у тканинах раку яєчників варіює залежно від рівня та стадії пухлинного процесу” [20]. Рідше з діагностичною метою визначають плацентарний лактоген, оскільки при раку яєчників його вміст підвищений лише у 72 % пацієнтів.

До метаболічних онкомаркерів відносять простагландини, термостабільну лужну фосфатазу, γ -естеразу, які мають найвищу діагностичну цінність при раку ендометрію. Раковомембранний антиген та α -фетопротеїн належать до онкофетальних антигенів, оскільки також виявляються у тканинах плоду. α -фетопротеїн є специфічним для ембріональних тератокарцином яєчників, а також гепатоцелюлярного раку печінки. Його високі концентрації виявляють у кожній третій пацієнтки з раком шийки матки і у більше половини пацієток з раком ендометрію. Проте для цього онкомаркеру характерна низька специфічність, тому його практично не використовують для первинного лабораторного обстеження при підозрі на рак.

До основних маркерів раку яєчників належать пухлиноасоційовані антигени СА-125, СА 15-3, СА 72-4, СА 19-9 [21]. Найчастіше рекомендують визначати СА-125, що є найбільш інформативним тестом для діагностики раку яєчників. У нормі вміст цього онкомаркеру не перевищує 35 Од/л. У

більшості жінок з пухлинами яєчника різної етіології цей онкомаркер підвищений, і його рівень залежить від гістологічного варіанту пухлини і стадії захворювання. Підвищення рівня цього онкомаркера може також спостерігатися у незначній кількості жінок з доброякісними пухлинами яєчників. Вміст СА-125 у крові залежить від розміру новоутворення, і якщо діаметр пухлини перевищує 1-2 см, то концентрація СА-125 буде підвищена порівняно з нормою. Також існує кореляція між вмістом СА-125 і стадією раку яєчника: лише у половини пацієток на I-II стадії раку вміст СА-125 підвищений, тоді як на III-IV стадії раку яєчника його вміст підвищений у понад 90 % жінок. Показано також, що у термінальній стадії захворювання може спостерігатися зниження вмісту СА-125, що може бути пов'язано з посиленою секрецією цього онкомаркера в асцитичну рідину. Також спостерігається кореляція між рівнем СА-125 і очікуваним періодом без рецидиву: чим нижчий вміст онкомаркера у крові після хіміотерапії, тим у віддаленіший період з'явиться рецидив. Тому у клінічній практиці визначення вмісту СА-125 у крові хворих з раком яєчників використовується для оцінки успішності медикаментозного лікування після хірургічного втручання [22]. Проте обґрунтування потребує можливість використання цього тесту для ранньої діагностики раку яєчників, прогнозування перебігу захворювання та диференційної діагностики раку яєчників різної етіології. Одноразове визначення концентрації СА-125 не володіє достатнім рівнем специфічності та чутливості, тому не дозволяє диференціювати доброякісні та злоякісні пухлини яєчника на ранніх стадіях, оскільки у таких випадках рівні цього онкомаркера практично не відрізняються. Окрім того, підвищення концентрації СА-125 може спостерігатися у пацієток з раком негінекологічної локалізації. Парижак С.Я. з співавт. у своїй роботі показали, що "сироватковий рівень СА-125, який перевищує дискримінаційний, виявляється у 15% хворих на рак шлунка, у 16,6% на рак товстої кишки, у 16,7% на рак легенів, у 16,6% на рак молочної залози, у 26,3% на рак підшлункової залози За поширеного раку шлунка підвищений рівень СА-

125 (≥ 350 од./мл) на старті лікування служить незалежним фактором поганого прогнозу і може відображати не тільки об'єм пухлинної тканини, але і агресивність процесу” [19]. Також підвищений рівень СА-125 може виявлятися у вагітних жінок у першому триместрі вагітності, у жінок з ендометріозом та у період менструації. Водночас, якщо концентрація СА-125 у крові зберігається у межах норми, це не виключає наявності раку яєчників. Тому при діагностиці раку варто проводити визначення кількох онкомаркерів, зокрема СА-125, СА 72-4 і TPS (тканинного поліпептидного антигену).

На сьогодні відмічено, що чим нижчий рівень СА-125 після проведеної первинної терапії, тим період без рецидивів буде вищим. Якщо вміст СА-125 у крові після завершення комплексного лікування не перевищує 10 Од/мл, очікується найкращий прогноз і тривалий безрецидивний період. Якщо у динаміці спостереження за пацієнтками з раком яєчників виявляють стійке підвищення цього онкомаркера, це свідчить про виникнення рецидиву. Проте для жінок з ендометріозом яєчників не доцільно проводити визначення вмісту СА-125 у крові. У такому випадку рекомендовано визначати маркер HE4, оскільки його рівень не залежить від наявності ендометріозу і вважається більш чутливим маркером [15].

У роботі Вовчук Л.І. також показано, що “найбільш успішно тест на рівень СА-125 у сироватці крові пацієнток з карциномою яєчників використовують при оцінці ефективності хіміотерапії після оперативного втручання й при диспансерному спостереженні хворих з метою раннього виявлення рецидивів. Встановлено, що рівень СА-125 підвищувався за 3 – 6 місяців до прояву клінічних симптомів рецидиву захворювання. Однак до наступного часу не з'ясовано, що є дискримінаційним рівнем (дР) вмісту СА-125 у прооперованих хворих. Використання цього тесту при ранньому виявленні захворювання, диференційній діагностиці, прогнозуванні перебігу хвороби вимагають подальшого обґрунтування. Метод однократного визначення рівня СА-125 у сироватці крові пацієнток не має ні достатньої

чутливості (відсоток правильних позитивних діагнозів), ні специфічності (відсоток правильних негативних діагнозів), щоб бути використаним у клінічній і диференційній діагностиці. Одиничні виміри не дозволяють установити розходження між ранніми (I і II) стадіями раку яєчників і доброякісними пухлинами. це пояснюється значним перекриванням рівнів СА-125 в області низьких значень у здорових жінок і у хворих з новоутвореннями яєчників. При моніторингу раку яєчників ре-комендується проведення серійних визначень СА-125” [22].

Для діагностики раку яєчників також визначають рівень антигену СА 19-9, який у нормі продукується печінкою плоду або підшлунковою залозою. У нормі його вміст не перевищує 37 Од/л. Підвищення вмісту СА 19-9 може вказувати на наявний рак яєчника, матки, а також рак шлунку і підшлункової залози. Якщо рівень СА 19-9 у крові перевищує 10 тис. Од/л, це свідчить про наявність віддалених метастазів.

Відомо, що основну роль у патогенезі раку яєчників відіграють мутації [23]. В основному мутації виникають у генах-супресорах або онкогенах. Внаслідок таких мутацій виникають порушення регуляції клітинного циклу та диференціювання, наслідком чого стає порушення адекватної імунної відповіді. У переважній більшості випадків у жінок зі спадковою схильністю до раку яєчника виявляють мутації гена-супресора BRCA1. Цей ген містить 22 екзони, локалізований на хромосомі 17q12-21. У жінок з мутаціями цього гену ризик виникнення злоякісного утворення у яєчниках сягає 70 %. Також у жінок з мутацією вказаного гену рак яєчника може виникати у більш ранньому віці, при цьому пухлини можуть виникати у молочних залозах. У сімейному анамнезі таких жінок виявлені випадки як раку яєчника, так і раку молочної залози. Переважно у пацієток з BRCA1-асоційованим раком яєчників виникає серозна аденокарцинома, середній вік – 48 років [24].

Парижак С.Я. з співавт. у своїй роботі показали, що “мутації гена BRCA2 було виявлено в сім'ях, де не спостерігалось зв'язку між синдромом раку молочної залози і яєчників та мутаціями гену BRCA1. Ген BRCA2,

локалізований на хромосомі 13q12-13, складається з 26 кодуєчих екзонів. За своїми функціями BRCA2 також належить до генів-супресорів пухлинного росту. На відміну від BRCA1, мутації BRCA2 можуть бути не тільки спадковими, але й спонтанними і виявлятися на пізніх стадіях спорадичного раку яєчників. Продукти генів BRCA1 і BRCA2 беруть участь у різних клітинних процесах, головним чином, пов'язаних з активацією транскрипції та репарації ДНК. Наприклад, показано, що клітини з інактивованим геном BRCA2 характеризуються підвищеною чутливістю до мутагенів і інтенсивніше накопичують хромосомні пошкодження” [19].

У багатьох випадках раку яєчників спостерігається активація онкогену K-RAS. Цей ген кодує білок, що належить до класу G-протеїнів, і опосередковує регуляцію низки клітинних процесів. Залежно від гістологічного варіанту і локалізації новоутворень у яєчниках характер мутацій у цьому гені може бути різний. Оскільки мутації у гені K-RAS частіше виявляють при муцинозному раку яєчників, цей маркер рекомендують використовувати для диференційної діагностики муцинозного та немучинозного раку яєчників.

Ще один онкоген, який почали досліджувати для діагностики раку яєчників, позначають c-erbB2/HER2. Цей ген кодує протеїн, що належить до родини рецепторів епідермального фактору росту. Майже у половині випадків раку яєчників спостерігається гіперекспресія цього онкогену. Проте наявні у літературі дані суперечливі, тому цей тест не рекомендовано використовувати для ранньої діагностики раку яєчників [25].

Важливий вклад у патогенез раку яєчників роблять мутації супресорного гену p53. Цей ген знаходиться у ділянці короткого плеча хромосоми 17, кодує протеїн p53, що відіграє важливу роль у регуляції поділу та апоптозі клітин. Відомо, що здатність уникати апоптозу є важливою ознакою злоякісного переродження клітин. Якщо виникає мутація у гені p53 і утворюється мутантний протеїн p53, то поділ клітин порушується і стає неконтрольованим, відповідно пухлина стає агресивною. Мутації гену

p53 переважно виникають у пацієток з інвазійним раком високого ступеня злоякісності. У 80 % випадків раку яєчника виявлена експресія мутантного протеїну p53. При цьому саме з продуктом цього гену пов'язують виникнення резистентності злоякісних новоутворень яєчників до хіміотерапії.

Причиною накопичення геномних порушень вважають повторне ураження епітеліальних клітин яєчників та посилений їх поділ у постовуляторну фазу. Наявність у яєчниках епітеліальних кіст є фактором ризику канцерогенезу через паракринну або аутокринну активацію цитокінів, зокрема VEGF, що стимулюють деякі сигнальні шляхи та внутрішньоклітинні процеси [1]. Так, VEGF здатний посилювати ангиогенез новоутворень, підвищувати проникність кровоносних судин. Цей цитокін навіть розглядають як предиктор виживаності жінок з раком яєчників та маркер злоякісності.

1.4. Лабораторна діагностика раку яєчників

Комплекс діагностичних заходів для пацієток з підозрою на рак яєчників повинен включати збір анамнезу, загальне клініко-лабораторне, гістологічне та цитологічне обстеження, а також обстеження з використанням інструментальних методів – УЗД, ендоскопії тощо. Клінічними проявами раку яєчників може бути відчуття тиску у області тазу та порушення менструального циклу [26]. Необхідним є визначення у крові концентрації онкомаркерів, насамперед СА-125. У більшості випадків цей маркер підвищений уже на початкових стадіях захворювання. Для діагностики наявності метастазів рекомендовано визначати раково-ембріональний антиген (РЕА). Цей білок використовується для диференційної діагностики етіології раку яєчників, тобто, щоб визначити, чи рак яєчників є первинним, чи злоякісні новоутворення у яєчнику є метастазами при раку органів шлунково-кишкового тракту [27].

Ультразвукове дослідження дає можливість оцінити структуру яєчників та визначити доброякісність чи злоякісність пухлин. Комп'ютерна томографія дозволяє оцінити об'єм пухлини та розробити схему оперативного лікування. МРТ при підозрі на рак яєчників не використовується. Для раннього виявлення раку яєчників на сьогодні також пропонується використовувати ультрасонографію із режимом кольорового доплерівського картування. Цей метод дозволяє диференціювати доброякісні та злоякісні утворення яєчників.

Після підтвердження діагнозу важливо визначити стадію раку яєчників. Для цього використовують загальноприйнятую класифікацію Міжнародної федерації акушерства та гінекології. При постановці діагнозу уточнюють локалізацію та гістологічний варіант злоякісного утворення, ступінь його диференціації. Так, вказують гістологічний варіант пухлини: серозний, муцинозний, ендометріюїдний, світлоклітинний, перехідноклітинний, плоскоклітинний.

На сьогодні відсутні програми обстеження жінок для раннього виявлення раку яєчників. У загальній клінічній практиці проводять трансвагінальне УЗД органів малого таза, стандартний гінекологічний огляд та визначають у сироватці антиген СА-125, проте такі підходи не знижують смертність жінок від раку яєчників [28]. Скринінгу повинні підлягати усі жінки з високим ризиком виникнення раку яєчників, насамперед жінки з синдромом Лінча; жінки, у родинному анамнезі яких були випадки раку яєчників, а також жінки з BRCA-мутаціями. Жінки цієї групи починаючи з 30 років повинні проходити обстеження кожних півроку, зокрема УЗД та визначення концентрації СА-125 у крові. Також після народження дітей жінкам цієї групи рекомендовано проведення двобічної сальпінгофоректомії. Такі підходи дозволять знизити ймовірність виникнення раку яєчників та раку молочних залоз практично на 80%.

1.5. Методи лікування та профілактики раку яєчників

Лікування раку яєчників є досить складним і не завжди ефективним. Найчастіше проводять комбінований варіант, який включає оперативне втручання і застосування хіміотерапії [29]. Відомо, що навіть у випадку досягнення ремісії при проведенні хіміотерапії комбінацією паклітакселу та карбоплатину, через певний період у пацієток знову виникає рецидив. В останні роки показано підвищення виживаності пацієток з раком яєчників, проте це зумовлено ефективним лікуванням рецидиву. Розроблено кілька схем лікування рецидивів, які є досить ефективними. Проте у різних жінок тривалість ремісії і ефективність лікування є зовсім різними, причини чого залишаються не зрозумілими.

Одним з найважливіших етапів лікування пацієток з раком яєчників є хірургічне втручання. Важливою умовою є фаховість лікаря, який повинен мати онкогінекологічну підготовку, та володіти різними способами хірургічних втручань. Лікування повинно відбуватися у спеціалізованому онкологічному стаціонарі. Обсяг операції залежить від загального стану пацієток, наявності супутньої патології та поширеності патологічного процесу.

На ранніх стадіях раку яєчників необхідно проводити абдомінальну гістеректомію, двобічну сальпінгоофоректомію, оментектомію. Окрім того, лікар-хірург здійснює біопсію очеревини, проводить огляд черевної порожнини для оцінки змін лімфовузлів, а також проводить перитонеальні змиви [28]. Якщо хворі хочуть зберегти репродуктивну функцію, на 1а стадії раку лікар може провести консервативну операцію та здійснити однобічну аднексектомію. Ведуться дискусії щодо можливості лапароскопічних операцій. Перевагою такого втручання є низька травматичність та короткий період реабілітації. Проте недоліками цього методу є існування ризику виникнення метастазів та висока ймовірність розриву кістозної пухлини. Також при такому варіанті втручання не можливо провести огляд гепатодіафрагмальної зв'язки, сальникової сумки, селезінково-

діафрагмальної зв'язки. У роботі Свінціцького зі співавт показано, що “хірургічне стадіювання включає взяття перитонеальних змивів, біопсію очеревини (очеревина таза, латеральних каналів черевної порожнини та діафрагми (4 – 6 зразків), оментектомію (не меншого обсягу ніж на рівні поперечної ободової кишки), тазову та парааортальну лімфодисекцію до рівня лівої ниркової вени, а також апендектомію при муцинозному РЯ. Незважаючи на стрімкий розвиток малоінвазивних методик, відкрите хірургічне втручання залишається стандартним підходом. Раціональний вибір такого підходу ґрунтується на точності макроскопічної оцінки та зниженні ризику розриву капсули первинної пухлини під час її видалення” [26]. На ранніх стадіях раку також необхідно проводити ад'ювантну хіміотерапію з використанням препаратів платини, оскільки згідно досліджень такі жінки мають вищу виживаність порівняно з нелікованими пацієнтками. Проте для пацієток зі стадією IA та ступенем диференціації G1-G2 серозного раку яєчників ад'ювантня хіміотерапія не рекомендована.

Галанджій пропонує такі підходи до профілактики раку яєчників:

“1) оральні контрацептиви знижують ризик як раку яєчників I типу, так і раку яєчників II типу і вважаються безпечними для носіїв мутації BRCA1 і BRCA2;

2) перев'язка маткових труб – епідеміологічні дані вказують на те, що перев'язка маткових труб пов'язана зі зниженням частоти раку яєчників як у загальній популяції, так і у жінок групи високого ризику;

3) виявлено, що сальпінгофоректомія (RRSO) знижує ризик раку яєчників на 80% у жінок з мутаціями BRCA1 і BRCA2;

4) стратегія спрямована на покращення ідентифікації та генетичного тестування жінок з успадкованим високим ризиком розвитку раку яєчників;

5) сальпінгектомія – альтернативна стратегія до інших методів стерилізації і під час гістеректомії чи інших операцій на органах малого таза для зниження за хворюваності, а також рівня смертності від раку яєчників у загальній популяції” [30].

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Об'єкт та методи дослідження

У роботі проаналізовані результати лабораторного обстеження жінок з діагностованим раком яєчників. Усім пацієнткам було проведено ультразвукове дослідження, яке дозволяло оцінити розміри, локалізацію та ехоструктуру пухлин. Також комплексне обстеження жінок включало загальноклінічне лабораторне і біохімічне обстеження, визначення у сироватці крові онкомаркерів СА-125 і HE-4. Усі дослідження проведені відповідно до Настанови 01088. Злоякісні новоутворення в гінекології [31].

За результатами комплексного обстеження жінки були поділені на 2 групи: I – пацієнтки з ранніми стадіями раку яєчника, II – пацієнтки з раком яєчників та метастазуванням.

Визначення вмісту гемоглобіну у крові

Визначення вмісту гемоглобіну у крові проводили з використанням набору реагентів ГЕМОГЛОБІН СпЛ.

Метод базується на взаємодії гемоглобіну з заліzosиньородистим калієм з утворенням метгемоглобіну, який, взаємодіючи з ацетонціангідрином, утворює забарвлену сполуку, що має максимум поглинання при довжині хвилі 500-550 нм.

У три пробірки, холосту, дослідну та стандартну, вносили по 5 мл робочого розчину. У холосту пробу вносили 20 мкл фізіологічного розчину, у стандартну – 20 мкл стандартного розчину гемоглобіну, а у дослідну – 20 мкл венозної або капілярної крові. Проби перемішували та витримували 10 хв при кімнатній температурі, після чого визначали оптичну густину стандартної та дослідної проби проти холостої. Розрахунки проводять за формулою:

$$C_{\text{дос}} = E_{\text{дос}} / E_{\text{ст}} \times C_{\text{ст}},$$

де $C_{\text{дос}}$ – концентрація гемоглобіну в дослідному зразку, г/л,

$E_{\text{дос}}$ – опт. щільність дослідної проби,

$E_{\text{ст}}$ – опт. Щільність стандарту,

Сст – вміст гемоглобіну в стандартній пробі, г/л.

Норма – 120-160 г/л.

Визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гематокриту проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі ВС-3000 plus згідно інструкції виробника. Для проведення аналізу використовували 13 мкл венозної крові або 20 мкл капілярної крові пацієнток.

Визначення ШОЕ

Швидкість осідання еритроцитів визначали за методом Панченкова: “Прилад Панченкова складається з дерев’яного або пластмасового штатива з гніздами і скляних капілярів з мітками 0, К, Р. Мітки 0 і К знаходяться на одному рівні – 100 мм від кінця піпетки. На початку роботи капіляр змочують 5 %-ним розчином натрію лимоннокислого. Потім розчин набирають до мітки Р (50 мм), переносять його на предметне скло або у фарфорову чашку. Піпеткою беруть кров до мітки К і змішують її з натрію цитратом. Стабілізовану кров набирають у піпетку до мітки 0 і ставлять у штатив. Швидкість осідання еритроцитів визначають за висотою стовпчика плазми, який знаходиться над осадом крові (у мм)” [32].

Визначення онкомаркеру НЕ-4

Вміст НЕ-4 у крові визначають імунохемілюмінесцентним аналізом з використанням стандартного набору реагентів згідно інструкції виробника: “Метод базується на імунохемілюмінесцентному аналізі за типом сендвіча. Зразок, буферний розчин, магнітні мікросфери, вкриті моноклональними антитілами до НЕ-4, ретельно перемішуються, інкубуються та проходять цикл відмивання після осадження в магнітному полі. Після цього додаються мітки АВЕІ з іншими моноклональними антитілами до НЕ-4, відбувається реакція для утворення комплексів за типом сендвіча, а після неї – інкубування. Після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується цикл відмивання. Після цього додаються стартери 1 і 2 для

запуску хемілюмінесцентної реакції. Інтенсивність світлового сигналу вимірюється фотоелектронним помножувачем у відносних світлових одиницях і є пропорційною до концентрації HE-4 у зразку” [33].

Визначення онкомаркеру СА-125

Для визначення онкомаркеру СА-125 використовують набір реагентів для визначення СА-125 методом ІХЛА: “У цьому методі калібратор СА-125, зразок пацієнта або контроль спочатку додають до лунки, вкритої стрептавідином. Додають біотинильовані моноклональні та мічені ферментом антитіла (спрямовані проти окремих і різних епітопів СА-125) і змішують реагенти. Реакція між різними антитілами до СА-125 і нативним СА-125 утворює сендвіч-комплекс, який зв’язується зі стрептавідином, нанесеним в лунках. Після завершення необхідного інкубаційного періоду зв’язаний кон’югат фермент-антитіло СА-125 відокремлюють від незв’язаного кон’югату фермент-антитіло СА-125 шляхом аспірації або декантації. Активність ферменту, присутнього на поверхні лунки, визначають кількісно за допомогою реакції з відповідним субстратом для отримання світла. Використання кількох референсних калібраторів сироватки з відомими рівнями СА-125 дозволяє побудувати криву активності та концентрації «доза-відповідь». Порівнюючи з кривою доза-відповідь, активність невідомого зразка можна корелювати з концентрацією СА-125. Основні реагенти, необхідні для імуноферментного аналізу, включають високоафінні та специфічні антитіла (ферментні та іммобілізовані), з різним та чітким розпізнаванням епітопів, у надлишку, та нативний антиген” [34].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel, використовуючи t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали результати, якщо $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рак яєчників за поширеністю займає третє місце серед гінекологічних злоякісних утворень [35]. Важливу роль у диференційній діагностиці цього захворювання відіграє комплексна оцінка клініко-лабораторних показників, дослідження мікроскопічної будови самого злоякісного новоутворення та пограничних тканин [22]. Для жінок з діагностованим раком яєчників характерна висока смертність, оскільки зазвичай це захворювання виявляють на пізніх стадіях. Тому оцінка лабораторних показників є важливою для встановлення стадії захворювання та прогнозування подальшого перебігу захворювання.

На першому етапі лабораторного обстеження усім пацієнткам визначають вміст клітин крові. Аналіз історій хвороб показав, що у пацієнток з ранніми стадіями раку яєчників вміст еритроцитів зберігається на рівні нижньої межі норми (рис. 2), проте рівень гемоглобіну у цих жінок знижений і знаходиться у межах 100 г/л (рис. 1).

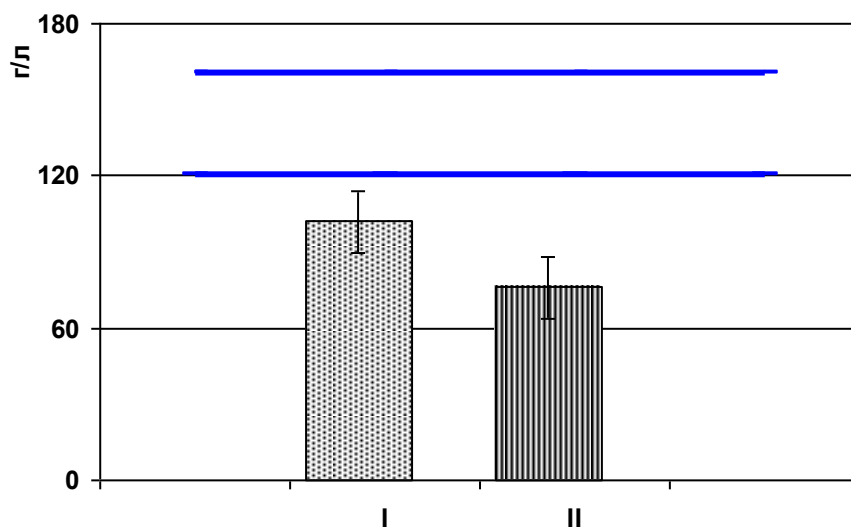


Рис. 1. Вміст гемоглобіну у крові пацієнток з різними стадіями раку яєчників

I – пацієнтки з раком яєчників I стадії

II – пацієнтки з пізніми стадіями раку яєчників та метастазами

Такі зміни вказують, що на ранніх стадіях раку яєчників продукується ще достатня кількість еритроцитів, проте через дефіцит заліза порушений синтез гемоглобіну. У жінок з пізніми стадіями раку яєчників спостерігається виражена анемія, оскільки у них критично низький рівень як еритроцитів (рис. 2), так і гемоглобіну (рис. 1) у крові. Причинами виникнення анемії може бути порушення метаболізму заліза та гемопоезу, а також втрата крові під час кровотеч, які є характерними для жінок на пізніх стадіях раку яєчників. Наслідком таких порушень може стати підвищена втомлюваність, задишка у жінок з пізніми стадіями захворювання [36].

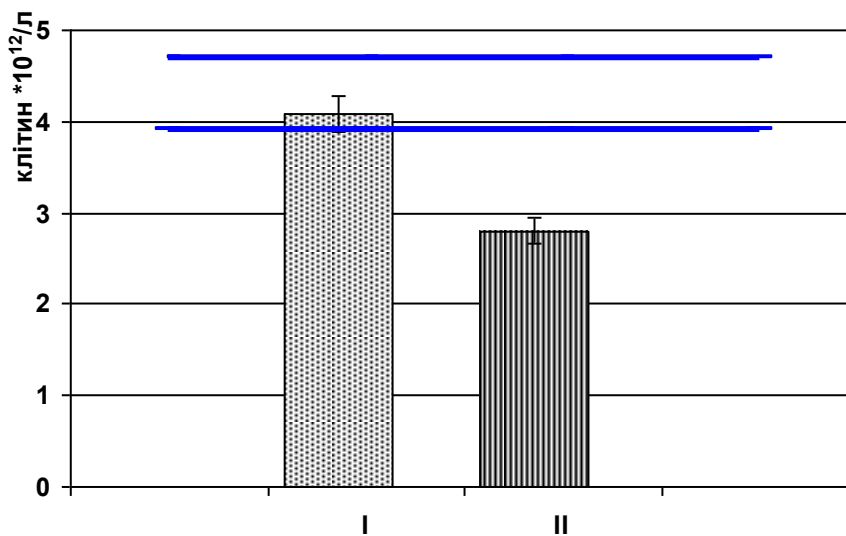


Рис. 2. Кількість еритроцитів у крові пацієток з різними стадіями раку яєчників

При цьому показник гематокриту у пацієток з ранніми стадіями раку яєчників може бути дещо зниженим або зберігатися на рівні нижньої межі норми (рис. 3), проте виражено знижений у жінок з метастазуючим раком яєчників. Показник гематокриту відображає співвідношення об'єму еритроцитів до загального об'єму крові. Зниження показника гематокриту підтверджує формування стану анемії у пацієток з раком яєчників на пізніх стадіях. Цей показник не є специфічним для раку яєчників, проте його визначення у комплексній діагностиці цього захворювання є важливим для моніторингу перебігу захворювання та оцінки ефективності протипухлинної терапії.

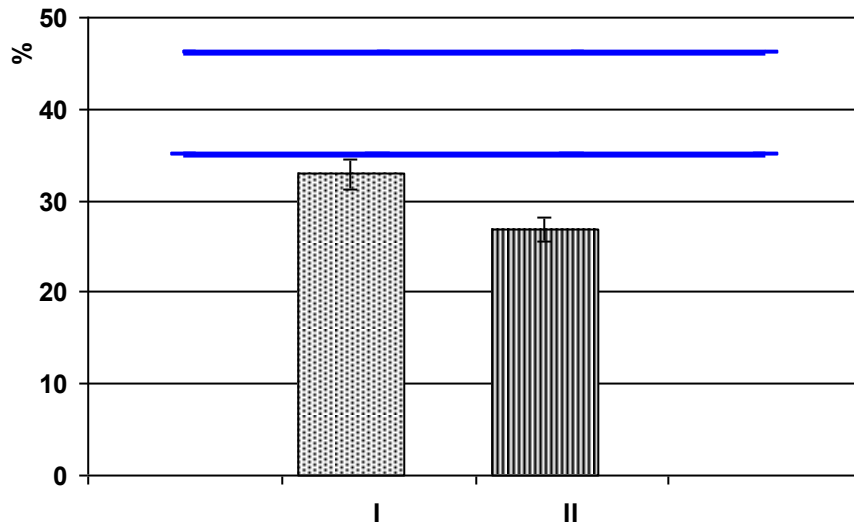


Рис. 3. Показник гематокриту у пацієток з різними стадіями раку яєчників

Слід відмітити, що у всіх пацієток, незалежно від стадії раку яєчників, спостерігається як лейкопенія (рис. 4), так і тромбоцитопенія (рис. 5). У жінок з пізніми стадіями раку яєчників вміст лейкоцитів та тромбоцитів є критично низьким і потребує корекції.

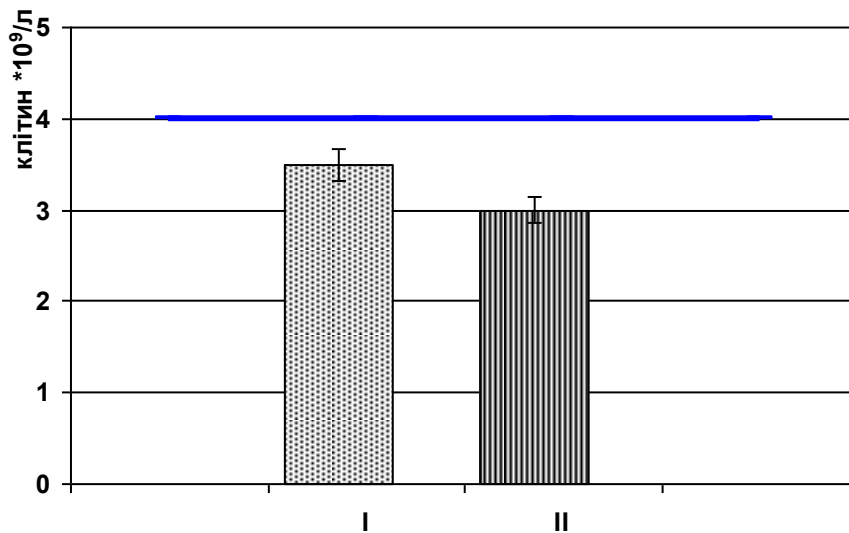


Рис. 4. Кількість лейкоцитів у крові пацієток з різними стадіями раку яєчників

Такі порушення можуть бути причиною підвищеної схильності до інфекційних агентів, розвитку сепсису, підвищення ризику появи синців та кровотеч, особливо під час оперативних втручань, тому потребують комплексного підходу при лікуванні раку яєчників. Загалом причинами

тромбоцитопенії може бути посилене використання тромбоцитів, їх посилене руйнування у селезінці або порушення утворення у червоному кістковому мозку.

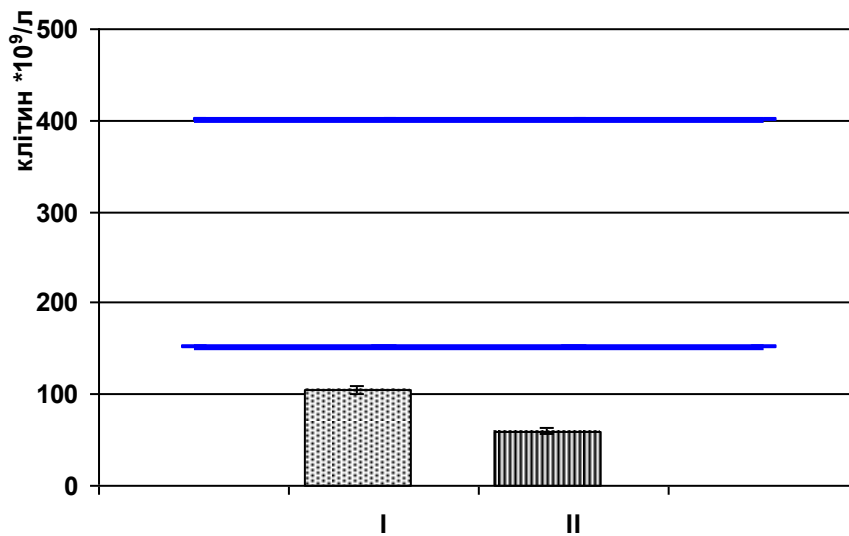


Рис. 5. Кількість тромбоцитів у крові пацієток з різними стадіями раку яєчників

Отже, для пацієток з пізніми стадіями раку яєчників характерне виражене зниження у крові вмісту усіх клітин, що може бути пов'язано з кількома причинами. Зокрема, на пізніх стадіях раку яєчників метастази можуть поширюватися у кістковий мозок, у якому відбувається утворення усіх клітин крові, наслідком чого може стати витіснення нормальних клітин кісткового мозку злоякісно трансформованими. Також на пізніх стадіях раку спостерігається виснаження організму, оскільки жінки страждають від нудоти, зниження апетиту, порушення всмоктування поживних речовин, що призводить до ще більшого дефіциту поживних речовин, вітамінів, які є необхідними для кровотворення.

Окрім того, у пацієток з пізніми стадіями раку яєчників дуже високий показник ШОЕ, що перевищує значення 60 мм/год (рис. 6). У жінок з ранніми стадіями раку яєчників показник ШОЕ знаходиться у нормі. Це неспецифічний маркер запалення, який вказує на підвищення у крові прозапальних білків, зокрема протеїнів гострої фази. Ці протеїни здатні взаємодіяти з еритроцитами, нейтралізуючи їх заряд, що у свою чергу буде

призводити до прискорення злипання еритроцитів і, відповідно, зростання швидкості осідання еритроцитів. На показник ШОЕ впливає кількість, розмір і особливості морфології червоних кров'яних тілець, а також вміст у крові імуноглобулінів. ШОЕ може суттєво зростати при прогресуванні захворювання, тому цей показник важливо визначати у динаміці.

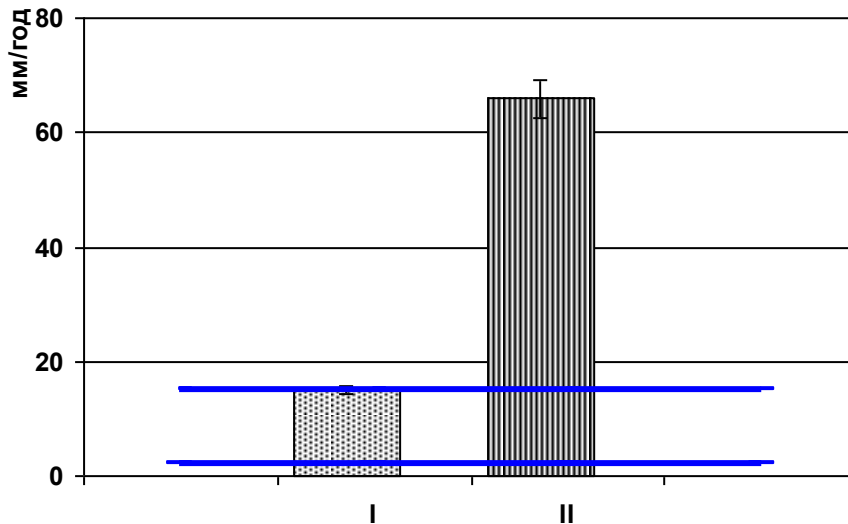


Рис. 6. Показник ШОЕ у пацієток з різними стадіями раку яєчників

Відомо, що розвиток пухлини супроводжується вираженим запальним процесом, при цьому пухлинні клітини і клітини імунної системи активно продукують прозапальні цитокіни (інтерлейкін-6, інтерферон-гамма, фактор некрозу пухлин альфа). Прозапальні цитокіни здатні пригнічувати поділ і диференціацію попередників еритроцитів у кістковому мозку, що також пояснює виражену анемію у жінок з пізніми стадіями раку яєчників.

Важливим етапом лабораторної діагностики раку яєчників є визначення онкомаркерів. Класичними маркерами раку яєчників є HE-4 і СА-125. Онкомаркер СА-125 володіє низькою чутливістю на ранніх стадіях раку, проте володіє високою специфічністю для моніторингу протипухлинної терапії. Тому рекомендовано визначення цього онкомаркеру проводити в комплексі з визначенням онкомаркеру HE-4. HE-4 належить до інгібіторів протеїназ і утворюється у нормі у епітеліальних клітинах яєчників. При раку яєчників чи ендометрію спостерігається підвищене продукування цього онкомаркеру, тоді як при доброякісних утвореннях його експресія не

посилюється, що дозволяє диференціювати злоякісні і доброякісні пухлини яєчників.

Аналіз історій хвороб показав, що у обстежених жінок з ранніми стадіями раку яєчників обидва онкомаркери знаходяться у межах норми (рис. 7, рис. 8). Однак на пізніх стадіях раку яєчників вміст онкомаркерів HE-4 і СА-125 перевищує норму.

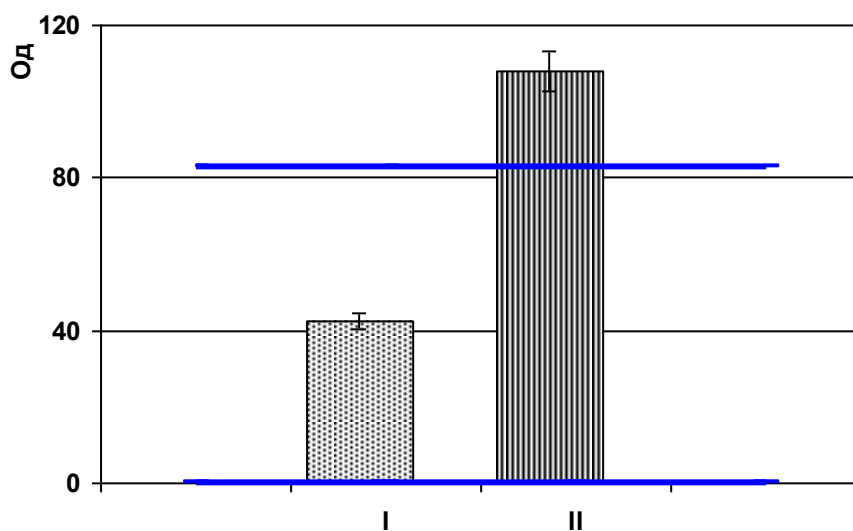


Рис. 7. Вміст онкомаркеру HE-4 у крові пацієток з різними стадіями раку яєчників

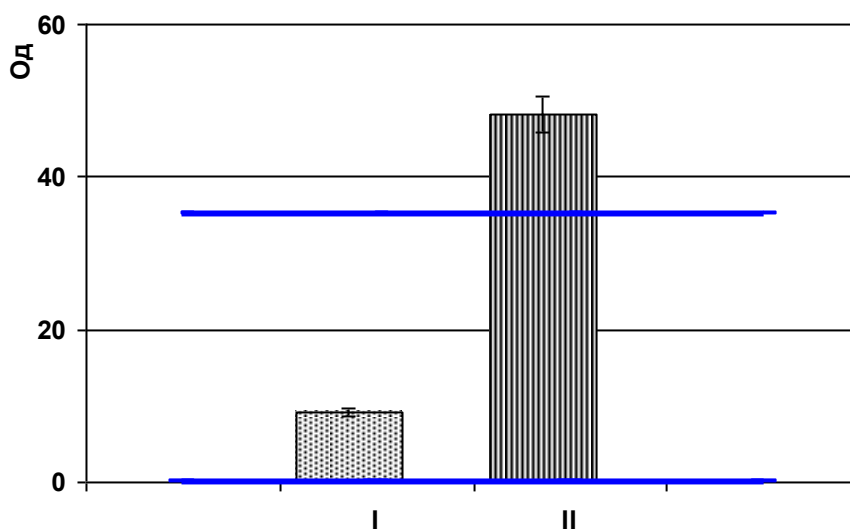


Рис. 8. Вміст онкомаркеру СА-125 у крові пацієток з різними стадіями раку яєчників

У роботі Вовчук І.Л. показано, що “підвищення концентрації даного маркера в крові хворих прямо корелює з масою пухлини, стадією поширеності процесу. Він є базовим лабораторним критерієм моніторингу хворих на рак яєчників. Динаміку зміни рівня цього маркеру за неад’ювантної хіміотерапії, після оперативного втручання та за ад’ювантної хіміотерапії в подальшому використовують як прогноз захворювання, ефективність хіміотерапії і для доклінічного виявлення рецидиву захворювання” [22].

Отже, на ранніх стадіях раку яєчників у крові не виявляються онкомаркери HE-4 і CA-125, що вказує на низьку чутливість цих онкомаркерів та їх низьку інформативність. Проте на пізніх стадіях раку яєчників виявлено підвищення онкомаркерів HE-4 і CA-125, що вказує на прогресування пухлинного процесу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у пацієток з ранніми стадіями раку яєчників вміст еритроцитів зберігається на рівні нижньої межі норми, проте рівень гемоглобіну знижений і знаходиться у межах 100 г/л. У жінок з пізніми стадіями раку яєчників спостерігається виражена анемія, оскільки у них критично низький рівень як еритроцитів, так і гемоглобіну у крові. При цьому показник гематокриту у пацієток з ранніми стадіями раку яєчників може бути дещо зниженим або зберігатися на рівні нижньої межі норми, проте виражено знижений у жінок з метастазуючим раком яєчників, що підтверджує формування стану анемії у пацієток з раком яєчників на пізніх стадіях.

2. Показано, що у всіх пацієток, незалежно від стадії раку яєчників, спостерігається як лейкопенія, так і тромбоцитопенія, проте у жінок з пізніми стадіями раку яєчників вміст лейкоцитів та тромбоцитів є критично низьким. При цьому у пацієток з пізніми стадіями раку яєчників показник ШОЕ перевищує значення 60 мм/год, що свідчить про виражений запальний процес, тоді як у жінок з ранніми стадіями раку яєчників показник ШОЕ знаходиться у нормі.

3. Встановлено, що на ранніх стадіях раку яєчників у крові не виявляються онкомаркери HE-4 і СА-125, що вказує на низьку чутливість цих онкомаркерів та їх низьку інформативність. Проте на пізніх стадіях раку яєчників виявлено підвищення онкомаркерів HE-4 і СА-125, що вказує на прогресування пухлинного процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Боженко О.Ю. Ангіогенез при доброякісних та злоякісних пухлинах яєчників: особливості передопераційної діагностики. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*. 2013. Т. 3, №2 . С. 88-94.
2. Селюкова Н.Ю., Таможанська Г.В., Галашко В.В., Невелика А.В., Сафронов Д.В., Коц Н.С., Андрюхін Д.А. Алгоритм реабілітаційного втручання хворих жінок на рак яєчників (огляд літератури). *Public Health Journal*. 2024. Вип. 1 (5). С. 134-139.
3. Сухіна О.М. Ефективність використання променевої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак яєчників. *Онкологія*. 2001. № 2. С. 40-43.
4. Нікітіна І.М., Копиця Т.В., Сухоставець Н.П., Калашник Н.В., Бабар Т.В., Герасименко С.Ф. Імуногістохімічні особливості раку яєчників. *Буковинський медичний вісник*. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 122-125.
5. Яковцова І.І., Олійник А.Є., Данилюк С.В., Григоренко В.Р. Сучасні уявлення про рак яєчників. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019. Т. 23, № 1. С. 178-183.
6. Міхановський О.А., Кочина М.Л., Харченко Ю.В., Щит Н.М., Федоренко Н.В., Теплова М.А. Факторний аналіз рівня СА-125, експресії молекулярно-біологічних маркерів та показників терапевтичного патоморфозу раку яєчників залежно від виду комбінованого лікування та наявності рецидиву. *Український радіологічний журнал*. 2019. Т. 27, вип. 4. С. 239-243.
7. Чижма Р.А., Москаленко Р.А. Імуногістохімічне дослідження раку яєчників з патологічною біомінералізацією. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 4 (185). С. 35-40.
8. Воробйова Л.І., Свенцицький В.С. Злоякісні пухлини яєчника: сучасні аспекти лікування. *Здоров'я України*. 2011. № 4 (17). С. 17-18.

9. Колеснік О.О., Рибінякість А.І. Життя хворих на рак яєчників як індикатор функціональної оцінки ефективності протипухлинної терапії. *Журнал освіти, здоров'я та спорту*. 2017. Т. 7 (5). С. 539-551.

10. Савченко О.А., Шпонька І.С., Скорик В.Р., Савченко П.В. Гістологічні та імуногістохімічні особливості злоякісних епітеліальних і гранульозоклітинних пухлин яєчників. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 2. С. 155-163.

11. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М., Бабій В.Ф., Главачек Д.О., Кондратенко О.Є. Захворюваність на рак яєчників і вплив на її формування хімічного забруднення довкілля (аналіз даних літератури). *Довкілля та здоров'я*. 2020. № 2. С. 70-79.

12. Міхановський О.А., Яковцова І.І., Данилюк С.В., Слободянюк О.В., Харченко Ю.В., Кругова І.М., Щит Н.М., Федоренко Н.В., Теплова М.А. Терапевтичний патоморфоз раку яєчників залежно від технології проведення неoad'ювантної хіміотерапії. *Український радіологічний журнал*. 2017. Т. 25, Вип. 3. С. 210-218.

13. Бабенко В.І., Сидоренко М.І., Филенко Б.М., Ройко Н.В., Новосельцева Т.В. Морфологічний аналіз поєданого раку молочної залози та раку яєчника. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019. Т. 19, Вип. 3 (67). С. 113-116.

14. Савченко О.А. Імуногістохімічні особливості епітеліальних новоутворень яєчників різного потенціалу злоякісності. *Морфологія*. 2019. Т. 13 (3). С. 120-125.

15. Корчинська О.О., Хаща І.І., Стрижак Д. Онкологічні аспекти ендометріозу яєчників. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2024. № 1 (72). С. 10-14.

16. Сухіна О.М., Немальцова К.В., Сухін В.С. Ризик розвитку рецидиву злоякісних пухлин яєчників та рівні пухлинних маркерів HE-4 та СА-125. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. 28, № 4. С. 364-373.

17. Бондар О.В., Рибін А.І., Максимовський В.Є., Кузнецова О.В., Алієва С.О. Оптимізація лікування хворих на розповсюджений рак яєчників: аналіз попередніх результатів. *Онкологія*. 2023. Т. 25, № 3. С. 222-228.
18. Колеснік О.О., Рибін А.І. Прогнозування платинорезистентності: від теоретичних моделей до клінічного алгоритму. *Клінічна онкологія*. 2017. № 2 (26). С. 25-27.
19. Парижак С.Я., Якубець О.І., Воробець З.Д. Маркери та регуляторні механізми за раку яєчників. *Укр. біохім. журн.* 2014. Т. 86, № 4. С. 36-50.
20. Захарцева Л.М., Манжура О.П., Ващенко І.Ю., Майстренко Є.В., Кравчук О.М., Шатрова К.М., Рудницька О.Г. Диференційна діагностика первинних і метастатичних карцином яєчників. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 3 (59). С. 281-288.
21. Дрінь І.Т., Крижанівська А.Є., Татарин Б.Б., Татарин Л.В. Вживаність хворих на рак яєчника II стадій. Фактори прогнозу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. Вип. 4 (162). С. 115-119.
22. Вовчук І.Л. Діагностичне та прогностичне значення визначення онкофетального антигена СА-125 за пухлинного процесу в яєчниках (огляд). *Вісник ОНУ. Сер.: Біологія*. 2014. Т. 19, вип. 1(34). С. 19-32.
23. Пересунько О.П. Клінічні критерії ризику виникнення раку яєчників та ендометрія у жінок Чернівецької області. *Буковинський медичний вісник*. 2001. Т. 5, 3 4. С. 101-104.
24. Савченко О.А., Шпонька І.С. Аналіз рівня експресії панцитокератинів в епітеліальних та гранульозо клітинних пухлинах яєчників. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 18. С. 21-25.
25. Фартушок Т.В., Фартушок Н.В., Беседін О.В., Ісаєва К.Ю. Прогностичне значення гормонального рецепторного статусу та клінічне значення глутатіону при раку яєчників. *Проблеми ендокринної патології*. 2023. № 1. С. 43-53.

26. Свінціцький В.С., Неспрядько С.В., Ренкас О.П. Сучасні рекомендації діагностики та лікування епітеліального раку яєчника. *Онкологія*. 2019. Т. 21, № 3. С. 192-199.

27. Рибін А.І., Кузнецова О.В. Друга лінія лікування рецидивуючого раку яєчників: від клінічних досліджень до сучасних воєнних реалій. *Міжнародний науковий журнал «Грааль науки»*. 2023. № 26. С. 478-482.

28. Свінціцький В.С., Єгоров М.Ю. Патогенетичні концепції і лікування серозного раку яєчника початкових стадій на сучасному етапі. *Клінічна онкологія*. 2018. Т. 8, № 3 (31). С. 170-173.

29. Міхановський О.А., Лукашова О.П., Харченко Ю.В., Сухіна О.М., Долгая О.В. Терапевтичний патоморфоз та структурно-функціональний стан раку яєчників після неoad'ювантної хіміо- та гормонотерапії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32, № 4. С. 558-569.

30. Галанджій М.В. Пухлини яєчників у жінок після видалення матки з приводу доброякісних захворювань. *Перинатологія та репродуктологія: від теорії до практики*. 2022. Т. 2, № 3. С. 24-31.

31. Режим доступу: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3804>.

32. Режим доступу: <https://studfile.net/preview/4267229/page:3/>.

33. Режим доступу: <https://diameb.ua/manuals/ua/130601525M.pdf>.

34. Режим доступу: <https://mail.diameb.ua/manuals/ua/3075-300B.pdf>.

35. Федоренко З.П., Сумкіна О.В., Зуб В.О. Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. 2023. № 24. 145 с.

36. Колеснік О.П., Каджоян А.В., Кабаков А.О., Кузьменко В.О. Затримка циклів та редукція дози хіміотерапії знижують ефективність лікування хворих на рак яєчників. *Практична онкологія*. 2021. № 2. С. 2-7.

ДОДАТКИ

Охорона праці та безпека в надзвичайних ситуаціях

1. Кожен працівник лабораторії повинен мати робоче місце. В лабораторії робочим місцем є хімічний стіл, який повинен бути покритий кахельною плиткою або кислототривким пластиком.

2. Перед початком роботи слід одягти спецодяг, який зберігається в індивідуальних шафах, окремо від верхнього одягу.

3. В спецодязі забороняється знаходитись за межами лабораторних приміщень (адміністративні, побутові приміщення, тощо).

4. При роботі зі скляними приладами необхідно:

- захищати руки рушником при зборі скляних приладів або з'єднанні окремих частин їх за допомогою каучуку або гуми; при розламуванні скляних трубок притримувати лівою рукою трубку біля надпилу;

- при закриванні колби, пробірки або іншої тонкостінної посудини пробкою, тримати посудину за верхню частину шийки ближче до місця, куди вставляється пробка, захищаючи руку рушником;

- оплавляти і змочувати водою кінці трубок і паличок до одягання каучуку; при плавленні кінців трубок і паличок користуватися тримачами.

5. Скляні пробірки з розчином слід нагрівати поступово, безперервно обертаючи їх, час від часу струшуючи.

6. Нагріваючи посудину не можна закривати притертим корком поки вона не охолоне.

7. Нагріваючи рідину в пробірці або інших посудинах, їх тримають спеціальними утримувачами так, щоб отвір був спрямований від себе і працюючих поруч.

8. При перенесенні посудин із гарячою рідиною користуються рушником, посудину при цьому тримають обома руками: однією за дно, а другою за горловину.

9. Великі хімічні склянки з рідиною піднімають тільки двома руками так, щоб відігнуті краї стакану спиралися на вказівні пальці.

10. Великі (більше 5 кг) сулії з рідиною необхідно переносити вдвох у спеціальних кошиках або ящиках з ручками.

11. При закупорюванні корками посудин із реактивами враховують їх властивості. Гумові корки сильно набухають під дією деяких реактивів (спирт, бензол, ацетон, ефір), а під дією галогенів (бром, йод) втрачають еластичність. Такі реактиви краще закупорювати скляними притертими корками. Луг не можна закупорювати притертою коркою, тому що карбонати, що утворюються між корком і горлом, заклинюють пробку.

12. При переливанні рідин (окрім тих, що містять біологічний матеріал) користуються лійкою.

13. При змішуванні (розведенні) речовин, що супроводжуються виділенням тепла, користуються термостійким хімічним посудом.

14. Нагрівання сильнодіючих отруйних речовин проводять тільки в круглодонних колбах і не на відкритому вогні.

15. При роботі з кислотами та лугами виконують такі заходи безпеки:

- всю роботу з концентрованими кислотами та лугами проводять у витяжній шафі, користуючись при цьому окулярами, гумовими рукавичками та фартухом;

- концентровану кислоту відбирають із посудини тільки за допомогою спеціальної піпетки з грушею або сифоном;

- при приготуванні розчинів кислот, спочатку в посудину наливають необхідну кількість води, а потім обережно додають кислоту. Забороняється додавати воду в кислоту;

- при приготуванні розчинів лугів наважку лугу опускають у велику широкогорлу посудину, заливають необхідною кількістю води і старанно перемішують. Шматки лугу варто брати тільки щипцями. Щоб запобігти розігріванню розчину, при приготуванні розчинів лугів, посуд попередньо поміщають у водяну баню:

- розбивання великих шматків їдкового лугу на дрібні роблять користуючись захисними фартухом і рукавичками, у спеціально відведеному

місці, при цьому розбиті шматки накривають бейлінгом або іншим матеріалом;

- концентровані кислоти і луги виливають у раковину після попередньої їх нейтралізації;

- бутлі з кислотами, лугами й іншими їдкими речовинами переносять удвох у спеціальних ящиках (кошиках) або перевозять на спеціальному візку попередньо перевіривши цілісність тари;

- при кип'ятінні кислотних і лужних розчинів не можна щільно закривати посуд пробкою до повного їх охолодження.

- при митті посуду хромовою сумішшю запобігають попаданню її на шкіру, одяг, взуття.

16. При роботі з легкозаймистими речовинами (ефір, бензин, бензол, ацетон, спирт і ін.) дотримуються таких вимог:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при включеній вентиляції, вимкнених газових пальниках і нагрівальних електроприладах відкритого типу;

- нагрівання легкозаймистих речовин проводять у витяжній шафі на піщаній або водяній бані з закритим електронагрівом;

- зберігати легкозаймисті рідини необхідно у товстостінних склянках у місцях, віддалених від відкритого вогню, в ящиках викладених азбестом з надписом «Вогнебезпечні речовини».

Категорично забороняється:

- доручати проведення робіт із вогнебезпечними речовинами недосвідченому співробітнику;

- під час роботи в приміщенні запалювати сірники, палити, включати прилади, при роботі яких може виникнути іскра;

- виливати в раковину залишки кислот, лугів, легкозаймистих та горючих речовин, викидати туди тверді речовини;

- зберігати в приміщенні лабораторії вогнебезпечні речовини масою більше 1 кг кожної і 3-4 кг загальною масою.

17. Категорично забороняється збереження в лабораторії несправних або розбитих апаратів із ртуттю, несправних газових приладів і систем.

18. З метою безпеки, забороняється працювати одному в приміщенні лабораторії, а також залишати без нагляду працюючі лабораторні пристрої, газові пальники та ввімкнуті електроприлади.

19. Приміщення лабораторії мають бути обладнані спеціальними контейнерами для збору сміття. Утилізація відходів повинна проводитися регулярно у відповідності із спеціальними вимогами.

Після закінчення роботи необхідно:

- привести в порядок робоче місце;
- залишки шкідливих речовин здати на зберігання;
- старанно вимити руки з милом.