

Министерство образования и науки  
Донецкой Народной Республики  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

*На правах рукописи*

**Шкарбун Кирилл Дмитриевич**

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА  
В СТАДИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ,  
КОНТРОЛЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк – 2016

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент  
**Зубов Александр Демьянович**

Официальные оппоненты: **Неласов Николай Юлианович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Ростовский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
заведующий кафедрой ультразвуковой  
диагностики ФПК и ППС

**Неродо Галина Андреевна**  
доктор медицинских наук, профессор, член-  
корреспондент Российской академии наук,  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Ростовский научно-  
исследовательский онкологический институт»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, главный научный сотрудник

Ведущая организация: **Медицинская академия имени  
С.И. Георгиевского  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Крымский федеральный  
университет имени В. И. Вернадского»**

Защита состоится «24» марта 2017 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря.  
Тел.: (062) 332-70-35, e-mail: stanislaw.zolotukhin@gmail.com

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Актуальность сложной и многоплановой проблемы диагностики и лечения рака яичников обусловлена трудностями ранней диагностики и не всегда удовлетворительными результатами лечения (Чернобай А. В., 2013, Неродо Г.А., 2015). В Донецком регионе, по данным Республиканского онкологического центра, заболеваемость составляет 16,8, смертность – 11,0 случаев на 100 000 женского населения. В структуре смертности от онкогинекологических заболеваний рак яичников занимает первое место (Бондар Г. В. и соавт., 2013). До 80% больных поступают в специализированные лечебные учреждения с запущенным заболеванием, с наличием инвазий и метастазов (Дисаи Ф. Дж. и соавт., 2012, Неродо Г.А. и соавт., 2013), в связи с чем актуальным остается вопрос дооперационного стадирования рака яичников для выбора оптимальной лечебной тактики.

В настоящее время для диагностики и стадирования рака яичников разработаны комплексные диагностические схемы, включающие, наряду с определением уровня онкомаркеров, компьютерную, магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию. Однако высокая стоимость ограничивает возможность широкого применения этих высокотехнологичных методов (Корнеева И. А. и соавт., 2012). В то же время эффективность лечения рака яичников непосредственно зависит от полноты диагностических сведений о распространенности заболевания, вовлечении в онкологический процесс других органов малого таза, лимфоузлов, а также наличии отдаленных метастазов. Вышесказанное указывает на целесообразность использования в диагностическом процессе доступных методов, прежде всего, ультразвукового исследования и определения комплекса онкомаркеров Са-125 и НЕ 4 (Moore R. G. и соавт., 2009, Чуруксаева О. Н. и соавт., 2010). Однако в настоящее время возможности ультразвукового исследования в оценке распространенности злокачественного процесса при раке яичников ограничены, что обусловлено сложностью ультразвуковой визуализации органов и структур малого таза, в связи с чем представляется перспективным разработка новых приемов и способов повышения диагностической ценности метода.

Учитывая важную роль неоангиогенеза в развитии раковой опухоли (Диомидова В. Н., 2007, Макаров О. В. и соавт., 2014), информативность ультразвукового исследования может быть повышена за счет количественной и качественной оценки васкуляризации опухоли и гемодинамических параметров внутриопухолевого кровотока. Полученные данные могут быть использованы для выбора лечебной тактики, в частности, решения вопроса о проведении неoadъювантной химиотерапии.

До настоящего времени эффективность неoadъювантной химиотерапии оценивалась преимущественно по динамике объема опухоли (Onda T. и соавт., 2011, Parson E. N. и соавт., 2011, Дисаи Дж. и соавт., 2012). Однако объективно выявить увеличение размеров опухоли, как правило, возможно уже при

значительном прогрессирующем раке яичников, нередко сопряженном с распространением злокачественного процесса на другие органы. В связи с этим прогнозирование и раннее выявление развития резистентности опухоли к проводимой химиотерапии с использованием неинвазивных диагностических методов позволит своевременно внести коррективы в процесс лечения. Учитывая, что прогрессирующее развитие опухоли непосредственно зависит от ее кровоснабжения, представляется возможным повышение информативности ультразвуковой визуализации в динамической оценке эффективности лечения за счет использования доплерографических и доплерометрических критериев (И. А. Корнеева и соавт., 2012).

Реакция опухоли на проводимую неoadъювантную химиотерапию может свидетельствовать об эффективности последующего лечения рака яичников (оперативного и комплексной медикаментозной терапии), в связи чем актуальным является выявление ультразвуковых предикторов рецидивирования.

### **Степень разработанности темы**

Вопросы первичной диагностики рака яичников, в т.ч. ультразвуковой, широко освещены в профильной литературе. Однако до настоящего времени роль ультразвуковой визуализации сводится преимущественно к скринингу с целью раннего выявления рака яичников (Никогосян С. О. , 2013, van Nagell J. R. Jr. и соавт., 2016, Meys E. M. и соавт., 2016); в публикациях практически не представлены аспекты ультразвуковой оценки распространённости злокачественного процесса; большинство авторов (Дисаи Ф. Дж. и соавт., 2012, Коломиец Л. А. и соавт., 2014) отдаёт предпочтение интраоперационному стадированию рака яичников.

В настоящее время определение опухолевых маркеров в сыворотке крови используется для первичной диагностики заболевания и выявления возможных рецидивов (Moore R. G. и соавт., 2009, Сергеева Н. С. и соавт., 2012), но не нашло применения в динамическом контроле эффективности неoadъювантной химиотерапии. Также не изучено соотношение структурных изменений в опухоли в процессе лечения по данным ультразвукового исследования и уровней онкомаркеров.

На целесообразность выполнения неoadъювантной химиотерапии в ряде клинических ситуаций указывают множество авторов (Onda T. и соавт., 2011, Menczer J. и соавт., 2011). Однако до настоящего времени отсутствуют конкретизированные показания к проведению неoadъювантной химиотерапии с учетом данных ультразвукового исследования. Также не изучены возможности ультразвукового исследования в контроле эффективности неoadъювантной химиотерапии: в литературе отсутствуют сообщения о динамике ультразвуковых проявлений рака яичников в процессе лечения. Несмотря на широкое использование доплерографии в дифференциальной диагностике добро- и злокачественных опухолей яичников (Ушакова Л. Ю., 2013, Lutz A. M. и соавт., 2011), недостаточно освещен вопрос ее возможностей в контроле эффективности неoadъювантной химиотерапии, которому посвящена всего одна работа (Цыб А.Ф. и соавт., 2012).

Вопросу прогнозирования эффективности лечения рака яичников и оценке возможной химиорезистентности опухоли посвящены многочисленные исследования (Тюляндин С. А. и соавт., 2011, Menczer J. и соавт., 2011, Onda T. и соавт., 2011, Умарова Н.А.и соавт., 2013, Barber E. L. и соавт., 2015, M. Petrillo и соавт., 2016), в которых, однако, не отображена в достаточной мере роль ультразвукового исследования с доплерографическими методами.

Таким образом, вопрос стадирования рака яичников, оценки показаний к неоадьювантной химиотерапии, прогнозирования ее эффективности и контроля результатов лечения остается недостаточно изученным, в связи с чем проблема сохраняет медицинскую и социальную значимость, что и обусловило выбор цели настоящей работы.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Работа является фрагментом плановой научно-исследовательской работы кафедр онкологии, онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Разработать методы первично-восстановительной хирургии, комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей основных локализаций» (№ госрегистрации 0109U008703). Вклад автора в тему заключается в проведении ультразвуковых исследований больным раком яичников.

**Цель работы:** повысить точность стадирования рака яичников, контроля эффективности лечения и прогнозирования его результатов путем оптимизации ультразвуковых исследований.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Повысить точность стадирования рака яичников за счет разработки способов оптимизации ультразвукового исследования органов и тканей малого таза.

2. Оценить возможности ультразвукового исследования в прогнозировании эффективности лечения рака яичников.

3. Определить доплерографические критерии прогрессирования заболевания на основе изучения динамики гемодинамических показателей в процессе неоадьювантной химиотерапии.

4. Провести сравнительный анализ ультразвуковых проявлений рака яичников и уровня онкомаркеров до и в процессе неоадьювантной химиотерапии.

5. Сопоставить чувствительность ультразвукового исследования и рентгеновской компьютерной томографии в выявлении признаков распространения рака яичников.

**Объект исследования:** рак яичников.

**Предмет исследования:** ультразвуковые в В-режиме проявления и доплерографические характеристики рака яичников, результаты морфологических исследований, данные спиральной компьютерной томографии и лабораторные показатели до, в процессе и после лечения.

**Научная новизна работы** заключается в получении новых научных данных относительно ультразвуковых проявлений в В-режиме и доплерографических режимах рака яичников до и на этапах неoadьювантной химиотерапии. Расширены сведения о возможностях ультразвуковой визуализации в стадировании, определении показаний к неoadьювантному лечению, оценке его результатов и прогнозировании возможных рецидивов. Установлено, что до начала лечения данных ультразвукового исследования в В-режиме и доплерографических режимах недостаточно для прогнозирования эффективности лечения рака яичников. Впервые на основании ультразвукового исследования изучена динамика эхографических проявлений рака яичников, изменения васкуляризации и гемодинамики в опухоли в процессе неoadьювантной химиотерапии. Разработаны и обоснованы новые ультразвуковые критерии эффективности неoadьювантного лечения, выделены прогностические признаки рецидивирования.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан и клинически обоснован комплексный подход к ультразвуковому исследованию органов и тканей малого таза, включающий, наряду с традиционными методиками, собственные способы оптимизации: трансвагинальное исследование с водным контрастированием прямой кишки (Патент № 74079 Україна, МПК А61В8/08. Спосіб діагностики новоутворень яєчників / Шкарбун К. Д., Шкарбун Л. І.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. — № u 201206371 ; заявл. 28.05.2012 ; опубл. 10.10.2012, Бюл. №19) и трансректальное исследование с мануальными приемами, которые расширили возможности метода в выявлении распространения злокачественного процесса, что позволило повысить точность стадирования рака яичников на  $32,4 \pm 5,7\%$ .

Сформулированы рекомендации по использованию данных ультразвуковых исследований в В-режиме и доплерографических режимах в выборе тактики лечения рака яичников, а именно назначении неoadьювантной химиотерапии.

Разработаны ультразвуковые в В-режиме критерии эффективности неoadьювантной химиотерапии, позволившие своевременно установить развитие химиорезистентности опухоли для коррекции лечебной тактики.

Предложены новые доплерографические критерии оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии: изменение характера и интенсивности васкуляризации, увеличение плотности цветковых локусов, появление или прогрессирование артериовенозных шунтов.

Разработаны прогностические критерии рецидивирования рака яичников после лечения на основании данных комплексных ультразвуковых исследований после проведенной неoadьювантной химиотерапии.

На основании данных динамической оценки изучена диагностическая ценность уровня онкомаркеров и данных компьютерной томографии для разных анатомических зон в выявлении признаков прогрессирования рака яичников.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделения ультразвуковой диагностики Диагностической службы КЛПУ «Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение» (акт внедрения от 22.12.2015), КП «Центральная городская клиническая больница №3 г. Донецка» (акт внедрения от 11.01.2016), Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря (акт внедрения от 12.03.2015), а также в педагогический процесс кафедры онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (акт внедрения от 15.01.2016).

#### **Личный вклад соискателя**

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клиничко-анамнестические исследования были проведены в отделении Донецкого областного противоопухолевого центра (в настоящее время – Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря) и в городских онкологических диспансерах области; лабораторные исследования – в Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы. Автором лично выполнены ультразвуковые в В-режиме и доплерографические исследования у всех больных. В соавторстве с сотрудниками отдела ультразвуковых исследований Диагностической службы Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (в настоящее время – Донецкого клинического территориального медицинского объединения) разработан способ трансвагинального ультразвукового исследования с водным контрастированием прямой кишки. Автором лично проведено сопоставление данных ультразвукового исследования с результатами компьютерной томографии и уровня онкомаркеров. Соискателем самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

#### **Методология и методы исследования**

При проведении работы для характеристики изучаемой группы использовались клинические методы; лабораторные – для оценки уровня онкомаркеров, инструментальные – ультразвуковая диагностика в В-режиме, режимах цветового, энергетического и спектрального доплеровского картирования, спиральная компьютерная томография – для диагностики, стадирования и мониторинга лечения рака яичников; статистические методы – для анализа полученных данных.

#### **Положения, выносимые на защиту**

Ультразвуковое исследование как доступный неинвазивный метод, не связанный с лучевой нагрузкой, целесообразно широко использовать в предоперационном стадировании рака яичников, определении показаний к неоадьювантной химиотерапии и циторедуктивной операции.

Возможности ультразвукового исследования в оценке распространенности рака яичников могут быть расширены за счет применения дополнительных диагностических приемов. Комплексное полипозиционное ультразвуковое исследование имеет приоритет перед компьютерной томографией в выявлении и оценке распространения злокачественного процесса на органы малого таза.

Динамическое ультразвуковое исследование в процессе неоадьювантной химиотерапии больных раком яичников позволяет оценить эффективность проводимого лечения и выявить ранние признаки развития химиорезистентности опухоли.

Наиболее ранним признаком прогрессирования рака яичников является усиление кровоснабжения опухоли, проявляющееся в активизации неоангиогенеза и усиления внутриопухолевого кровотока, и, как следствие, высокую диагностическую и прогностическую значимость доплерографических показателей: качественных (перераспределение кровотока в пользу центрального, наличие артерио-венозных шунтов) и количественных (плотность цветовых локусов, артериальные скорости и индексы пульсационный и резистентности).

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований в соответствии с поставленными задачами, выбором адекватных методов статистического анализа полученных данных. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных, и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 12.09.16 на межкафедральном заседании кафедры онкологии и кафедры онкологии и радиологии Донецкого национального медицинского университета им М. Горького.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на: областном дне специалиста ультразвуковой диагностики (Донецк, 2013 г.), заседании Республиканского общества онкологов (Донецк, 2015 г.), заседании Республиканского общества акушеров-гинекологов (Донецк, 2015 г.), Республиканском дне специалиста ультразвуковой диагностики (Донецк, 2016 г.).

**Публикации.** Результаты диссертационной работы полностью изложены в 20 научных работах, из них 8 статей в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, 1 патент на полезную модель, 10 тезисов в материалах съездов и конференций, 1 журнальная статья.



**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на русском языке на 187 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами на 16 страницах и 73 рисунками на 29 страницах. Список использованной литературы содержит 175 научных публикаций, из них 113 изложены кириллицей, 62 – латиницей, и занимает 20 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование вошло 103 женщины возрастом 24-74 лет, в среднем  $50,3 \pm 11,9$  лет, у которых был диагностирован РЯ в II-III стадии. При углубленном обследовании из анализа были исключены 17 больных: у 11 стадия РЯ была изменена на I либо IV, у 4 – установлена доброкачественная природа новообразования, у 2 – злокачественные опухоли других органов. Таким образом, в изучаемую группу вошли 86 пациенток, из них 5 – с двусторонними опухолями. Всего количество опухолей составило 91: серозные эпителиальные – 49 (53,8%), муцинозные – 17 (18,7%), эндометриоидные – 12 (13,2%), мезонефроидные – 8 (8,8%), недифференцированные – 4 (4,4%), одна смешанная эпителиальная опухоль.

Всем больным до начала лечения проводили ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) с внутривенным или per os контрастированием, определение онкомаркеров (ОМ) СА-125 и HE 4 в сыворотке крови иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией. Стадирование РЯ осуществляли согласно классификации FIGO (7-е издание, 2010): в 20 (23,3%) случаях установлен РЯ во II, 66 (76,7%) – в III клинической стадии.

УЗИ осуществляли на сканерах HDI 5000 (Philips) и Aplio MX (Toshiba). Проводили трансабдоминальное и трансвагинальное исследование органов малого таза, брюшной полости, брюшины, передней брюшной стенки, подвздошных, тазовых и паховых лимфоузлов. В В-режиме определяли локализацию, форму опухоли, измеряли линейные размеры, рассчитывали объем опухоли. Оценивали контуры, границы, эхогенность образования, определяли соотношение солидного и жидкостного компонента. Оценивали наличие петрификатов, участков фиброза, мелких жидкостных включений. Определяли наличие и объем тазового асцита. Диагностировали возможную инвазию опухоли в близлежащие анатомические структуры – матку, маточные трубы, мочевого пузыря, прямую кишку, задний свод влагалища, пузырно-маточное и прямокишечно-маточное углубления, прямокишечно-влагалищную перегородку, окружающую клетчатку; диссемины в тазовую и абдоминальную брюшину, метастазы в регионарные лимфоузлы и органы брюшной полости. В режимах цветового и энергетического доплеровского картирования оценивали образования по характеру васкуляризации: аваскулярные, гипо- или

гиперваскулярные, а также по локализации кровеносных сосудов: периферическая, центральная, смешанная. Оценивали количество цветочных локусов в капсуле, солидных компонентах, перегородках, сосудистую архитектуру опухоли, ход и наличие извитости сосудов, наличие шунтов. При полипозиционном УЗИ находили сечение опухоли с максимальным количеством цветочных локусов, соответствующих кровеносным сосудам, и рассчитывали плотность цветочных локусов на 1 см<sup>2</sup>.

При трансвагинальном УЗИ в режиме спектрального доплеровского картирования проводили измерение гемодинамических параметров при низких уровнях фильтра (1-2) для детекции низкоскоростных потоков. Настройку скоростных режимов производили индивидуально до достижения корректного спектра. Оценивали параметры внутриопухолевого кровотока: пиковую систолическую скорость ( $V_{ps}$ ), конечную диастолическую скорость ( $V_{ed}$ ), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI), линейную скорость венозного кровотока ( $V_s$ ). Выполняли измерения в центральных и периферических зонах опухолей. Для дальнейшего анализа использовали максимальные для опухоли скоростные показатели и минимальные индексы.

Разработанные способы оптимизации ультразвуковой визуализации органов малого таза были использованы у 68 пациенток, не имевших противопоказаний, каковыми считали операции на прямой кишке в анамнезе, выраженный геморрой, инвазию опухоли в прямую кишку, отказ больной. Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) с инструментально-мануальными приемами проводили при положении пациентки последовательно на правом и левом боку с подтянутыми к животу коленями. При изменении положения тела во время ТРУЗИ производили смещение датчика в стороны и нажатие рукой на переднюю брюшную стенку. Трансвагинальное УЗИ с контрастированием прямой кишки (ТВУЗИ с КПК) (Патент № 74079) осуществляли в положении больной лёжа на спине с согнутыми в коленях ногами и приподнятым тазом; под контролем ТВУЗИ в латексный резервуар, помещенный в прямую кишку, вводили 200-500 мл тёплой воды до тугого наполнения прямой кишки и достижения максимально эффективной визуализации.

61 (70,9%) больной (65 опухолей) была проведена неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) по стандартным схемам в количестве 2-20 (медиана 5) курсов до достижения резектабельности опухоли. После каждого курса НАХТ выполняли комплексное обследование, включавшее УЗИ, определение уровня ОМ, по показаниям – СКТ. Критерием эффективности НАХТ считали уменьшение объема опухоли более чем на 25% и уменьшение тазового асцита не менее чем на 25%. По результатам обследований опухоли были ранжированы на не имевшие изменений либо с негативной динамикой (НАХТ не эффективна) либо имевшие позитивную динамику (НАХТ эффективна). После НАХТ 59 больным проведено хирургическое лечение с последующей комплексной терапией по общепринятым схемам. 2 пациентки в связи с прогрессированием РЯ до IV клинической стадии направлены на паллиативное лечение и исключены из дальнейшего анализа.

Циторедуктивная операция без НАХТ была выполнена 25 (29,1%) женщинам. Объем операции определяли в соответствии с действующими стандартами.

Сроки наблюдения больных после лечения варьировали от 3 месяцев и до 5 лет, составив в среднем  $3,2 \pm 1,7$  года.

Для обработки данных использовали стандартные статистические методы. Полученные массивы данных проверяли на нормальность распределения. Для параметрических данных рассчитывали среднюю величину, стандартную ошибку средней (среднеквадратическое отклонение), дисперсию. Сравнение дисперсий осуществляли по критерию Фишера, сравнение средних – по Т-критерию Стьюдента для выборок с одинаковыми или неодинаковыми дисперсиями; различия серий показателей определяли методом множественных сравнений Шеффе; для определения взаимосвязи данных рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

Для непараметрических данных определяли медиану, частоту признака (в %), для сравнения выборок использовали медианный критерий, критериальное и критическое значение которого рассчитывали по методу  $\chi^2$ , для анализа связанных выборок – знаковый одновыборочный критерий Уилкоксона; сравнение удельных долей производили по критерию  $\chi^2$ .

По стандартным формулам определяли чувствительность, специфичность, положительную (ППЦ), отрицательную (ОПЦ) прогностическую ценность и точность метода, рассчитывали отношение рисков и его 95% доверительный интервал (ДИ).

### **Результаты исследований и их обсуждение**

По результатам УЗИ установлено, что опухоли различались по соотношению солидного и кистозного компонентов: солидно-кистозные (удельный вес солидного компонента 50-90% от общего объема опухоли) выявлены в 51 (56,0%), кистозно-солидные – в 23 (25,3%), солидные – в 14 (15,4%), кистозные – в 3 (3,3%) случаях. Объем опухолей значительно варьировал – от 4,0 до 1200,4 см<sup>3</sup> и составил в среднем  $302,3 \pm 275,5$  см<sup>3</sup>, медиана 241,0 см<sup>3</sup>. Ультразвуковая картина РЯ характеризовалась высокой полиморфностью. Нами установлено, что эхографические в В-режиме проявления РЯ, а также особенности васкуляризации и внутриопухолевого кровотока зависят от стадии заболевания, объема опухоли, соотношения солидного и кистозного компонентов в ней.

Для выявления метастазов РЯ, пораженных лимфатических узлов, вовлечения окружающих органов, были использованы собственные способы оптимизации: ТРУЗИ с инструментально-мануальными приемами и ТВУЗИ с КПК. Их использование позволило эффективнее исследовать параректальную клетчатку, прямокишечно-маточное углубление, заднюю стенку малого таза, оценить границы опухоли и регионарные зоны лимфооттока, выявить патологические изменения в малом тазу. В результате у 49 (72,1%) больных были выявлены признаки распространения онкологического процесса, в т.ч. у 36 (52,9%) – не определяемые при традиционном УЗИ (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты применения собственных методов (ТРУЗИ и ТВУЗИ с КПК) в стадировании рака яичников (n=68)

Признак распространения злокачественного процесса	Выявлено	В т.ч. впервые
Вовлечение прямой кишки и параректальной клетчатки	8 (11,8%)	6 (8,8%)
Вовлечение ректовагинальной перегородки	4 (5,9%)	3 (4,4%)
Вовлечение мочевого пузыря	6 (8,8%)	4 (5,9%)
Вовлечение заднего свода влагалища	2 (2,9%)	1 (1,5%)
Диссемины в тазовой брюшине	31 (45,6%)	26 (38,2%)
Метастазы в лимфоузлы малого таза	20 (29,4%)	17 (25,0%)
Всего признаков	71	57
Всего пациентов с признаками	49 (72,1%)	39 (57,3%)

Полученные сведения послужили основанием для внесения корректив в стадирование заболевания у 22 (32,4±5,7%) больных (табл. 2).

Таблица 2.

Результаты стадирования РЯ до данным традиционного УЗИ и комплексного УЗИ с применением разработанных способов оптимизации

Традиционное УЗИ		УЗИ с применением способов оптимизации	
стадия	больных	стадия	больных
I	4 (5,9%)	I	2 (2,9%)
		II	<b>2 (2,9%)*</b>
II	41 (60,3%)	II	21 (30,9%)
		III	<b>20 (29,4%)*</b>
III	23 (33,8%)	III	23 (33,8%)
Всего	68 (100%)	Стадия подтверждена	46 (67,6%)
		Стадия изменена	22 (32,4%)

\* случаи гиподиагностики распространенности онкологического процесса при традиционном УЗИ

Эффективность проводимой НАХТ оценивали на момент после 6 курса (либо после последнего курса, если их было менее 6). Всего из 61 больной (65 опухолей) положительная динамика отмечена у 33 (54,1%) пациенток: у 9 (81,8%) из 11 больных РЯ во II стадии и у 24 (48,0%) из 50 больных – в III стадии (в т.ч. соответственно у 1 и 2 больных с двусторонними опухолями). Нами отмечено, что эффективность НАХТ статистически значимо ( $p < 0,05$ ) зависела от стадии РЯ. Однако при ретроспективной оценке ультразвуковых в В-режиме и доплерографических признаков РЯ до начала лечения не выявлено достоверных прогностических критериев эффективности последующей НАХТ.

Динамика ультразвуковых проявлений РЯ в процессе НАХТ зависела от эффективности лечения. Непосредственным эхографическим критерием эффективности НАХТ являлось изменение объема первичной опухоли. В

подгруппе с эффективной НАХТ отмечено снижение объема опухоли на 25-60% от исходного, в среднем – на  $38,8 \pm 19,4\%$ ; при неэффективной НАХТ отмечали сохранение исходных размеров опухоли – у 17 (58,6%) больных либо, что наблюдали в 12 случаях, его увеличение на 25-120%, в среднем – на  $57,9 \pm 32,8\%$  от исходного. Также характерным признаком эффективности лечения было уменьшение объема асцитической жидкости вплоть до полного ее отсутствия, которое наблюдали у 34 (94,4%) пациенток с результативной НАХТ. При неэффективной НАХТ наблюдали нарастание тазового асцита в 26 (89,7%) случаях и в 3 (10,3%) – отсутствие значимой динамики.

Нами установлено, что структура опухоли, т.е. соотношение солидного и жидкостного компонентов РЯ, претерпевала разнонаправленные изменения в зависимости от эффективности НАХТ. При эффективной НАХТ в большинстве – 29 (80,6%) случаев – возрастал удельный вес кистозного компонента, что рассматривали как признак регресса опухоли. При неэффективной НАХТ структура опухоли оставалась неизменной в 20 (69,0%) случаях, в 9 (31,0%) – имело место возрастание удельного веса солидного компонента вследствие его разрастания при отсутствии значимой динамики кистозного объема.

Установлено, что признаком прогрессирования злокачественного процесса является нечеткость границ новообразования и неровность контуров, что, по нашему мнению, является следствием микроинвазии, обусловленной быстрым ростом опухоли. Появление этих признаков отмечали соответственно у 17,2% и 10,3% больных при неэффективной НАХТ. Напротив, при эффективной НАХТ отмечали возрастание количества опухолей, имеющих четкие границы – на 19,4%, и ровные контуры – на 25,0%, что связано с прекращением роста и регрессом новообразования в процессе лечения.

При успешной НАХТ у 32 (88,9%) пациенток наблюдали эхопризнаки некроза участков опухоли и фибротических изменений в ней, а также появление кальцификатов. Указанные изменения расценивали как свидетельство гибели участков опухолевой ткани, т.е. эффективного лечения. При неэффективной НАХТ такие изменения регистрировали только в одной опухоли, значительно увеличившейся в объеме – с 220 до 580 см<sup>3</sup>.

Эффективная НАХТ также оказывала влияние на состояние лимфатических узлов малого таза. Лимфоузлы, до лечения характеризовавшиеся увеличением в размерах, нарушением кортикомедуллярной дифференцировки, выраженным кровотоком, при эффективном лечении подвергались склерозированию, что проявлялось в виде уменьшения в размерах, кальцификации, снижения интенсивности кровотока. Следует отметить, что неинвазивная оценка состояния лимфатических узлов малого таза может быть успешно произведена при УЗИ, и не представляется возможной при исследовании другими методами лучевой визуализации, в частности, МРТ.

Допплерографически при эффективной НАХТ в 14 (38,9%) опухолях наблюдали перераспределение кровотока в сторону от смешанного к центральному и далее к периферическому. При неэффективной НАХТ в 8 (27,6%) опухолях наблюдали противоположные тенденции.

Также при различной эффективности НАХТ в опухолях выявляли разнонаправленные изменения васкуляризации. При эффективном неoadъювантном лечении характерной была тенденция к обеднению

сосудистого рисунка вплоть до полного отсутствия цветковых локусов, которое наблюдали в 15 (41,7%) случаях. Допплерографическим проявлением неэффективности НАХТ было изменение в сторону гиперваскуляризации, которое выявлено в 3 (10,3%) случаях. При количественной оценке васкуляризации опухоли установлено снижение плотности цветковых локусов в опухоли с  $2,1 \pm 1,2$  до  $1,2 \pm 1,1$  на  $1 \text{ см}^2$ , что расценено как свидетельство регресса рака, т.е. позитивный критерий эффективности неoadъювантного лечения. После неэффективной НАХТ плотность цветковых локусов возросла, в среднем с  $2,2 \pm 1,0$  до  $2,6 \pm 1,1$  на  $1 \text{ см}^2$  ( $p < 0,001$ , знаковый одновыборочный критерий Уилкоксона).

В ходе исследований нами был выявлен новый признак неэффективности НАХТ, не описанный в профильной литературе. Прогрессирование заболевания, подтвержденное клиническими обследованиями и данными инструментальных исследований (УЗИ, МРТ), у 14 (48,3%) больных сопровождалось развитием артериовенозных шунтов. В солидных участках опухолей, не имеющих признаков патологической васкуляризации при исследовании в В-режиме, при исследовании в режимах доплеровского картирования наблюдали появление сливающихся трубчатых структур длиной 1-5 мм, диаметром 1-3 мм. В зоне соприкосновения сосудов с разнонаправленным током крови регистрировали турбулентный поток, либо кровоток, спектральные характеристики которого имели признаки артериального и венозного. Следует отметить, что артериовенозного шунтирования не выявляли ни у одной пациентки при положительной динамике в процессе НАХТ. Таким образом, полученные результаты указывают, что доплерографическая визуализация артериовенозных шунтов после 1-6 курса НАХТ является высокоспецифичным (100,0%) критерием ее неэффективности. Чувствительность данного признака составила 48,3%, что не позволяет его использовать в качестве идентификаторного критерия результативности НАХТ. Дальнейшее наблюдение показало, что у 4 из 14 пациенток исчезновение артериовенозных шунтов после 10-18 курсов НАХТ сопровождалось регрессом первичной опухоли. В 10 случаях лечение было неэффективным, заболевание прогрессировало, что сопровождалось увеличением количества артериовенозных шунтов.

Динамика гемодинамических показателей также зависела от эффективности НАХТ. Как показали полученные данные, при эффективной НАХТ уже с первых курсов наблюдалось достоверное снижение  $V_{ps}$ , которое продолжалось далее до 6 курса ( $p < 0,001$ , критерий множественных сравнений Шеффе). При неэффективной НАХТ, напротив, наблюдается усиление кровотока в опухоли, которое проявляется достоверным возрастанием  $V_{ps}$  на 12,8% по сравнению с исходными показателями. Установлено, что различия между группами с эффективной и неэффективной НАХТ возрастают по мере увеличения количества проведенных курсов неoadъювантного лечения. Аналогичные закономерности были установлены для  $V_{ed}$ .

При анализе скорости венозного кровотока не выявлено статистически значимых закономерностей – достоверного изменения показателя в процессе лечения не наблюдали; индивидуальные изменения показателя были разнонаправленными и не зависели от эффективности НАХТ.

Гемодинамические индексы PI и RI достоверно возрастали при успешном неoadьювантном лечении и снижались при прогрессировании заболевания

Однако следует отметить, что абсолютные критерии результативности НАХТ отсутствовали. Тот или иной признак мог проявляться как при эффективной, так и неэффективной НАХТ, отличия имелись лишь в частоте их выявления. Исключение составили такие предложенные на основании проведенных исследований критерии, как склерозирование лимфоузлов, не наблюдавшееся при прогрессировании заболевания, и артерио-венозные шунты, которые ни в одном случае не были выявлены при эффективной НАХТ.

Были проанализированы показатели диагностической ценности изученных ультразвуковых признаков в выявлении резистентности к проводимой НАХТ (табл. 3).

Таблица 3.

**Показатели диагностической ценности (в %) ультразвуковых критериев неэффективности НАХТ**

<b>Критерий неэффективности НАХТ</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>ППЦ</b>	<b>ОПЦ</b>	<b>Точность</b>
нарастание удельного веса солидного компонента	31,0	100,0	100,0	64,3	69,2
неровные контуры	86,2	69,4	69,4	86,2	76,9
нечеткие границы	89,7	66,7	68,4	88,9	76,9
отсутствие признаков некроза опухолевой ткани	75,9	88,9	84,6	82,1	83,1
нарастание асцита	89,7	100,0	100,0	92,3	95,4
перераспределение кровотока от периферического к центральному и смешанному	27,6	100,0	100,0	63,2	67,7
усиление васкуляризации	10,3	100,0	100,0	58,1	60,0
возникновение артерио-венозных шунтов	48,3	100,0	100,0	70,6	76,9
отсутствие регресса и склерозирования лимфоузлов	100,0	58,3	65,9	100,0	76,9

Как показали полученные данные, такие показатели, как нечеткие контуры, неровные границы, нарастание асцита, характеризовались высокой чувствительностью. Максимально чувствительным (100,0%) признаком был комплексный критерий, включающий отсутствие эхопризнаков регресса патологических изменений в лимфоузлах, т.е. их уменьшения в размерах, появления мелких зон некроза, единичных кальцификатов, более четких границ с окружающими тканями, в доплерографических режимах – уменьшения плотности цветовых локусов. Однако эти признаки (кроме нарастания асцита), в связи с наличием псевдоположительных результатов, имели несколько меньшую специфичность, что позволило отнести их к разряду идентификаторных.

Максимальной специфичностью (100,0%) обладали низкочувствительные признаки, прежде всего, доплерографические – перераспределение кровотока

от периферического к центральному, увеличение количества цветковых локусов, что позволило определить их как дискриминаторные.

Наибольшей точностью обладали признаки, имеющие достаточно высокие показатели как чувствительности, так и специфичности – нарастание асцита (95,4%) и отсутствие признаков гибели опухолевой ткани (83,1%), в связи с чем они расценены как универсальные. Однако, как показали исследования, ни один из оцениваемых ультразвуковых критериев не достигал 100% показателя точности, т.е. риск псевдонегативных и/или псевдоположительных заключений УЗИ о резистентности опухоли к НАХТ, не соответствующих действительности, колебался от 7,7% до 41,5%.

По результатам наблюдения пациенток после проведенного комплексного лечения были выявлены и статистически подтверждены ультразвуковые предикторы развития рецидива. Полученные данные позволяют сделать заключение, что на основании результатов УЗИ больных РЯ после прохождения НАХТ возможно прогнозировать эффективность дальнейшего лечения (оперативного и последующей химиотерапии). Неблагоприятными (негативными) прогностическими признаками являются: объем опухоли более 100 см<sup>3</sup>, нечеткие неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу (плотность цветковых локусов 3 и более на 1 см<sup>2</sup> сечения опухоли в зоне максимальной васкуляризации). Из доплерографических параметров прогностически неблагоприятными в отношении последующего лечения являются высокие показатели V<sub>ps</sub> – выше 50 см/с, низкие значения индексов – RI ниже 0,40, PI ниже 0,90.

Как показали проведенные исследования, у 77 (89,5%) пациентов изучаемой группы наблюдали повышения уровня одного или двух ОМ; чувствительность СА-125 (79,1%) и HE 4 (86,0%) в выявлении РЯ не имела статистически значимых отличий. Не выявлено приоритета одного из изучаемых ОМ перед другим, но установлено, что их сочетанное применение позволяет повысить чувствительность теста на 11,6% относительно применения только СА-125 (p<0,05) и на 4,7% – только HE 4 (p>0,05).

Отмечено, что чувствительность теста возрастает со стадией заболевания: так, отношение рисков ложноотрицательного результата ОМ в комплексе при РЯ во II и III стадии составляет 1,10±0,77 (95% ДИ 0,241 – 5,030), у женщин с сохраненным менструальным циклом и в менопаузе/постменопаузе – 1,50±0,72 (95% ДИ 0,367 – 6,124). Всего отношение рисков ложноотрицательного результата ОМ при сочетании изучаемых факторов (РЯ во II стадии и сохраненный менструальный цикл) и отсутствии такового (РЯ в III стадии и пре- или постменопауза) составляет 1,57±1,04 (95% ДИ 0,204 – 12,098).

Наблюдения показывают возрастание корреляции между наличием ультразвуковых признаков РЯ и изменением ОМ в процессе лечения. Так, коэффициент ранговой корреляции Спирмена корреляции между результатами УЗИ и уровнем СА-125 в процессе лечения возрос с 0,737 до 0,954, т.е. на 22,7%, между УЗИ и уровнем HE 4 – на 16,7%, УЗИ и ОМ в комплексе – на



14,8%. Указанное возрастание объясняется уменьшением количества псевдонегативных результатов ОМ в процессе лечения.

Проведенные исследования показали, что выявляемость признаков распространения РЯ при УЗИ и СКТ зависит от анатомической зоны. Так, чувствительность УЗИ в выявлении распространения РЯ на органы малого таза превышает таковую для СКТ в  $2,91 \pm 0,14$  раза ( $p < 0,001$ ), 95% ДИ 2,23 – 3,81. Для диагностики метастазирования в область забрюшинного пространства соотношение чувствительности комплексного УЗИ и СКТ составляет  $0,63 \pm 0,18$  ( $p < 0,001$ ), 95% ДИ 0,45 – 0,89, т.е. при УЗИ доступны для визуализации около 2/3 измененных забрюшинных лимфоузлов, определяемых при СКТ. В выявлении метастазов и диссеминатов брюшной полости чувствительность УЗИ была значимо меньше, чем СКТ – соотношение составляет  $0,77 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ), 95% ДИ 0,66 – 0,91 (рис. 1).

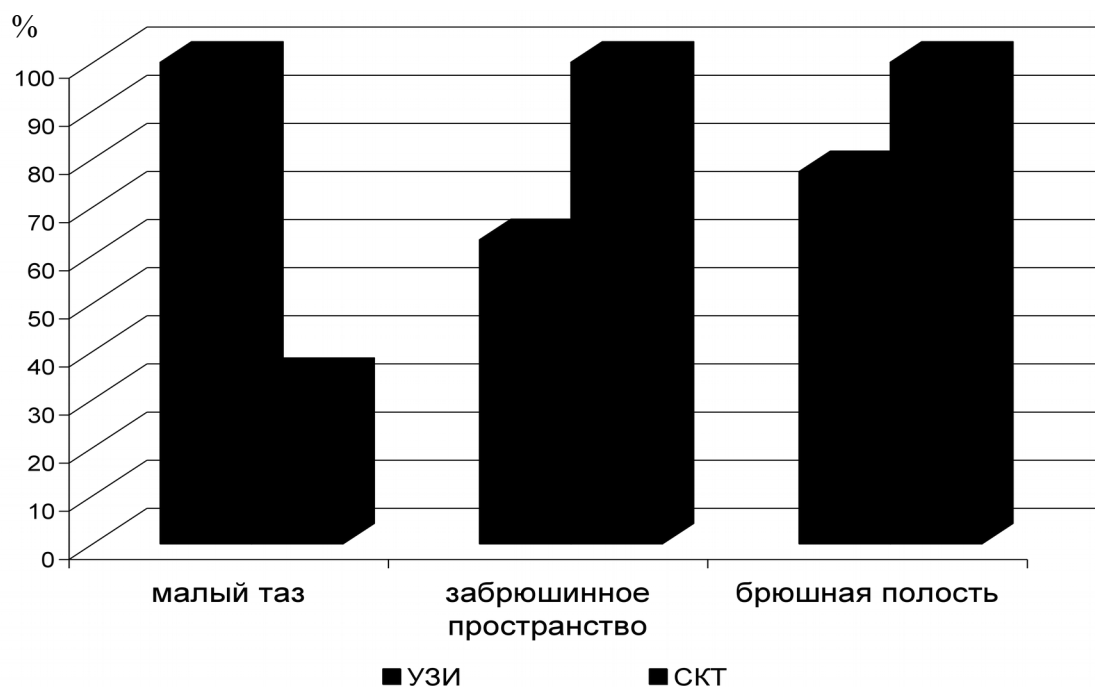


Рисунок 1. Чувствительность УЗИ и СКТ в выявлении признаков распространения РЯ в зависимости от анатомической зоны

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенных исследований достигнуто улучшение первичной уточняющей диагностики рака яичников за счет оптимизации ультразвуковой визуализации и стадирования, а также разработаны способы и ультразвуковые в В-режиме и доплерографические критерии прогнозирования результатов и контроля эффективности НАХТ неoadъювантной химиотерапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Использование комплексного ультразвукового исследования органов и тканей малого таза, включающего собственные способы оптимизации визуализации, позволило достоверно повысить точность стадирования рака яичников на  $32,4 \pm 5,7\%$

2. Ультразвуковое исследование в В-режиме и доплерографических режимах не позволяет прогнозировать эффективность неoadъювантной химиотерапии до начала лечения; после прохождения неoadъювантной химиотерапии неблагоприятными прогностическими признаками являются: объем опухоли более  $100 \text{ см}^3$ , нечеткие неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу, пиковая систолическая скорость более  $50 \text{ см/с}$ , индекс резистентности менее  $0,40$ , пульсационный индекс менее  $0,90$ .

3. Прогрессирование рака яичников на фоне неoadъювантной химиотерапии характеризуется повышением пиковой систолической скорости на  $12,8\%$ , конечной диастолической скорости на  $12,6\%$ , снижением индекса резистентности на  $26,8\%$ , пульсационного индекса на  $21,6\%$ , и в  $48,3 \pm 9,3\%$  случаях сопровождается развитием артериовенозных шунтов, являющихся предиктором развития рецидива после комбинированного лечения.

4. В процессе неoadъювантной химиотерапии корреляция между данными ультразвуковых исследований и уровня онкомаркеров статистически значимо ( $p < 0,001$ ) возрастает на  $14,8\%$  за счет снижения количества псевдонегативных результатов последних.

5. Соотношение чувствительности комплексного ультразвукового исследования и спиральной компьютерной томографии в выявлении признаков распространения злокачественного процесса зависит от анатомической зоны и составляет для малого таза  $3,7 \pm 0,22$ , брюшной полости  $0,77 \pm 0,08$ , забрюшинного пространства –  $0,63 \pm 0,18$ .

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным РЯ с целью дооперационного стадирования заболевания и установления показаний к НАХТ посредством выявления инфильтрации опухолью окружающих органов и тканей, диссеминатов и пораженных лимфатических узлов показано проведение комплексного УЗИ, включающего, наряду с традиционными трансабдоминальным и трансвагинальным исследованием, трансректальное УЗИ с инструментально-мануальными приемами (инструментальная и пальпаторная компрессия) и ТВУЗИ с КПК. Контрастирование прямой кишки производят путем введения в нее латексного резервуара, который заполняют водой под контролем ТВУЗИ.

2. Для объективизации оценки и динамического контроля васкуляризации РЯ до начала и в процессе лечения целесообразно использовать количественный показатель – количество визуализируемых при ЦДК цветковых локусов на единицу площади сечения опухоли. Определение данного показателя производят в зоне максимальной васкуляризации опухоли, при этом

за аваскулярный тип принимают отсутствие цветочных локусов, за гиповаскулярный – до 2 локусов на  $1\text{ см}^2$  сечения опухоли, за гиперваскулярный – более 2 локусов кровотока на  $1\text{ см}^2$  сечения опухоли.

3. Показаниями к проведению НАХТ по данным УЗИ являются: объем опухоли свыше  $100\text{ см}^3$ , нечеткие неровные границы, поражение паховых, подвздошных и тазовых лимфоузлов, инвазия в прилежащие органы, преимущественно матку и маточные трубы, вовлечение в опухолевый процесс прямой кишки, мочевого пузыря, сальника, метастазирование в брюшину, капсулу печени, переднюю брюшную стенку, наличие тазового асцита более 100 мл.

4. Для оценки в процессе НАХТ опухолевого регресса, раннего выявления признаков химиорезистентности, корректного планирования этапов комплексного лечения РЯ необходимо включение в программу мониторинга УЗИ в В-режиме, режимах ЭДК, ЦДК и спектрального доплеровского картирования. Идентификаторными признаками прогрессирования РЯ в ходе НАХТ являются: нечеткие контуры и неровные границы опухоли, нарастание асцита, отсутствие эхопризнаков регресса патологических изменений в лимфоузлах. К дискриминаторным признакам относятся отсутствие признаков гибели опухолевой ткани (некроз, фиброз, кальцификация) и доплерографические признаки – перераспределение кровотока от периферического к центральному, увеличение количества цветочных локусов.

5. Ранним признаком развития химиорезистентности РЯ является возникновение внутриопухолевых артериовенозных шунтов, определяемых в режиме ЭДК как сливающиеся трубчатые структуры длиной 1-5 мм, диаметром 1-3 мм, с регистрацией в зоне соприкосновения разнонаправленных сосудов либо турбулентного потока крови, либо сочетающего признаки артериального и венозного потоков.

6. На дооперационном этапе после завершения НАХТ ультразвуковыми предикторами рецидивирования РЯ после комплексного лечения являются: объем опухоли более  $100\text{ см}^3$ , нечеткие неровные контуры, центральный или смешанный кровоток с неоваскуляризацией по гиперваскулярному типу, гиперваскулярность (плотность цветочных локусов 3 и более на  $1\text{ см}^2$ ), показатели  $V_{ps}$  выше 50 см/с, значения гемодинамических индексов RI ниже 0,40, PI ниже 0,90.

7. Оценка уровня онкомаркеров Ca-125 и HE4 является обязательным компонентом диагностики РЯ и динамического контроля эффективности НАХТ, однако при интерпретации данных исследования необходимо учитывать риск псевдоположительных и псевдонегативных результатов (10,5%), который значительно снижается в процессе НАХТ до 2,6%.

8. При стадировании РЯ и оценке результатов лечения следует отдавать приоритет: комплексному полипозиционному УЗИ в оценке органов малого таза (матка, трубы, прямая кишка и мочевой пузырь, тазовая брюшина), подвздошных и паховых лимфоузлов; СКТ – в выявлении вторичных изменений

органов брюшной полости (печень, абдоминальная брюшина) и забрюшинного пространства, прежде всего, забрюшинных лимфоузлов.

### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Шкарбун, К. Д.** Рак яичников: современные лабораторные и лучевые методы диагностики и оценки эффективности лечения [Текст] / К. Д. Шкарбун // Новоутворення. – 2013. – № 1 (11). – С.21–27.
2. **Шкарбун, К. Д.** Дополнительные возможности ультразвукового исследования при раке яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, №1. – С. 70–75. *Автор участвовал в разработке способов оптимизации ультразвуковых исследований в стадировании рака яичников.*
3. **Думанский, Ю. В.** Роль ультразвукового исследования в выборе тактики лечения рака яичников [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Український журнал хірургії. – 2013. – № 2 (21). – С. 8–13. *Автор провел сбор клинического материала и участвовал в его обработке.*
4. **Думанский, Ю. В.** Возможности ультразвукового мониторинга злокачественных опухолей яичника в режиме дуплексного сканирования с целью оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун // Онкологія. – 2014. – Т. 16, № 1 (59). – С. 53–60. *Автор принимал участие в проведении динамического ультразвукового контроля при неоадьювантном лечении рака яичников.*
5. **Думанский, Ю. В.** Ультразвуковой алгоритм исследования органов малого таза у женщин с подозрением на злокачественный процесс в яичниках [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 3–7. *Автор принимал участие в разработке способа трансвагинального ультразвукового исследования с водным контрастированием прямой кишки и клинической оценке его эффективности.*
6. **Думанский, Ю. В.** Оценка корреляции между уровнями онкомаркеров и результатами лечения эпителиальных опухолей яичников на дооперационном этапе [Текст] / Ю. В. Думанский, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 180–184. *Автор проводил контрольные ультразвуковые исследования в процессе неоадьювантной химиотерапии и корреляционный анализ с данными лабораторных исследований.*
7. **Шкарбун, К. Д.** Ультразвуковые критерии операбельности и эффективности лечения злокачественной эпителиальной опухоли яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Лікарська справа. – 2015. – № 7–8. – С. 105–109. *Автор проводил сбор и статистическую обработку данных.*
8. **Зубов, А. Д.** Ультразвуковые прогностические критерии эффективности лечения рака яичников [Текст] / А. Д. Зубов, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – С. 126–131. *Автор проводил контрольные ультразвуковые исследования в*

*процессе неoadьювантной химиотерапии и корреляционный анализ с данными лабораторных исследований.*

9. Пат. № 74079 Україна, МПК А61В8/08. Спосіб діагностики новоутворень яєчників [Текст] / Шкарбун К. Д., Шкарбун Л. І.; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. — № и 201206371 ; заявл. 28. 05. 2012 ; опубл. 10. 10. 2012, Бюл. № 19. — 2 с. *Автору належить ідея способу трансвагінального ультразвукового дослідження з водним контрастуванням прямої кишки і її технічне втілення.*

10. Шкарбун, К. Д. Ультразвуковий моніторинг ефективності передопераційної хіміотерапії хворих злоякісними пухлинами яєчників [Текст] / К. Д. Шкарбун // III конгрес Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики : тези і матеріали доповідей. — Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2008. — С. 170–171.

11. Шкарбун, К. Д. Особливості васкуляризації і гемодинаміки злоякісних пухлин яєчників в процесі хіміотерапії [Текст] / К. Д. Шкарбун // Матеріали Українського конгресу радіологів УКР'2009 (м. Київ, 13–17 червня) та науково-практичної конференції з міжнародною участю та школи-семінару «Актуальні питання ультразвукової діагностики. Сучасні технології в ультразвуковій діагностиці патології внутрішніх органів, судин та м'яких тканин» (м. Судак, Крим, 25–29 травня). — Київ, 2009. — С. 284–285.

12. Шкарбун, Л. І. Додаткові ультразвукові методики дослідження органів малого таза при пухлинах яєчників [Текст] / Л. І. Шкарбун, К. Д. Шкарбун // IV конгрес Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики : тези і матеріали доповідей. — Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2012. — С. 285–286.

13. Шкарбун, Л. І. Додаткові ультразвукові методики дослідження органів малого таза при пухлинах яєчників [Текст] / Л. І. Шкарбун, К. Д. Шкарбун // Тези та матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю та школи-семінару «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики» (20–24 травня 2013 р., м. Судак). — Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2013. — С. 166–167.

14. Шкарбун, К. Д. Клиническая значимость мониторинга общей васкуляризации и гемодинамических показателей злокачественных опухолей яичников II-III стадий в процессе неoadьювантного лечения рака [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. І. Шкарбун // Новітні напрямки в ультразвуковій діагностиці: еластографія, контрастне підсилення, телерадіологія. Науковий симпозіум з міжнародною участю : матеріали і тези. — Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2014. — С. 151–152.

15. Шкарбун, К. Д. Сравнительная оценка структурных и топографических особенностей злокачественных опухолей яичников при ультразвуковом и компьютерно-томографическом исследованиях [Текст] / К. Д. Шкарбун // Радіологічний вісник. — 2015. — № 3–4 (56–57). — С.72.

16. Шкарбун, К. Д. Комплексное ультразвуковое исследование органов малого таза при подозрении на рак яичников [Электронный ресурс] / К. Д. Шкарбун, Л. І. Шкарбун // Научно-практическая конференция "Крымская

рапсодия. Музыка радиологии России" : тезисы докладов : Электрон. текстовые и граф. дан. (3,93 Мб). – Симферополь, 2015. – С. 66.

17. Шкарбун, К. Д. Диагностическая ценность ультразвукового исследования в выявлении метастазов при раке яичников [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Тезисы III Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (10–13 ноября 2015 года, г. Москва). Ультразвуковая и функциональная диагностика (Приложение). – 2015. – С. 194–195.

18. Шкарбун, К. Д. Прогностически значимые особенности васкуляризации опухолей яичников в процессе неoadьювантного лечения [Текст] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // V конгресс Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики : тези доповідей. – Київ : ВБО «Український Допплерівський Клуб», 2016. – С. 179–180.

19. Шкарбун, К. Д. Ультразвуковой алгоритм в оценке распространенности рака яичников II–III стадий [Электронный ресурс] / К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун, Ю. В. Черняева // Материалы VIII всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016» 24–26 мая 2016 года, г. Москва. – Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики : Электрон. текстовые и граф. дан. (1,51 Мб). – 2016. – Т. 6, №2. – Приложение.

20. Зубов, А. Д. Ультразвуковая диагностика рецидивов рака яичников [Текст] / А. Д. Зубов, К. Д. Шкарбун, Л. И. Шкарбун // Актуальные вопросы биологии и медицины : Сборник научных работ по материалам II республиканской научно-практической конференции. – Луганск, 2016. – С. 59–60.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
КПК	– контрастирование прямой кишки
НАХТ	– неoadьювантная химиотерапия
ОМ	– онкомаркер
ОПЦ	– отрицательная прогностическая ценность
ППЦ	– положительная прогностическая ценность
РЯ	– рак яичников
СКТ	– спиральная компьютерная томография
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	– ультразвуковое исследование
PI	– пульсационный индекс
RI	– индекс резистентности
Ved	– конечная диастолическая скорость
Vps	– пиковая систолическая скорость
Vs	– линейная скорость венозного кровотока