

ISSN 2663-3272 (print), ISSN 2663-3280 (online)

Том 3, № 2, 2020

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 3, № 2, 2020

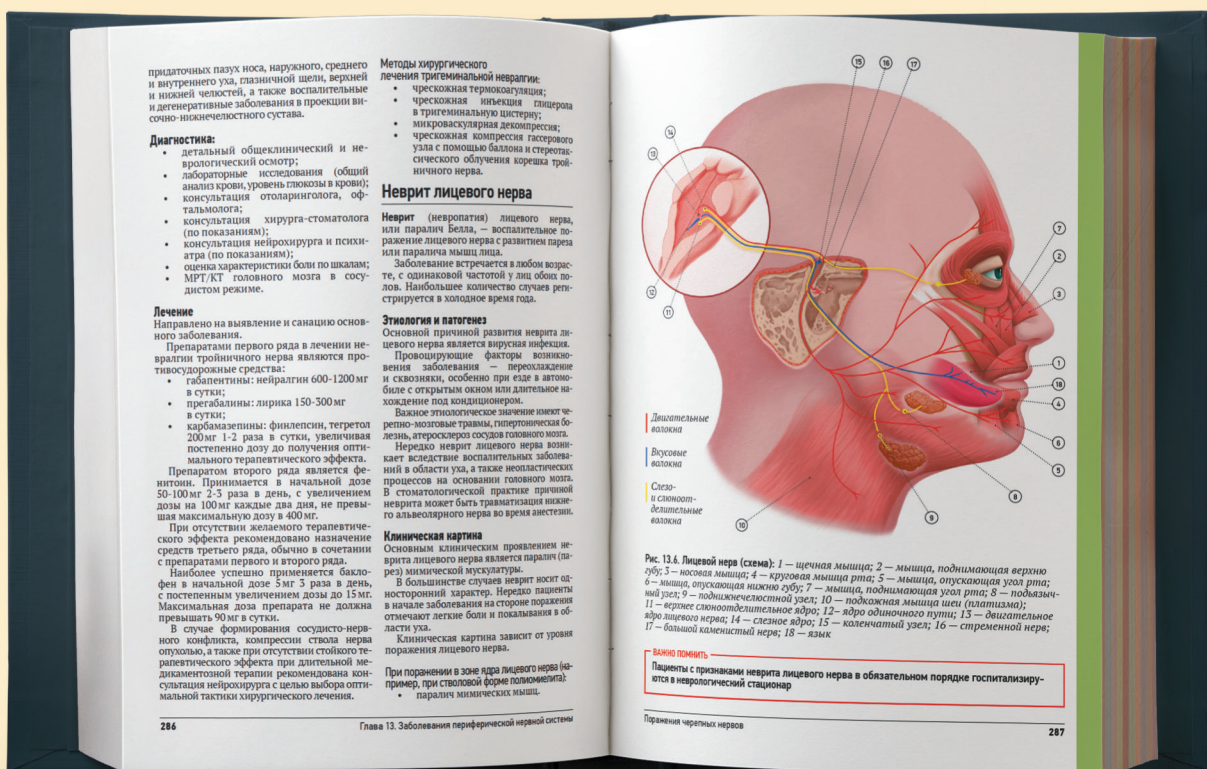


www.mif-ua.com

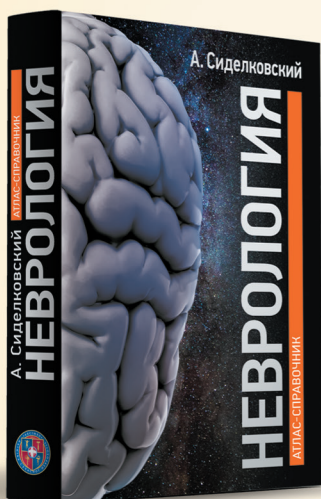
ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ

2

[illegible]



У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



По вопросам приобретения книги
«Неврология: атлас-справочник»
обращайтесь по тел.:

(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26



редлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Практична онкологія Практическая онкология Practical Oncology Praktična onkologîâ

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у листопаді 2018 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 3, № 2, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
CrossRef, WorldCat, Google Scholar, BASE



mif-ua.com



journals.urau.ua

ПРАКТИЧНА ОНКОЛОГІЯ PRACTICAL ONCOLOGY

Praktična onkologîâ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 3, № 2, 2020

ISSN 2663-3272 (print), ISSN 2663-3280 (online)



Засновник
Заславський О.Ю.

Видавець Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Електронні адреси для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

*Із питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:*

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, англійською та російською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 23434-13274 Р.*

Видано Міністерством юстиції України 22.06.2018 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,83
Зам. 2020-рр-07. Тираж 3 000 прим.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Тел./факс: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Практична онкологія»)

www.mif-ua.com

http://oncology.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

**Головний редактор
Зотов Олексій Сергійович —**

к.м.н., доцент кафедри онкології,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Редакційна колегія

Зуб Валерій Олексійович — к.м.н., доцент,
головний лікар КПЗ «Чернігівський обласний
онкологічний диспансер», м. Чернігів, Україна

Кваченюк Андрій Миколайович — д.м.н.,
професор, заступник директора з клінічної
роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
м. Київ, Україна

Пономарьова Ольга Володимирівна — к.м.н.,
доцент кафедри онкології, Національна
медична академія післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Сулаєва Оксана Миколаївна — д.м.н.,
професор, завідувач морфологічного відділу,
заступник директора з наукової роботи
лабораторії CSD, м. Київ, Україна

Шпарик Ярослав Васильович — к.м.н., доцент,
завідувач хіміотерапевтичного відділення,
КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний
лікувально-діагностичний центр», м. Львів,
Україна

Glasberg (Grozinsky-Glasberg) Simona, MD,
Head of the Neuroendocrine Tumor Unit ENETS
Center of Excellence Endocrinology & Metabolism
Department, Division of Medicine Hadassah-
Hebrew University Medical Center Ein Kerem,
Jerusalem

Kurtman Cengiz, MD, Professor, Ankara University
Medical Faculty, Department of Radiation
Oncology, Cebeci Hospital, Dikimevi, Ankara,
Turkey

Rancati Alberto, MD, PhD, Director of Surgery
Department, Chief of Oncoplastic Surgery Division
Instituto Oncologico Henry Moore, Director of
Plastic Surgery at Center Buenos Aires, Argentina.
Assistant Clinical Professor, Division of Plastic
Surgery, Department of Surgery, University
California, San Diego School of Medicine, USA

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації.
Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої
інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук
та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частко-
во статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки
при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим
посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Заславський О.Ю., 2020

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Лікарю, що практикує

*Тронько М.Д., Кваченюк А.М., Луценко Л.А.,
Супрун І.С., Охрімчук О.О.*Орфанні захворювання
в онкоендокринології
(огляд літератури й власні дані) 7*Чистик Т.*Ошибки медицинского персонала
при инфузионной противоопухолевой
терапии. Возможно ли их предупредить? ...21*Тлустова Т.В.*Ризик-менеджмент венозного
тромбоемболізму в онкохірургії:
практичні рішення для клінічної роботи 27

Огляд

*Назаров Я.С., Копецкий В.И., Шудрак Е.А.*Циторедуктивная хирургия
и HIPEC в лечении первичного
эпителиального
рака яичника III–IV стадии 31*Кабанець О.П., Самусєва А.А.*Значення біопсії сигнального
лімфатичного вузла
у веденні пацієнтів з меланою 39*Брайцара М.В.*Вплив ендокринотерапії раку молочної
залози на ліпідний профіль сироватки
крові жінок у постменопаузі 44

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 5

Practicing Physician

*M.D. Tronko, A.M. Kvachenyuk, L.A. Lutsenko,
I.S. Suprun, O.O. Ohrimchuk*Orphan diseases
in endocrinology
(literature review and own experience) 7*T. Chistyuk*Errors of medical staff during infusion
therapy with anti-cancer drugs.
Is it possible to prevent them? 21*T.V. Tlustova*Risk management of venous
thromboembolism in surgical oncology:
practical solutions for clinical work 27

Review

*Ya.S. Nazarov, V.I. Kopetskyi, Ye.A. Shudrak*Cytoreductive surgery and hyperthermic
intraperitoneal chemotherapy
in the treatment of stage III–IV primary
ovarian cancer 31*O.P. Kabanets, A.A. Samusieva*Significance of sentinel node biopsy
in the treatment of patients
with melanoma 39*M.V. Braitsara*The effect of endocrine therapy
for breast cancer on blood lipids
in postmenopausal women 44

<i>Лігостаєва В.В., Зотов О.С., Брайцара М.В.</i>	<i>V.V. Lihostaieva, O.S. Zotov, M.V. Braitsara</i>
Пролактин, його фізіологічна функція і роль у канцерогенезі молочної залози (огляд літератури).....	Prolactin, its physiological function and role in breast oncogenesis (a review of the literature).....
58	58

Матеріали конференції

Proceedings of the Conference

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров’я нації»	XI International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation”
68	68
Вимоги до оформлення статей.....	Requirements for the articles.....
72	72
Медична книга	Medical book
74	74

Шановні колеги!

Коли йдеться про онкоендокринологічні захворювання, найчастіше згадують декілька найбільш поширених патологій. Проте існує значна кількість менш поширених хвороб із цієї групи, які складніші в діагностиці, але можуть зустрічатися в клінічній практиці. Дієвим засобом підвищити обізнаність із цієї теми є змістовна стаття групи авторів з Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, яка відкриває цей номер нашого журналу.

Останніми десятиріччями ми стали свідками великих досягнень у лікуванні певних нозологій, які раніше вважалися малоперспективними. Насамперед йдеться про епітеліальний рак яєчника, маткових труб, первинний перитонеальний канцероматоз. З'явилися й розвиваються як нові концепції лікування (етапна циторедукція), так і інноваційні лікувальні техніки (гіпертермічна внутрішньоочеревинна хіміотерапія). Дізнатися про них також можна із цього випуску «Практичної онкології».

Тривалий час увага онкологів була привернута переважно до ефективності лікування, рідше — до його профілю безпеки. На сьогодні значні зусилля онкологів спрямовані на запобігання ускладненням лікування, зниження частоти небажаних ефектів, збереження якості життя протягом лікувального процесу. Матеріали вебінару «Ризик-менеджмент венозного тромбоемболізму в онкохірургії», проведеного за участю провідних вітчизняних фахівців, що містять і огляд сучасних клінічних рекомендацій, і приклади їх практичного застосування, безумовно, будуть особливо корисними для онкологів-практиків.

Іншим перспективним шляхом підвищення безпечності лікування є оптимізація обсягу хірургічного втручання. Багато списів поламано в дискусіях про лімфодисекцію при меланомі: з одного боку, її ефективність з профілактичною метою не доведена, а з іншого — хибна оцінка лімфогенного поширення пухлини, а отже, і відмова від видалення уражених лімфатичних вузлів можуть значно погіршувати результати лікування. Реальним шляхом досягнення балансу є застосування біопсії сигнального лімфовузла. Сучасні наукові дані про цю технологію також знайдете в цьому випуску.

Значна кількість наших пацієнтів отримує тривалу ендокринну терапію, зокрема ад'ювантну. Ми свідомі щодо найчастіших побічних її дій, вміємо їх діагностувати й можемо запобігати їм. Проте в рекомендаціях лікарі насамперед орієнтуються на онкологічні показання, на жаль, не завжди зважають на особливості здоров'я конкретного пацієнта і майже ніколи — на профілактику неонкологічних захворювань. Відомо, що ендокринотерапія раку молочної залози має певний вплив на рівень ліпідів сироватки крові, а отже, і на ризик розвитку серцево-судинних хвороб. Враховуючи, що значна кількість таких пацієнтів старші за 60 років, великого значення набуває зменшення негативного впливу тривалої протипухлинної терапії на супутню патологію системи кровообігу, що може бути навіть більш важливим щодо якості й тривалості життя, ніж контроль над раком. Докладний огляд літератури, який ми пропонуємо вашій увазі, містить наукові факти, на яких можуть ґрунтуватися рішення в конкретних клінічних ситуаціях.



Тема «Пролактин і рак молочної залози» давно привертає увагу як науковців, так і практичних лікарів. На жаль, подекуди окремі факти, отримані в дослідженнях *in vitro*, механістично переносять на клінічну практику — пацієнткам призначають неінформативні дослідження й малокорисні лікарські засоби. Спробою неупереджено розібратися в цій проблемі є чергова публікація нашого журналу, яка є першою з низки запланованих, присвячених ролі пролактину в патології молочної залози.

*Errare humanum est!*¹ Чи часто помиляються фахівці охорони здоров'я, зокрема ті, які працюють в онкологічних установах? Чого це коштує пацієнтам і медичним закладам? Чи можливо запобігти помилкам у медикаментозній терапії раку? Читайте огляд доповіді на онкологічній секції IV Міжнародного конгресу з інфузійної терапії.

Непрості часи всесвітньої пандемії кожен з нас відчуває і на робочому місці, і в побуті; шкідливий вплив вона чинить на розвиток медичної науки й освіти, а також на те, що називають *medical publishing*. Проте ми намагаємося тримати планку нашого видання; відчуваємо підтримку читачів, що додає натхнення в роботі.

І, як завжди, чекаємо на ваші зауваження, побажання й, головне, рукописи!

Щиро ваш, Олексій Зотов

¹Людині притаманно помилятися (лат.).

ФАРЕСТОН®

тореміфен

таблетки 20 мг, 60 мг



- Висока протипухлинна активність щодо усіх естрогенорецепторів^{1, 2}
- Покращений прогноз для пацієнтів із судинними ризиками³
- Запобігає втраті мінеральної щільності кісткової тканини⁴⁻⁶
- Доступна вартість лікування

АНТИЕСТРОГЕНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ГІПЕРПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Реєстраційний номер: UA/4251/01/01, UA/4251/01/02

Література: 1. Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. Cancer Chemother Pharmacol 1986; 17: 109-113. 2. Di Salle E et al. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene compound, Fc-1157a. J Steroid Biochem Mol Biol 1990; 36: 203-206. 3. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. Breast 2006; 15: 142-157. 4. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1158-1162. 5. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. Calcif Tissue Int 1999; 65: 365-368. 6. Tiitinen A, Nikander E, Hietanen P, et al. Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. Maturitas 2004; 48: 321-327.



ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. БІЛЬШ ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ВІД МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА «ОРІОН КОРПОРЕЙШН» ТА З ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Оріонінтіе, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ
04116, Київ, вул. Шолуденка, 3, офіс 309
Тел.: +380 44 230 4721
Факс: +380 44 230 4722
E-mail: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.3.2.2020.215659>

Тронько М.Д., Кваченюк А.М., Луценко Л.А., Супрун І.С., Охрімчук О.О.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Орфанні захворювання в онкоендокринології (огляд літератури й власні дані)

Резюме. Медико-соціальне значення орфанних захворювань обумовлене труднощами в діагностиці й лікуванні, а також несприятливим прогнозом і високою частотою інвалідизації пацієнтів. Ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики й лікування орфанних захворювань в Україні свідчить про визнання проблеми на державному рівні та дає можливість вирішення питань своєчасного виявлення рідкісних захворювань, лікування й забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами.

Ключові слова: ендокринологія; орфанні захворювання; акромегалія; множинна ендокринна неоплазія

В 1983 році в США було прийнято законодавчий акт «Orphan Drug Act», завдяки якому вперше прозвучав термін «орфанні хвороби» та визначено 1600 рідкісних хвороб невідомої етіології. Орфаними (від англ. *orphan* — «сирота, сирітський») названо захворювання, частота поширення яких не перевищує 1 випадок на 2000 населення. На сьогодні Європейським комітетом експертів із рідкісних захворювань зареєстровано приблизно 5000–8000 різних рідкісних захворювань, із них лише 250 орфанних захворювань мають свій шифр у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ).

Вважається, що показник поширеності орфанних захворювань не є уніфікованим. У різних країнах/регіонах критерії «орфанності» захворювання відрізняються і їх частота може коливатися. Рівень поширеності даних патологій може бути низьким в одному регіоні (чи популяції) та високим — в іншому. Згідно з даними офіційного веб-сайту Європейського Союзу (ЄС), в Європі будь-яке захворювання, що вражає менше 5 осіб на 10 000, вважається рідкісним [1]. У більшості ж випадків захворювання вважаються орфаними, коли вражається 1 людина на 100 000 і більше. У країнах ЄС від рідкісних захворювань страждає 6–8 % населення, тобто від 27 до 36 мільйонів людей [1]. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань коливається від 0,08 до 64 випадків на 100 000 осіб [2].

Вік манифестації орфанних захворювань може бути різний, більшість з них діагностують у ранньому віці.

Враховуючи труднощі в діагностиці, встановлення правильного діагнозу може бути відтерміновано.

Близько 80 % рідкісних захворювань є результатом генних і хромосомних мутацій, інші обумовлені інфекційними (віруси, бактерії), алергічними агентами або факторами зовнішнього середовища. Для багатьох орфанних захворювань характерна поліорганна ураженість, яка потребує кваліфікованої допомоги лікарів різних спеціальностей.

Таким чином, труднощі в діагностиці, дороге, специфічне та часто пожиттєве лікування, несприятливий прогноз, висока частота інвалідизації пацієнтів обумовлюють медико-соціальне значення орфанних захворювань.

За підтримки ЄС в Європі існує спеціальна програма, що направлена на вирішення різноманітних питань щодо діагностики, лікування й соціального забезпечення хворих з орфаними захворюваннями. В 1997 році Французьким національним інститутом охорони здоров'я та медичних досліджень був створений проєкт «Орфанет» (www.orpha.net). На сьогодні це консорціум із 40 країн, який об'єднує інформацію щодо орфанних захворювань практично в усіх країнах Європи. За даними звіту Orphanet про реєстри захворювань, який опубліковано в травні 2019 року, загальна кількість реєстрів становила: 60 європейських, 80 регіональних, 58 інтернаціональних та 535 національних. З них 1 реєстр з України — це реєстр пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією [2].

© «Практична онкологія» / «Практическая онкология» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Кваченюк Андрій Миколайович, професор, доктор медичних наук, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: kvachenjuk1970@gmail.com

For correspondence: Andriy Kvachenjuk, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Clinical Research, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kvachenjuk1970@gmail.com

У 2014 році прийнято Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», яким визначено поняття «рідкісне (орфанне) захворювання» — це захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1 : 2000.

27.10.2014 року в Україні опубліковано Наказ МОЗ № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» (із змінами, внесеними згідно з

Наказами Міністерства охорони здоров'я № 919 від 30.12.2015, № 731 від 29.06.2017, № 2664 від 24.12.2019). У переліку вказано орфанні захворювання, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. Таким чином, в Україні офіційно затверджено 302 нозології, які віднесено до рідкісних захворювань [3]. Серед них 61 рідкісна ендокринна хвороба (в тому числі розлади харчування та порушення обміну речовин), а також природжені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у визначенні тактики ведення яких ендокринолог бере безпосередню участь [4].

Таблиця 1. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань

ОРФА-номер	Захворювання або група захворювань	Розрахункова поширеність/ захворюваність (на 100 000)
963	Acromegaly	0,47 I
99892	ACTH-dependent Cushing syndrome	0,55 I
85138	Addison disease	12,5 P*
1501	Adrenocortical carcinoma	0,75 P*
1501	Adrenocortical carcinoma	0,03 I*
418	Congenital adrenal hyperplasia	10,0 P*
418	Congenital adrenal hyperplasia	6,7 BP*
418	Congenital adrenal hyperplasia	13,35 I*
54595	Craniopharyngioma	2,0 P*
54595	Craniopharyngioma	1,0 I
96253	Cushing disease	4,0 P*
96253	Cushing disease	0,2 I*
553	Cushing syndrome	5,9 P
553	Cushing syndrome	0,15 I*
189427	Cushing syndrome due to macronodular adrenal hyperplasia	0,08 P*
1332	Medullary thyroid carcinoma	5,0 P*
1332	Medullary thyroid carcinoma	0,22 I*
652	Multiple endocrine neoplasia type 1	3,3 P*
653	Multiple endocrine neoplasia type 2	2,9 P*
877	Neuroendocrine neoplasm	2,53 I*
97253	Neuroendocrine tumor of pancreas	0,21 I*
2965	PRLoma	
314769	Somatoprolactinoma	
97283	Somatostatinoma	0,0025 I*
100088	Thyroid carcinoma	12,7 P
100088	Thyroid carcinoma	3,1 I
95712	Thyroid ectopia	14,3 P*
95720	Thyroid hypoplasia	3,5 P
100087	Thyroid tumor	3,2 I
182130	Tumor of endocrine glands	64,0 P*
182130	Tumor of endocrine glands	3,75 I*

Примітки: * — європейські дані; P — поширеність; I — захворюваність; BP — поширеність у новонароджених.

Таблиця 2. Перелік орфанних захворювань, що зареєстровані в Україні та потребують ендокринологічної допомоги [3]

Нозологія	МКХ-10
Гіперінсулінізм	E16.1
Псевдогіпопаратиреоз	E20.1
Гіпопаратиреоз, інші форми гіпопаратиреозу	E20.8
Акромегалія та гіпофізарний гігантизм	E22.0
Передчасне статеве дозрівання центрального походження	E22.8
Гіпопітуїтаризм	E23.0
Діабет нецукровий	E23.2
Хвороба Іценка — Кушинга гіпофізарного походження	E24.0
Ектопічний АКТГ-синдром	E24.3
Природжені адреногенітальні порушення, пов'язані з ферментною недостатністю	E25.0
Первинна недостатність кіркової речовини надниркових залоз, адреналовий криз	E27.1, E27.2
Гіпофункція яєчок, синдром андрогенної резистентності, тестикулярна фемінізація (синдром)	E29.1, E34.5
Передчасне статеве дозрівання	E30.1
Автоімунна полігландулярна недостатність (автоімунний полігландулярний синдром, тип I)	E31.0
Карликовість, не класифікована в інших рубриках, тип Ларона (синдром Ларона)	E34.3
Цукровий діабет новонароджених (неонатальний цукровий діабет; постійний діабет новонароджених; синдром проксимальної тубулопатії — цукрового діабету — мозочкової атакії; синдром постійного цукрового діабету, панкреатичного та мозочкового агенезу; діабет новонароджених, вроджений гіпотиреоз, вроджена глаукома, печінковий фіброз, синдром полікістозних нирок; DEND-синдром; проміжний DEND-синдром; синдром первинної мікроцефалії, епілепсії, постійний діабет новонароджених)	P70.2
Інсулінонезалежний цукровий діабет з ураженням нирок (автосомно-домінантна тубулоінтерстиціальна хвороба нирок, пов'язана з HNF1B)	E11.2
Інсулінонезалежний цукровий діабет з неуточненими ускладненнями (успадковані від матері діабет і глухота (мітохондріальний діабет))	E11.8
Інсулінонезалежний цукровий діабет без ускладнень (діабет зрілого віку в молодих людей (MODY))	E11.9
Інші уточнені форми цукрового діабету (синдром Уолкотта — Ралісона)	E13
Інші уточнені ендокринні порушення (синдром Вольфрама)	E34.8
Чиста гіперхолестеринемія (гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія)	E78.0
Ахондрогенез	Q77.0
Ахондроплазія, гіпохондроплазія	Q77.4
Спондилоепіфізарна дисплазія	Q77.7
Інша остеохондродисплазія з дефектами росту трубчастих кісток і хребетного стовпа	Q77.8
Незавершений остеогенез	Q78.0
Нейрофіброматоз (незлаякісний)	Q85.0
Синдроми природжених вад, що проявляються переважно карликовістю	
Синдром Рассела — Сільвера, синдром Прадера — Віллі	Q87.1
Синдром Тернера (синдром Шерешевського — Тернера)	Q96.0–96.4, Q96.8, Q96.9
Інші аномалії статевих хромосом, жіночий фенотип, не класифіковані в інших рубриках	Q97.0–97.3, Q97.8
Інші аномалії статевих хромосом, чоловічий фенотип, не класифіковані в інших рубриках	Q98.0–98.8
Гіперпролактинемія (пролактинома)	D35.2, E22.1
Краніофарингіома	D44
Злаякісне новоутворення підшлункової залози	C25
Злаякісне новоутворення яєчка	C62
Злаякісне новоутворення щитоподібної залози	C73
Злаякісне новоутворення наднирника	C74

Деякі орфанні захворювання досить часто зустрічаються в практиці ендокринолога. Наприклад, частота виявлення пролактиноми становить 1/1600 осіб (у Бельгії, Великій Британії, Швейцарії та інших країнах ЄС). Від захворювання страждають переважно жінки, особливо перименопаузального віку. Пролактинома становить 66 % клінічно значущих випадків аденоми гіпофіза [5]. Лабораторні та інструментальні методи діагностики дають можливість встановити діагноз пролактиноми, провести диференційну діагностику, а наявність препаратів агоністів дофаміну — призначити коректне лікування.

У випадках підозри інших орфанних захворювань ситуація може бути інакшою. Наприклад, діагностика акромегалії не викликає великих труднощів на момент появи клінічних проявів. Лабораторні методики визначення інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1), соматотропного гормону (СТГ) дозволяють діагностувати гіперсоматотропінемію, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза — виявити соматотропіному [6]. На сьогодні в Україні офіційно зареєстровано 844 пацієнти з акромегалією, хоча розрахункова кількість пацієнтів з акромегалією в Україні може сягати приблизно 2500. Більш точну цифру поширеності акромегалії спрогнозувати складно, крім того, невідома кількість пацієнтів з неконтрольованою акромегалією. З лікуванням акромегалії в Україні ще складніше, чим зі статистикою, оскільки препарати, що використовуються для корекції гіперсоматотропінемії, дорогі та потребують позитивного призначення. Багато пацієнтів зі встановленим діагнозом не забезпечені медикаментозними препаратами, що призводить до подальшого прогресування захворювання. І це при тому, що в світову клінічну практику впроваджено цілу низку фармакологічних засобів (аналоги соматостатину, антагоністів рецепторів гормону росту та дофамінових рецепторів), які дозволяють значно підвищити ефективність комбінованого лікування аденом гіпофіза. За останні десятиліття в багатьох країнах світу були створені або створюються національні реєстри пацієнтів з різними соціально значущими захворюваннями, включаючи акромегалію, що дає можливість планувати та забезпечувати хворих необхідними препаратами. Опубліковані дані бельгійських (Vex M. et al., 2007), британських (Jenkins et al., 2006), фінських (Kauppinen-Makelin et al., 2005), іспанських (Mestron et al., 2004) та інших національних реєстрів хворих на акромегалію. Низка інших європейських країн ініціювали створення даних національних реєстрів. На жаль, в Україні на сьогодні реєстр хворих на акромегалію не створено, що призводить до зниження якості життя та розвитку ускладнень.

Наводимо клінічний випадок діагностики та тактики ведення хворої на акромегалію.

Пацієнтка К., 1962 р.н., звернулася за консультацією в червні 2020 року зі скаргами на періодичний головний біль, виражену слабкість, підвищену втомлюваність, незначну (2 кг за 6 міс.) втрату ваги.

Вважає себе хворою з 2016 року, коли почала відмічати зміну рис обличчя (збільшення хрящів носа та

вушних раковин), збільшення розмірів кистей і стоп (за рік змінила кілька розмірів взуття), періодичний головний біль. З даними скаргами в травні 2017 року звернулася до ендокринолога, який порекомендував лабораторне обстеження та проведення МРТ гіпофіза. За результатами лабораторного обстеження виявлено гіперсоматотропінемію (СТГ — 16,2 нг/мл, ІФР-1 — 628 (норма 36–200) нг/мл, пролактин — норма). При прицільній МРТ гіпофіза: розташування турецького сидла звичайне, його порожнина асиметрично розширена. Краї його дна та стінок чітко відмежовані від оточуючих тканин. Гіпофіз збільшений, розмірами 15,5 × 19,0 × 9,6 мм. Диференціація долей збережена. Нейрогіпофіз без видимих змін. Структура аденогіпофіза на нативних зображеннях неоднорідна за рахунок наявності в правих відділах патологічного об'ємного утворення загальними умовними розмірами 12,0 × 12,7 × 8,6 мм, що має дещо неоднорідний ізоінтенсивний МР-сигнал на T2WI та помірно гіпоінтенсивний МР-сигнал на T1WI. При проведенні динамічного дослідження з внутрішньовенним болюсним введенням контрастної речовини вказане утворення з ознаками уповільненого та значно зниженого накопичення контрасту, яке зберігається на відтермінованих зображеннях, що характерно для аденоми. Латеральний контур аденоми досягає медіального контура інтракавернозного сегмента внутрішньої сонної артерії (ВСА) праворуч, але ознак компресії артерії та інвазії процесу в кавернозний синус не виявлено, медіальний контур аденоми пролабує в супраселлярну цистерну, стебло гіпофіза деформоване, з девіацією ліворуч. Без відхилень від норми визначаються ділянки перехресту зорових нервів та надсідлоподібної цистерни підоболонкового простору, заповненого спинномозковою рідиною. Кавернозний синус, кавернозний відділ ВСА без видимих змін. Прилегли відділи головного мозку не змінені.

Проведено додаткові діагностичні дослідження.

Аналіз крові: тиреотропний гормон (ТТГ) — 1,34 мОД/л (норма 0,4–4,0), тироксин вільний (Т_{вільн.}) — 1,42 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 16,5 нг/мл (норма 2,8–29,2).

Загальний аналіз крові: еритроцити — $4,44 \times 10^{12}/л$, гемоглобін — 139 г/л, гематокрит — 37,1, тромбоцити — $215 \times 10^9/л$, лейкоцити — $3,2 \times 10^9/л$, швидкість осідання еритроцитів — 10 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 69,3 г/л (норма 65–86), сечовина — 3,4 ммоль/л (норма 2,1–8,2), креатинін — 112 мкмоль/л (норма 71–115), холестерин загальний — 4,61 ммоль/л, білірубін загальний — 20,0 мкмоль/л (норма 0–21), аланінамінотрансфераза — 12,8 о/л (норма 0–45), аспартатамінотрансфераза — 14,9 о/л (норма 0–40), глюкоза — 4,8 ммоль/л.

Електрокардіографія: синусова аритмія із схильністю до сповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Електрична вісь серця відхилена вліво. Порушення провідності за правою ніжкою пучка Гіса. Помірні зміни міокарда. Не виключена гіпертрофія лівого шлуночка.

Рентгенографія органів грудної клітки: інфільтративно-вогнищевої патології не виявлено.

Дослідження функції зовнішнього дихання: нормальна спірометрія.

Ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози: щитоподібна залоза розташована в типовому місці, збільшена за рахунок обох часток. В обох частках визначаються утворення: у правій частці — множинні, розмірами від 4 до 11 мм, у лівій частці — 4, розмірами від 5 до 12 мм, правильної форми, з чіткими межами. Тканина утворень ізоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок ділянок кістоподібної дегенерації. Інша тканина залози помірно гіпоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності множинних дрібних анехогенних включень. Регіонарні лімфатичні вузли не візуалізуються. Сумарний об'єм за методом Brunn (см^3) — 18,89. Права частка — 9,61 см^3 , ліва частка — 9,28 см^3 . Висновок: ехографічна картина змішаного зоба II ступеня.

УЗД органів черевної порожнини: УЗ-ознаки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту.

На основі результатів лабораторних та інструментальних досліджень встановлено клінічний діагноз «ендосупраселлярна СТГ-продукуюча аденома гіпофіза. Синдром акромегалії. Змішаний зоб II ст. Еутиреоз».

Зважаючи на наявність об'ємного утворення, з найбільшою ймовірністю аденоми гіпофіза (соматотропіноми), та враховуючи результати обстеження, пацієнтка направлена на консультацію до нейрохірурга з метою хірургічного лікування. 8.08.2017 року проведено трансназальне трансфеноїдальне ендокapsулярне видалення аденоми гіпофіза. Патогістологічний висновок: морфологічна картина відповідає ацидофільній аденомі гіпофіза. Післяопераційний період — без особливостей. Медикаментозне лікування не призначено.

Через 3 міс. (листопад 2017 р.) після оперативного втручання пацієнтка пройшла контрольне обстеження. Результати лабораторних досліджень: СТГ — 0,4 нг/мл, ІФР-1 — 204 нг/мл (норма 36–200), ТТГ — 0,9 мОД/л (норма 0,4–4,0), T_4 вільн. — 0,8 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 5,4 нг/мл (норма 2,8–29,2), кортизол — 8,6 мкг/дл (норма 4,3–22,4). МРТ гіпофіза: турецьке сидло сплюснене, розміри в межах норми. Патологічних об'ємних утворень у гіпофізарній зоні не виявлено. Гіпофіз розташований на дні турецького сидла, злегка деформований. Розміри гіпофіза — $3,8 \times 12,0 \times 10$ мм. Воронка злегка відхилена вліво. Надселярна група цистерн без особливостей. Хіазма не змінена. Параселлярні структури без особливостей. Висновок: стан після трансназальної трансфеноїдальної аденомектомії ендосупраселлярної аденоми гіпофіза. Враховуючи виявлення у хворой вторинного гіпотиреозу, призначено L-тироксин 50 мкг/добу.

Восени 2019 року пацієнтка почала відмічати повернення симптомів: головний біль, збільшення розмірів стоп, виражена слабкість, підвищена втомлюваність. Приймає 50 мкг/добу L-тироксину. При лабораторному обстеженні: СТГ — 3,3 нг/мл, ІФР-1 — 288,4 нг/мл

(норма 36–200), ТТГ — 0,6 мОД/л (норма 0,4–4,0), T_4 вільн. — 1,2 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 6,2 нг/мл (норма 2,8–29,2), кортизол — 5,1 мкг/дл (норма 4,3–22,4). При проведенні МРТ головного мозку виявлено ознаки рецидиву аденоми гіпофіза: у селярній ділянці візуалізується утворення неправильної форми $7 \times 4 \times 6$ мм. У плановому порядку в січні 2020 року пацієнтці проведено повторне трансназальне трансфеноїдальне видалення аденоми гіпофіза. Операція та післяопераційний період — без особливостей. Пацієнтка продовжувала приймати L-тироксин 50 мкг/добу.

У зв'язку з епідеміологічною ситуацією контрольне обстеження пацієнтка пройшла в червні 2020 року та звернулася за консультацією в НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка.

Об'єктивний статус: ріст — 167 см, маса тіла — 84 кг, індекс маси тіла — 30,1 $\text{м}^2/\text{кг}$. Тілобудова нормостенічна. Підвищеного харчування. Шкіра помірно вологості. Язик вологий, збільшений в розмірах, з відбитками зубів. Кістково-суглобовий апарат: збільшені лобні горби, вилицеві дуги, прогнатизм, діастема на верхній і нижній щелепах, збільшені ступні та кисті. Щитоподібна залоза II ст., неоднорідна. Дихання везикулярне. Тони серця звучні. ЧСС — 88 уд/хв. Артеріальний тиск — 130/80 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Екзофтальму немає. Очні симптоми негативні.

Результати лабораторних досліджень. Аналіз крові: СТГ — 5,09 нг/мл, ІФР-1 — 465,7 нг/мл (норма 36–200), ТТГ — 0,4 мОД/л (норма 0,4–4,0), T_4 вільн. — 0,98 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 5,1 нг/мл (норма 2,8–29,2), кортизол — 6,0 мкг/дл (норма 4,3–22,4), гемоглобін — 5,4 %, глюкоза — 4,93 ммоль/л. Аналіз добової сечі на кортизол — 64 мкг/добу (норма 58–403).

Консультація невропатолога: дисциркуляторна енцефалопатія II ст., астеноневротичний, цефалгічний, вестибулоатаксічний синдроми. Поширений остеохондроз хребта.

Консультація окуліста: ангіопатія сітківки обох очей.

Консультація гінеколога: менопауза.

Консультація кардіолога: ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2-го функціонального класу (ФК). Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба 2-ї стадії, 2-й ступінь, ризик 3 (високий). Серцева недостатність (СН) І.

Діагноз: рецидив аденоми гіпофіза (соматотропіноми). Акромегалія, пухлинна стадія, активна форма. Стан після повторних операцій з приводу аденоми гіпофіза (2017, 2020 р.). Післяопераційний гіпопітуїтаризм: вторинний гіпотиреоз у стані медикаментозної компенсації. Змішаний зоб II ст. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2-го ФК. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба 2-ї стадії, 2-й ступінь, ризик 3 (високий). СН І. Дисциркуляторна енцефалопатія II ст., астеноневротичний, цефалгічний, вестибулоатаксічний синдроми. Поширений остеохондроз хребта. Хронічний холецистит в стадії ремісії. Хронічний панкреатит в стадії ремісії.

Враховуючи прогресування хвороби, збереження гіперсоматотропіємії, пацієнтці рекомендовано лікування аналогами соматостатину. Проведено триденний тест з аналогом соматостатину короткої дії (октреотид 1,0 підшкірно 3 р/добу) з подальшим контрольним визначенням рівнів СТГ та ІФР-1. Враховуючи позитивний результат триденного тесту з октреотидом (зниження рівня ІФР-1 з 465,7 — 15.06.2020 р. до 267 — 25.06.2020 р.), пацієнтці рекомендована тривала супресивна терапія пролонгованим аналогом соматостатину (ланреотид) — 120 мг підшкірно 1 раз на 28 днів під контролем СТГ та ІФР-1. Також рекомендовано продовжити прийом тироксину в дозі 50 мкг/добу за 30 хв до сніданку.

Не менш складною є ситуація при орфанних спадкових синдромах поєданого пухлинного ураження різних ендокринних залоз — множинних ендокринних неоплазіях (МЕН, поліендокринопатії). Виділяють такі форми синдромів: МЕН1, МЕН2А (4 варіанти), МЕН2В, МЕН4, хвороба фон Гіппеля-Ліндау, нейрофіброматоз 1-го типу, комплекс Карнея та синдром Макк'юна — Олбрайта.

Множинна ендокринна неоплазія 1-го типу (МЕН1) — ендокринний пухлинний синдром, викликаний інактивуючими мутаціями пухлинного гена-супресора *MEN1* у 11q13 локусі. Успадковується автосомно-домінантно, але також може виникати спорадично (без сімейного анамнезу) як результат нових мутацій. МЕН1 характеризується комбінацією паратиреоїдних пухлин, пухлин острівцевих панкреатичних клітин і пухлин аденогіпофіза. Більшість МЕН1 пухлин неагресивні, багато з них мають тривалий повільно прогресуючий розвиток, залишаючись безсимптомними роками. Але пацієнти з нелікованою МЕН1 мають зменшену тривалість життя з 50% ймовірністю смерті до 50 років [7].

Первинний гіперпаратиреоз внаслідок гіперплазії і/або аденоми прищитоподібних залоз — найбільш частий прояв МЕН1 і виникає у близько 90 % пацієнтів [8]. Первинний гіперпаратиреоз при МЕН1 має тривалий безсимптомний перебіг і зазвичай діагностується як випадкова знахідка підвищеного рівня паратгормона у плазмі у пацієнтів з гіперкальціємією і, у деяких випадках, з нормокальціємією. Клінічні прояви можуть включати гіперкальціємію, нефролітіаз, порушення будови кісткової тканини (генералізована фіброзна остеодистрофія). Первинний гіперпаратиреоз у складі МЕН1 відрізняється від не-МЕН1 первинного гіперпаратиреозу [9]:

- молодший вік початку захворювання (20–25 років);
- залученість декількох прищитоподібних залоз;
- високий рівень рецидиву гіперкальціємії після паратиреоїдектомії (50 % через 8–12 років після оперативного втручання).

Пухлини острівцевих клітин підшлункової залози являють собою другий найбільш частий прояв МЕН1, виникаючи у 30–80 % пацієнтів, та можуть бути представлені такими варіантами [7]:

- гастриноми;
- інсуліноми;

- глюкагономи;
- вазоактивні інтестинальні поліпептидами (ВІП);
- панкреатичні поліпептидами.

Для цих пухлин характерна мультицентричність і здатність проходити злоякісне переродження. Найчастіше пухлини підшлункової залози у складі МЕН1 є гормонально неактивними. Вони або не виділяють гормони, або виділяють гормонально неактивні пептиди, такі як панкреатична поліпептидаза, хромогранін А, нейротензин, нейрон-специфічна енолаза, або грелін. Гормонально неактивні пухлини підшлункової залози, особливо малого розміру (< 2 см), складно діагностувати стандартними візуалізаційними методами. В таких випадках є ефективним чутливий радіологічний скринінг. Вчасна діагностика цих пухлин дуже важлива, тому що до віку 80 років пенетрантність панкреатичних пухлин становить більше 80 %, а найбільш частою причиною смертності, пов'язаної з МЕН1, є метастатичне ураження [10, 11].

Гастрономи — найбільш часті серед гормонально активних панкреатичних нейроендокринних пухлин і виникають у 40–55 % пацієнтів [12]. Розвитку гастрином передують багатофокусна гіперплазія гастрин-продукуючих клітин. Порівняно з не-МЕН1 гастриномами при синдромі Золлінгера — Еллісона (ЗЕС) гастриноми при МЕН1 часто невеликого розміру (< 0,5 см), мультицентричні і локалізовані у дванадцятипалій кишці, що зменшує ймовірність успішного хірургічного лікування. Близько 20–30 % пацієнтів із ЗЕС мають МЕН1. Серед пацієнтів із МЕН1 ЗЕС з'являється тільки у пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом [7]. Тривала МЕН1 і ЗЕС можуть призвести до розвитку карциноїдних пухлин шлунка, які можуть бути високоагресивними [13].

Інсуліноми — на другому місці за частотою з гормонально активних панкреатичних нейроендокринних пухлин при МЕН1. Вони розвиваються у молодому віці (< 35 років) у близько 10–30 % пацієнтів. Інсуліноми при МЕН1 можуть маніфестувати як одиничні макроаденоми підшлункової залози (> 2 см) або, частіше, як множинні мікроаденоми (< 2 см), розкидані по всій підшлунковій залозі [14]. Інсуліноми можуть бути мультицентричними і метастазувати у регіонарні лімфовузли або печінку [7].

Глюкагономи у пацієнтів з МЕН1 виникають рідко (< 3 %) і можуть перебігати без змін вуглеводного обміну або з гіперглікемією. У деяких пацієнтів спостерігається типове ураження шкіри, відоме як некролітична мігруюча еритема. Іншими симптомами можуть бути: анемія, стоматит, втрата ваги, але часто вони відсутні.

У менше 1 % пацієнтів з МЕН1 у підшлунковій залозі виникають ВІП, пухлини, що секретують панкреатичний поліпептид, та пухлини, що виділяють гормон росту [7].

МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофіза найбільш часто секретують пролактин (60 %) і гормон росту (25 %). Менше ніж 5 % секретують кортикотропін, інші пухлини гормонально неактивні [7]. Порівняно з не-МЕН1 пухлинами аденогіпофіза МЕН1 пухлини аденогіпофіза є більшими (макроаденоми) і більш

агресивними, з більшим рівнем інфільтрації пухлинних клітин у нормальну тканину аденогіпофіза. МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофіза важче піддаються лікуванню. При цьому вираженої гістологічної різниці між МЕН1 і не-МЕН1 пухлинами аденогіпофіза немає [15].

Також у пацієнтів з МЕН1 можуть виникати карциноїдні пухлини у бронхах, шлунково-кишковому тракті, підшлунковій залозі та тимусі. Карциноїд тимуса, асоційований з МЕН1, часто гормонально неактивний і високоагресивний [16]. Карциноїди можуть активно секретувати серотонін, соматостатин, кортикотропін і гормон росту.

Для МЕН1 характерні шкірні прояви. Підшкірні ліпони виявляються у третини пацієнтів з МЕН1. Ці новоутворення мають втрату гетерозиготності у сегменті 11q12-12 і асоційовані з дефективним функціонуванням глобулярного протеїну. Ліпони при МЕН1 можуть бути ретроперитонеальними, вісцеральними або плевральними. Наявність ангіофібром і колагеном на обличчі може дозволити досимптомне встановлення діагнозу МЕН1 у родичів пацієнта із встановленим діагнозом [7].

Пухлини надниркових залоз виникають у 20–40 % пацієнтів з МЕН1. Ці пухлини, як правило, доброякісні і представлені гормонально неактивними кортикальними аденомами або дифузною або нодулярною гіперплазією [17, 18]. Адренокортикальні карциноми при МЕН1 зустрічаються рідко.

Аденома щитоподібної залози зустрічається у 5–30 % пацієнтів і не має специфічних, пов'язаних з МЕН1 ознак.

Зустрічаються менінгіоми та інші пухлини центральної нервової системи.

Нейроендокринна пухлина тимуса — рідкісний (3,7 % пацієнтів з МЕН1), але фатальний компонент МЕН1, на рахунок якого майже 20 % МЕН1-асоційованої смертності [19].

Ген, який відповідає за розвиток МЕН1, локалізований у сегменті 11q13 і кодує білок менін. Менін задіяний у регуляції транскрипції і геномної стабільності. Втрата гетерозиготності цієї ділянки асоційована з МЕН1, що дає підстави вважати, що ген має пухлиноsupресорну функцію. Пацієнти успадковують одну мутовану копію гена, і їм залишається отримати соматичну мутацію другої копії для розвитку пухлини. МЕН1 — автосомно-домінантне захворювання, але спорадичні мутації виникають також. Ідентифікація і генетична характеристика причинного гена відкрили можливість генетичного тестування і ранньої діагностики захворювання. Аналіз послідовності у гені МЕН1 для виявлення мутацій забезпечує найточніше підтвердження статусу носія гена. З розвитком нових технологій, таких як мультиплексна ампліфікація лігованих зондів (MLPA), були відкриті нові мутації у гені МЕН1, що підвищує чутливість генетичного аналізу. В минулому генетичне тестування не знаходило мутації МЕН1 у 10–30 % пацієнтів, в яких були клінічні критерії для діагнозу МЕН1 (наявність щонайменше двох МЕН1-асоційованих пухлин: первинний гіперпаратиреоз,

дуоденопанкреатичні нейроендокринні пухлини, пухлини аденогіпофіза) [20]. Таких пацієнтів називають фенокопіями. Наявність фенокопії передбачається при негативному тесті МЕН1 за послідовністю, генною дозою й аналізом гаплотипу 11q13. Фенокопії нараховують до 5 % МЕН1-подібних випадків, у більшості випадків пов'язані з захворюваннями прищитоподібних залоз та аденогіпофіза [21].

Відповідно до даних рандомізованих досліджень, частота МЕН1 становить від 1 випадку на 10 000 чол. до 1 випадку на 100 000 чол. [7, 22]. Характерне формування географічних кластерів як наслідок ефекту засновників (у популяційній генетиці — явище втрати генетичної мінливості при формуванні нової популяції невеликою кількістю людей з більшого числа населення) [23]. Ген МЕН1 має високу пенетрантність. До віку 20 років ген пенетрантний у 50 % і до віку 40 років пенетрантний у 95 %. Не було ідентифіковано випадків типових ознак, асоційованих зі статусом носія гена МЕН1 у пацієнтів молодше 5 років, таким чином, ген не пенетрантний до цього віку [7, 8].

Тактика лікування при МЕН1 залежить від наявних ендокринопатій і стратифікації ризиків. Основним методом лікування пацієнтів з МЕН1 є хірургічне видалення пухлин, у низці випадків показані превентивні втручання [24].

Неліковані пацієнти з МЕН1 мають знижену тривалість життя з 50% ймовірністю смерті до 50 років. Причини смерті пов'язані зі злоякісними пухлинами або наслідками ендокринних порушень [7]. Злоякісні нейроендокринні пухлини підшлункової залози або карциноїдні пухлини тимуса пов'язані зі зростанням ризику смерті у пацієнтів з МЕН1. Близько 70 % пацієнтів з МЕН1 помирають від причин, прямо пов'язаних з МЕН1 [12].

Синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (МЕН2) — спадкове захворювання, що характеризується розвитком медулярної карциноми щитоподібної залози, пухлин прищитоподібних залоз і феохромоцитом. МЕН2 виникає внаслідок мутацій у RET-протоонкогені і передається автосомно-домінантно.

Є два синдроми МЕН2 — МЕН2А і МЕН2В (раніше мав назву МЕН3).

МЕН2А далі класифікується на 4 варіанти, відповідно до наявності її складових. Класична МЕН2А характеризується медулярною карциномою щитоподібної залози, первинним гіперпаратиреозом і феохромоцитомою. Три додаткові варіанти становлять: МЕН2А з вузликовим амілоїдозом шкіри, МЕН2А з хворобою Гіршпрунга і сімейна медулярна карцинома, яка діагностується, коли у пацієнта є патологічний RET геном, і медулярна карцинома, але у сімейному анамнезі відсутня феохромоцитома або гіперпаратиреоз [25].

МЕН2В менш часта, ніж МЕН2А, нараховуючи 5 % випадків МЕН2. Вона характеризується більш агресивною медулярною карциномою (яка виникає у 100 % випадків), феохромоцитомою (50 %), мукозними невромами (95–98 %) і гангліоневромами (40 %). Гіпер-

паратиреоз відсутній. Крім того, майже в усіх пацієнтів виявляється марфаноїдна тілобудова: високе піднебіння, лікоподібна деформація грудної клітки, високе склепіння стоп, сколіоз, виступаючі губи. Часто виникають невроми на повіках, кон'юнктиви, слизовий носа та гортані, язика та губах [26].

Медулярна карцинома розвивається фактично в усіх пацієнтів з МЕН2. Найчастіше це перший прояв синдрому, який виникає впродовж першої — третьої декади життя. У пацієнтів з МЕН2А медулярна карцинома, як правило, двостороння і багатофокусна, її розвитку передують гіперплазія С-клітин на відміну від спорадичної медулярної карциноми, яка є односторонньою [27].

Обґрунтування генотип-фенотипової кореляції спадкової медулярної карциноми може скерувати розвиток індивідуального підходу до оцінки і контролю ризиків у дітей-носіїв генотипу. Для довгострокового запобігання розвитку медулярної карциноми у пацієнтів з МЕН2 є ефективною рання тотальна тиреоїдектомія [28–30].

Феохромоцитоми присутні у близько половини МЕН2А пацієнтів. Вони двосторонні у 60–80 % випадків, в той час як спорадичні феохромоцитоми двосторонні у 10 %. Феохромоцитоми діагностуються одночасно з медулярною карциною або через декілька років. Феохромоцитоми у складі МЕН2А майже завжди доброякісні. Але вони можуть спричинити загрозливі для життя гіпертонічні кризи або напади аритмії.

Гіперпаратиреоз присутній у близько половини пацієнтів з МЕН2А, але виявляється рідше, ніж феохромоцитоми. Найчастіше проявляється у пацієнтів після 30 років. Гістологічно прищитоподібні залози при МЕН2А складаються з гіперплазованих головних клітин, ця гіперплазія є асиметричною відносно розмірів прищитоподібної залози. Спостерігається підвищена частота додаткових прищитоподібних залоз [31]. Персистуючий або рецидивуючий гіперпаратиреоз не характерний для МЕН2А на відміну від пацієнтів з МЕН1.

МЕН2 спричиняють мутації у трансмембранному протоонкогені RET, локалізовані у 10q11.21. Функція білка, закодованого RET, залишається невизначеною, але відомо, що він є важливим під час ембріонального розвитку нервової системи кишечника і нирок. RET складається з 3 доменів, включаючи домен цистеїнмісного позаклітинного рецептора, гідрофобний трансмембранний домен і внутрішньоклітинний тирозинкіназний каталітичний домен [32, 33].

Позаклітинний домен взаємодіє з одним з чотирьох лігандів, відомих сьогодні. Ці ліганди — гліальна клітинна лінія — похідне нейротропного фактора (GDNF), нейротурин, персефін і артемін — також взаємодіють з одним з чотирьох корецепторів сімейства рецепторів GDNF-альфа. GDNF відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні шляхів, задіяних у нейрогенезі нервової системи кишечника і нирково-органогенезі. Тирозинкіназний каталітичний центр знаходиться у внутрішньоклітинному домені і викликає низхідні сигнальні впливи через різні молекули — вторинні месенджери [34].

Точкові мутації, асоційовані з МЕН2А і її підтипом сімейною медулярною карциною, ідентифіковані в екзонах 10 і 11. Доведена генотипно-фенотипна кореляція. Класична МЕН2А асоційована з міссенс-мутацією зародкової лінії у кодонах 609, 611, 618 або 620 екзона 10 або кодона 634 екзона 11 у RET-протоонкогені. МЕН2А з вузликовим амілоїдозом шкіри майже завжди асоційована з мутацією кодона 634, в той час як пацієнти з МЕН2А і хворобою Гіршпрунга типово мають мутації у екзоні 10 RET [35].

Є дані, що пацієнти з мутацією у кодоні A883F мають більш латентний розвиток захворювання порівняно з носіями M918T з більш пізньою маніфестацією феохромоцитом [36].

Близько 75 % випадків МЕН2В спорадичні, і пацієнти мають RET-мутації *de novo*, в той час як 25 % випадків виникають в родині з проявами МЕН2В в минулому або в даний час. Майже 95 % пацієнтів з МЕН2В мають мутацію зародкової лінії RET в екзоні 16 (кодон M918T) і менше ніж 5 % мають мутацію зародкової лінії RET в екзоні 15 (кодон A883F) [25].

Загальна частота МЕН2 становить 1 випадок на 30 000–50 000 чол. [37, 38].

Найбільш частими видами МЕН2 є МЕН2А, МЕН2А з сімейною медулярною карциною і МЕН2В.

Серед пацієнтів із МЕН2А з мутацією гена RET до 50 років захворювання виявляється у 50 %, і до 70 років захворювання розвивається у 70 %. Медулярна карцинома у пацієнтів з МЕН2В зустрічається у ранньому дитячому віці.

Лікування МЕН2 хірургічне. До проведення паратиреоїдектомії або тиреоїдектомії обов'язково потрібно виключити феохромоцитому. Якщо феохромоцитому діагностована, втручання з її приводу проводиться першочергово, з огляду на можливу гемодинамічну нестабільність [39, 40]. При метастатичних ураженнях можуть бути застосовані інгібітори тирозинкінази.

При МЕН2 раннє лікування медулярної карциноми щитоподібної залози може запобігти смерті, а ретельний моніторинг феохромоцитомою може зменшити ризик гіпертензивних кризів. Враховуючи, що пенетрантність медулярної карциноми при МЕН2 становить близько 100 %, у пацієнтів з високим ризиком мутацій RET профілактична тиреоїдектомія показана у немовлячому віці, а у дітей з виявленими мутаціями RET — до 5-річного віку [41, 42].

МЕН4 має клінічні прояви, подібні до МЕН1, але викликана мутаціями у іншому гені. Найбільш типовим проявом МЕН4 є гіперпаратиреоз, на другому місці — пухлини аденогіпофіза. Ризик розвитку панкреатичних нейроендокринних пухлин у пацієнтів з МЕН4 значно нижчий, ніж у пацієнтів з МЕН1 [43].

При МЕН4 виникають мутації у гені цикліназалежного інгібітора кінази (CDKN1B). Цей ген відповідає за синтез білка p27. Як і менін (який кодується геном MEN1), p27 — пухлинний супресор, що допомагає контролювати ріст і ділення клітин. Мутації у гені CDKN1B зменшують кількість функціонуючого p27, що призводить до неконтрольного росту та розмно-

ження клітин. Таке некероване ділення клітин може призвести до розвитку пухлин в ендокринних залозах та інших тканинах.

Задokumentовано 12 підтверджених випадків МЕН4, за розрахунковими даними, її частота у загальній популяції може складати менше 1 випадку на 1 млн чол.

Хвороба фон Гіппеля-Ліндау (ФГЛ) — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується вісцеральними кістами і доброякісними пухлинами у багатьох органах, які мають потенціал до злоякісного переродження. Клінічні прояви хвороби ФГЛ включають розвиток гемангіом сітківки та центральної нервової системи, феохромоцитом, множинних кіст у підшлунковій залозі та нирках і підвищений ризик трансформації ниркових кіст у рак нирки [44, 45]. Широкий діапазон віку і різноманітність форм, у яких проявляється хвороба ФГЛ, утруднює діагностику і лікування уражених пацієнтів, а також їх родичів. Гемангіоми сітківки діагностуються у 50 % пацієнтів з хворобою ФГЛ. Пухлини центральної нервової системи та інших органів виникають у 25 % пацієнтів з хворобою ФГЛ. Пацієнти з хворобою ФГЛ мають підвищений ризик розвитку феохромоцитом, які можуть бути двосторонніми. Феохромоцитом виникають у 10–50 % пацієнтів з хворобою ФГЛ, залежно від субтипу, обумовленого видом мутації у причинному гені. Більшість (70 %) панкреатичних уражень є простими кістами і рідко бувають з клінічними проявами або перероджуються у злоякісні пухлини.

Хвороба ФГЛ успадковується автосомно-домінантно. Нові мутації виникають у близько 1 : 4,4 мільйона новонароджених і становлять 20 % випадків. Загальна частота хвороби ФГЛ у світі 1 : 32 000 новонароджених, у США — 1 : 36 000 новонароджених. Вік встановлення діагнозу коливається від раннього дитячого до 60–70 років і в середньому становить 26 років [46].

Ген фон Гіппеля-Ліндау — VHL, розміщений на короткому плечі 3-ї хромосоми (3p25.3) і кодує широко експресовану іРНК, що кодує 3 екзони з альтернативним сплайсингом [47]. У результаті два синтезовані білки фон Гіппеля-Ліндау (pVHL), 30 кДа форма (30p) і 19 кДа форма (p19), становлять човниковий механізм між ядром та цитоплазмою, де вони утворюють комплекси з іншими білками. Ці білкові комплекси мають багато функцій: регуляція старіння, кисне-чутливий шлях, мікротубулярна стабільність та орієнтація, формування війок, цитокінова сигнальна система, збирання колагену IV типу у позаклітинному матриксі, регуляція збирання нормального позаклітинного фібронектинового матриксу і пухлинна супресія [46].

Середня тривалість життя у пацієнтів з хворобою ФГЛ становить 49 років, в основному через високу частоту асоційованого світлоклітинного раку нирки. Але ретельні обстеження, що дозволяють провести ранні втручання, можуть подовжити тривалість життя таких пацієнтів.

Нейрофіброматоз 1-го типу (НФ1) — мультисистемне генетичне захворювання, що характеризується

шкірними проявами у вигляді плям кольору кави з молочною і пахвовим лентіго, кістковими дисплазіями й розвитком доброякісних і злоякісних пухлин нервової системи, найчастіше нейрофібром. Ендокринологічний інтерес у НФ1 являють собою феохромоцитом, що зустрічаються у близько 5 % пацієнтів [48, 49].

НФ1 виникає внаслідок мутації або делеції у гені NF1. Нейрофібромін, який кодується геном NF1, є пухлинним супресором, зменшена продукція цього білка призводить до численними клінічними проявами [50].

Розрахункова частота НФ1 становить 1 випадок на 3000, але насправді може бути більшою через неповне виявлення легких форм захворювання. Близько половини пацієнтів є першим випадком у сім'ї як результат нової генетичної мутації [49].

Середня тривалість життя пацієнтів з НФ1 скорочується на 8 років порівняно з загальною популяцією [51].

Комплекс Карнея — автосомно-домінантний синдром, який проявляється плямистою пігментацією шкіри, ендокринопатіями, ендокринними та неендокринними пухлинами [52]. Ці пухлини включають міксому шкіри, серця, молочних залоз та інших локалізацій: первинну пігментовану нодулярну адренокортикальну хворобу (PPNAD), псаммоматозні меланотичні шванноми; аденоми аденогіпофіза, що продукують гормон росту, тестикулярні пухлини клітин Сертолі, пухлини щитоподібної залози, аденоми проток молочних залоз, акромегалію внаслідок соматомаотрофної гіперплазії і аденом, незалежних від соматоліберину.

Комплекс Карнея успадковується автосомно-домінантно з варіативною пенетрантністю. Вважається, що кардіальні міксому виникають з субендотендокардіальних мезенхімальних мультипотентних клітин-попередників. Комплекс Карнея виникає внаслідок мутацій у гені PRKARIA, який кодує регуляторну субодиницю протеїнкінази A R1α [53]. PRKARIA може відігравати роль гена — пухлинного супресора, регулюючи активність протеїнкінази A, що, у свою чергу, може стимулювати або пригнічувати ріст і диференціювання клітин. Гени комплексу Карнея асоційовані з геномною нестабільністю, клітинні лінії, отримані з пухлин комплексу Карнея, накопичують хромосомні перебудови, включаючи асоціації теломер і дицентричні хромосоми [54].

Пухлини первинної пігментованої нодулярної адренокортикальної хвороби характеризуються ліпофусцин-вмісними, кортизол-продукуючими вузлами, які оточені атрофованою адренокортикальною і нормальною адреномедулярною тканиною. Природа виникнення цих пухлин не зрозуміла [55]. Макроскопічно поверхня вкрита множинними маленькими вузликами чорного або коричневого кольору. Позапухлинна тканина кори надниркових залоз атрофічна. Мікроскопічно множинні вузлики визначаються в усій товщі кори. Клітини у цих вузликах позитивно фарбуються реактивом Шиффа. Поза корою відмічається інтенсивна дезорганізація без нормального зонування.

У близько 75 % пацієнтів з комплексом Карнея зустрічається багатовузловий зоб.

З моменту виділення комплексу Карнея в окрему клінічну категорію в 1985 році цей діагноз був встановлений близько 600 пацієнтам у світі [56].

Середня тривалість життя пацієнтів з комплексом Карнея становить 50–55 років, 25 % смертності пацієнтів з цим синдромом обумовлені кардіальними міксомами. Тривалість життя таких пацієнтів може бути подовжена за умови регулярних обстежень і своєчасних втручань [57].

Синдром Макк'юна — Олбрайта діагностується за наявності щонайменше двох з трьох критеріїв: 1) поліоссальна фіброзна остеодисплазія; 2) пігментація шкіри у вигляді плям кольору кави з молоком; 3) автономна ендокринна гіперфункція (наприклад, гонадотропін-незалежне передчасне статеве дозрівання). Також можуть бути присутніми інші ендокринні синдроми, включаючи гіпертиреоз, акромегалію, синдром Кушинга, гіперпролактинемію, гіперпаратиреоз, гінекомастію та гіпофосфатемічну остеомалію [58].

Синдром Макк'юна — Олбрайта розвивається внаслідок постзиготичної активуючої мутації гена *GNAS1* у локусі 20q13.1-13.2, який кодує протеїн G субодиниці *Gs* альфа в уражених тканинах. Клінічні прояви синдрому дуже варіативні, залежно від того, які з можливих компонентів домінують [59].

Синдром Макк'юна — Олбрайта — дуже рідкісне спорадичне захворювання. Його частота у популяції оцінюється між 1 випадком на 100 000 чол. і 1 випадком на 1 млн чол. [60].

Тяжкі випадки синдрому з залученням множинних ендокринних тканин розпізнаються у період новонародженості. Випадки синдрому Кушинга і гіпертиреозу також були зафіксовані у періоді новонародженості. Менш тяжкі форми проявляються у ранньому дитинстві від 0,3 до 9 років. Аденоми гіпофіза, що продукують гормон росту і токсичні аденоми щитоподібної залози, внаслідок *GNAS1*-мутацій можуть виникати у будь-якому віці. Захворювання з більш пізнім дебютом асоціюються з клінічно більш латентними фенотипами [61].

На сьогодні лікування, спрямованого на причинну молекулярну проблему синдрому, немає. Застосовуються різні препарати для корекції різних ендокринних і метаболічних порушень, включаючи інгібітори ароматази, стероїди, аналоги соматостатину, агоністи дофаміну, бісфосфонати, антагоністи рецепторів естрогену, антигипертензивні препарати.

При переломах кісток внаслідок диспластичного ураження показане хірургічне втручання. За наявності вузлового або багатовузлового зоба з тиреотоксикозом показане проведення гемітиреоїдектомії або тиреоїдектомії. Лікування синдрому Кушинга у складі синдрому Макк'юна — Олбрайта передбачає двосторонню адреналектомію з подальшою стероїдною замісною терапією [62].

Окремо від невеликої підгрупи пацієнтів з підвищеною періопераційною летальністю і зі зловідомими новоутвореннями, синдром Макк'юна — Олбрайта не пов'язаний з підвищеною смертністю. Захворюваність

і втрата працездатності у таких пацієнтів можуть бути високими внаслідок хронічного болю і деформацій кісткової тканини, а також мультигормональних ендокринопатій. Таким чином, прогноз сильно залежить від проявів синдрому Макк'юна — Олбрайта [63].

Враховуючи, що МЕН є мультисистемними захворюваннями з низкою різноманітних проявів, тактика ведення таких пацієнтів є нестандартною і потребує мультидисциплінарного підходу.

Генетичне тестування — базовий елемент у діагностиці МЕН-синдромів. Генетичний скринінг мутацій проводиться у пацієнтів з відповідними клінічними критеріями. Якщо мутація ідентифікована, тим членам сім'ї, які знаходяться у зоні ризику, також проводиться скринінг. Ретельні динамічні обстеження пацієнтів з МЕН, а також безсимптомних носіїв дозволяють виявляти новоутворення на ранній досимптомній стадії і своєчасно провести оперативне лікування, що може зменшити ризик пов'язаної смертності.

Останнім часом прослідковується тенденція до збільшення частоти виявлення орфанних захворювань. Причиною даної ситуації може бути покращення методів лабораторної та інструментальної діагностики, використання генетичних методів діагностики й більш широка обізнаність лікарів щодо орфанних захворювань.

У хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» з 1996 по 2020 р. з множинними ендокринними неоплазіями пройшли лікування 29 пацієнтів. З них МЕН1 була діагностована у 10, МЕН 2А — у 13, МЕН2В — у 5 і синдром фон Гіппеля-Ліндау — в 1 пацієнта.

У травні 2020 р. МОЗ України ініціювало ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики й лікування рідкісних (орфанних) захворювань, що свідчить про визнання проблеми на державному рівні. Таким чином, визначено не тільки перелік орфанних захворювань, але й прийнято рішення щодо важливості лікування рідкісних (орфанних) захворювань і забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами та спеціальним харчуванням. Для реалізації Національної стратегії важливим є збір статистичної інформації про орфанні захворювання в Україні, впровадження ефективних методів ранньої діагностики, лікування та реабілітації хворих, а також підготовка кваліфікованих фахівців. Шлях вирішення даного питання — це забезпечення доступу пацієнтів до високоспеціалізованої медичної допомоги, розробка вітчизняних стандартів з імплементацією міжнародних протоколів діагностики та лікування орфанних захворювань, проведення наукових досліджень у сфері рідкісних орфанних захворювань, а також поглиблення національної і міжнародної співпраці в питаннях тактики ведення пацієнтів з орфанными захворюваннями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Non-communicable diseases. https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en.
2. "Prevalence of rare diseases: Bibliographic data", Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2020, Number 2: Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf.
3. Що таке орфанні хвороби і як змінюється доступ до лікування. <https://moz.gov.ua/article/news/scho-take-orfanni-hvobi-i-jak-zminjuetsja-dostup-do-likuvannja>.
4. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14>.
5. Пролактинома. Номер статті: ORPHA 2965. https://www.orpha.net/data/patho/RU/ProLactinoma-RUrusAbs2965_.pdf.
6. Katznelson L., Atkinson John L.D. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment guideline of acromegaly — update 2011. *Endocr. Pract.* 2011 Jul-Aug. 17(Suppl. 4). 1-44.
7. [Guideline] Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P.R. et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Sep. 97(9). 2990-3011. [Medline]
8. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Pecoz P., Bordi C. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Dec. 86(12). 5658-71. [Medline]
9. Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista C. et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J. Bone Miner. Res.* 2009 Aug. 24(8). 1404-10. [Medline]
10. Triponez F., Dosseh D., Goudet P. et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann. Surg.* 2006 Feb. 243(2). 265-72. [Medline]
11. Thomas-Marques L., Murat A., Delemer B., Penfornis A., Cardot-Bauters C., Baudin E. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Feb. 101(2). 266-73. [Medline]
12. Goudet P., Murat A., Binquet C., Cardot-Bauters C., Costa A., Ruszniewski P. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J. Surg.* 2010 Feb. 34(2). 249-55. [Medline]
13. Anlauf M., Perren A., Meyer C.L. et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology.* 2005 May. 128(5). 1187-98. [Medline]
14. Marini F., Giusti F., Tonelli F., Brandi M.L. Management impact: effects on quality of life and prognosis in MEN1. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017 Oct. 24(10). T227-T242. [Medline] [Full Text]
15. Trouillas J., Labat-Moleur F., Sturm N., Kujas M., Heymann M.F., Figarella-Branger D. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008 Apr. 32(4). 534-43. [Medline]
16. Ferolla P., Falchetti A., Filosso P. et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 May. 90(5). 2603-9. [Medline] [Full Text]
17. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. Классификация злокачественных опухолей надпочечников. *Клінічна хірургія.* 2004. 9. 25-27.
18. Kvacheniuk A. Malignant tumors of the adrenal glands without hormonal activity. *Likars'ka sprava.* 2004. 2. 39-42.
19. Ye L., Wang W., Ospina N.S., Jiang L., Christakis I., Lu J. et al. Clinical features and prognosis of thymic neuroendocrine tumours associated with multiple endocrine neoplasia type 1: A single-centre study, systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2017 Sep 20. [Medline]
20. De Laat J.M., van der Luijt R.B., Pieterman C.R., Oostveen M.P., Hermus A.R., Dekkers O.M. et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016 Nov 15. 14(1). 182. [Medline] [Full Text]
21. Turner J.J., Christie P.T., Pearce S.H., Turnpenny P.D., Thakker R.V. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1). *Hum. Mutat.* 2010 Jan. [Medline]
22. Giusti F., Marini F., Brandi M.L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>.
23. Carroll R.W. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2013. 9. 297-309. PubMed PMID: 23279763.
24. Anastasopoulou C. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)/eMedicine. Retrieved 1/08/2020 from <https://emedicine.medscape.com/article/126438-overview>.
25. [Guideline] Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun. 25(6). 567-610. [Medline] [Full Text]
26. [Guideline] American Society of Clinical Oncology. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Cancer.net.* Available at <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-endocrine-neoplasia-type-2>. November 2015; Accessed: July 30, 2020.
27. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2108. NCCN.org. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. May 4, 2018; Accessed: July 30, 2020.
28. Raue F., Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens).* 2009 Jan-Mar. 8(1). 23-8. [Medline] [Full Text]
29. Moley J.F., Skinner M., Gillanders W.E., Lairmore T.C., Rowland K.J., Traugott A.L. et al. Management of the Parathyroid Glands During Preventive Thyroidectomy in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Ann. Surg.* 2015 Oct. 262(4). 641-6. [Medline]
30. Kluijfhout W.P., van Beek D.J., Verrijn Stuart A.A., Lode-wijk L., Valk G.D., van der Zee D.C. et al. Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul. 94(29). 1108. [Medline]
31. Yoshida S., Imai T., Kikumori T. et al. Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotransplantation in adult patients with MEN2A. *Endocr. J.* 2009 Aug. 56(4). 545-51. [Medline]
32. Verrienti A., Carbone A., Bellitti P., Fabiano M.C., De Rose R.F., Maranghi M. et al. A novel double mutation VAL648ILE and VAL804LEU of ret proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr. Pract.* 2015 Aug 6. [Medline]

33. Zupan A., Glavač D. The development of rapid and accurate screening test for RET hotspot somatic and germline mutations in MEN2 syndromes. *Exp. Mol. Pathol.* 2015 Aug 29. [Medline]
34. National Cancer Institute. Genetics of Endocrine and Neuroendocrine Neoplasias (PDQ®) — Health Professional Version. Cancer.gov. Available at https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/medullary-thyroid-genetics-pdq#link/_114_toc. May 15, 2018; Accessed: July 30, 2020.
35. Li Y., Simonds W.F. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr. Relat. Cancer.* 2016 Jun. 23(6). R229-47. [Medline] [Full Text]
36. Mathiesen J.S., Habra M.A., Bassett J.H.D., Choudhury S.M., Balasubramanian S.P., Howlett T.A., et al. Risk Profile of the RET A883F Germline Mutation: An International Collaborative Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017 Jun 1. 102(6). 2069-2074. [Medline] [Full Text]
37. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. Pathology and Genetics: Tumours of the Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumours Series. Vol 8. Lyon, France: IARC Press, 2004.
38. Castinetti F., Maia A.L., Peczkowska M., Barontini M., Hasse-Lazar K., Links T.P., Toledo R.A., Dvorakova S., Mian C., Bugalho M.J., Zovato S., Alevizaki M., Kvachenyuk A., Bausch B., Loli P., Bergmann S.R., Patocs A., Pfeifer M., Costa J.B., Dobuschuetz E., Letizia C., Valk G., Barczynski V., Czetwertynska M., Plukker J.T.M., Sartorato P., Zelinka T., Vlcek P., Yaremchuk S., Weryha G., Canu L., Wohllk N., Sebag F., Walz M.K., Eng C., Neumann H.P.H. The penetrance of MEN2 pheochromocytoma is not only determined by RET mutations. *Endocrine-Related Cancer.* 2017. 24(8). L63-L67.
39. Richards M.L. Editor: Griffing G.T. (2018, May 31) Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2)/eMedicine. Retrieved 1/08/2020 from <https://emedicine.medscape.com/article/123447-overview>.
40. Neumann H.P.H., Tsoy U., Bancos I. et al. Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Netw Open.* 2019. 2(8). e198898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8898.
41. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 1998 Jun. 33(6). 846-8. [Medline]
42. Van Heurn L.W., Schaap C., Sie G. et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J. Pediatr. Surg.* 1999 Apr 34(4). 568-71. [Medline]
43. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014 April. 386(1-2). 2-15. [Medline]
44. Von Hippel-Lindau Syndrome overview. American Society of Clinical Oncology. Cancer.net Editorial Board April 2013. Available at <http://www.cancer.net/cancer-types/von-hippel-lindau-syndrome>. Accessed: Aug 3, 2020.
45. Krauss T. et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer.* 25(9). 783-793. Retrieved Aug 4, 2020. From <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/9/ERC-18-0100.xml>.
46. Nordstrom-O'Brien M., van der Luijt R.B., van Rooijen E., van den Ouweland A.M., Majoer-Krakauer D.F., Lolkema M.P. et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum. Mutat.* 2010 May. 31(5). 521-37. [Medline]
47. Frantzen C., Links T.P., Giles R.H. Von Hippel-Lindau Disease. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2012. [Full Text]
48. Hari Kumar K.V., Shaikh A., Sandhu A.S., Prusty P. Neurofibromatosis 1 with pheochromocytoma. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011 Oct. 15(Suppl. 4). S406-8. [Medline] [Full Text]
49. Porter D.E., Prasad V., Foster L., Dall G.F., Birch R., Grimer R.J. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma.* 2009. 7563-95. [Medline] [Full Text]
50. Karagiannis A., Mikhailidis D.P., Athyros V.G. et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007 Dec. 14(4). 935-56. [Medline]
51. Wilding A., Ingham S.L., Laloo F. et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J. Med. Genet.* 2012. 49. 264-9. [Medline]
52. Bosco Schamun M.B., Correa R., Graffigna P., de Miguel V., Fainstein Day P. Carney complex review: genetic features. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2018 Jan. 65(1). 52-9. [Medline]
53. Salpea P., Horvath A., London E. et al. Deletions of the PRKARIA locus at 17q24.2-q24.3 in Carney complex: genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 Jan. 99(1). 183-8. [Medline] [Full Text]
54. Casey M., Vaughan C.J., He J. et al. Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J. Clin. Invest.* 2000 Sep. 106(5). R31-8. [Medline] [Full Text]
55. Urban C., Weinhausel A., Fritsch P. et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) and pituitary adenoma in a boy with sporadic Carney complex due to a novel, de novo paternal PRKARIA mutation (R96X). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007 Feb. 20(2). 247-52. [Medline]
56. National Organization for Rare Disorders; Carney J.A. Carney complex. NORD. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/carney-complex/>. 2017; Accessed: Aug 3, 2020.
57. Correa R., Salpea P., Stratakis C.A. Carney complex: an update. *Eur. J. Endocrinol.* 2015 Oct. 173(4). M85-97. [Medline] [Full Text]
58. Boyce A.M., Florenzano P., de Castro L.F. et al. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2018 Aug 16]. [Medline] [Full Text]
59. Chapurlat R.D., Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008 Mar. 22(1). 55-69. [Medline]
60. Dumitrescu C.E., Collins M.T. McCune-Albright syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2008 May 19. 3. 12. [Medline] [Full Text]
61. De Sanctis C., Lala R., Matarazzo P., Balsamo A., Bergamaschi R., Cappa M. et al. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999 Nov-Dec. 12(6). 817-26. [Medline]
62. Riminucci M., Robey P.G., Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2007 Aug. 4(Suppl. 4). 401-11. [Medline]
63. Boyce A.M., Florenzano P., de Castro L.F. et al. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2018 Aug 16]. [Medline] [Full Text]; Cavanah S.F., Dons R.F. McCune-Albright syndrome: how many endocrinopathies can one patient have? *South Med. J.* 1993 Mar. 86(3). 364-7. [Medline]

Отримано/Received 23.09.2020

Рецензовано/Revised 01.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2020 ■

Тронько М.Д., Кваченюк А.Н., Луценко Л.А., Супрун І.С., Охримчук А.А.

ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

Орфанные заболевания в онкоэндокринологии (обзор литературы и собственные данные)

Резюме. Медико-социальное значение орфанных заболеваний обусловлено трудностями в диагностике и лечении, а также неблагоприятным прогнозом и высокой частотой инвалидизации пациентов. Принятие Национальной стратегии по профилактике, диагностике и лечению орфанных заболеваний в Украине свидетельствует о признании проблемы на

государственном уровне и дает возможность решения вопросов своевременного выявления редких заболеваний, лечения и обеспечения пациентов жизненно необходимыми лекарственными средствами.

Ключевые слова: эндокринология; орфанные заболевания; акромегалия; множественная эндокринная неоплазия

M.D. Tronko, A.M. Kvachenyuk, L.A. Lutsenko, I.S. Suprun, O.O. Ohrimchuk

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Orphan diseases in endocrinology (literature review and own experience)

Abstract. Orphan diseases are of medical and social importance as they are difficult to diagnose and treat. Moreover, they have poor prognosis and are frequently the cause of patients' disability. The adoption of National strategy for prevention, diagnosis and treatment of orphan diseases in Ukraine is the evidence of the recogni-

tion of this problem on the country level and makes it possible to resolve the issues of timely detection of rare diseases, treatment of patients and providing them with the necessary medications.

Keywords: endocrinology; orphan disease; acromegalia; multiple endocrine neoplasia

ХЕМОТЕКА

ЦЕНТР ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ФАРМАЦІЇ



Ми робимо
протипухлинну
терапію доступною!



chemoteka.com.ua

Ошибки медицинского персонала при инфузионной противоопухолевой терапии. Возможно ли их предупредить?

Инфузионная противоопухолевая терапия является важным и неотъемлемым методом лечения в онкологии, ошибки при ее назначении и проведении представляют серьезную проблему. Для их предупреждения рассматриваются новые возможности, связанные с профилактикой нарушений стандартов и правил проведения противоопухолевого медикаментозного лечения.

В Киеве 12–13 октября 2020 года впервые в онлайн-режиме состоялся IV Международный конгресс по инфузионной терапии, в работе которого приняли участие более 20 тысяч врачей и ученых из Украины и ближнего зарубежья, а также Великобритании, Швейцарии, Дании, Бельгии, Франции, Германии, Швеции, Словакии. В рамках конгресса впервые проводилась онкологическая секция, в которой рассматривались актуальные вопросы персонализированной химиотерапии, в том числе возможные медицинские ошибки при ее проведении.

С докладом «Ошибки медицинского персонала при инфузионной противоопухолевой терапии: возможно ли их предупредить?» выступил доцент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Алексей Сергеевич Зотов.

В начале выступления докладчик сообщил, что, несмотря на несомненную пользу применения инфузионной противоопухолевой терапии, из-за медицинских ошибок персонала она может нести потенциальную опасность.

Пристальное внимание профессионалов и общественности к проблеме безопасности фармакотерапии, в частности противоопухолевой, было привлечено после случая с Бетси Леман (Betsy Lehman). Бетси, 39-летняя журналистка газеты «Boston Globe», которая писала о медицине, умерла 3 декабря 1994 года в бостонском Dana-Farber Cancer Institute. Она принимала участие в клиническом исследовании 1-й фазы, которое предусматривало введение циклофосфида в дозе 1000 мг/м²/сут в течение 4 суток. Вследствие ошибочного прочтения протокола двум пациенткам была введена четырехкратная доза препарата. Острые токсические явления удалось купировать, но в день выписки Бетси скончалась. И хотя в лечение пациенток были вовлечены 25 медицинских работников, ошиб-

ка не была распознана до момента внесения данных в компьютерную систему через 10 дней. Этот случай получил большой общественный резонанс и стал толчком для изучения медицинских ошибок в противоопухолевой терапии.

Существует несколько определений понятия «медицинская ошибка», или «ошибка применения лекарственного препарата». Согласно определению GVP (Guideline on good pharmacovigilance practices), медицинская ошибка — это непреднамеренная ошибка (неудача) в процессе лекарственной терапии, которая привела или потенциально могла привести к нанесению вреда пациенту.

Правила надлежащей практики фармаконадзора (2016) фиксируют, что медицинская ошибка — это любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного препарата.

FDA определяет медицинскую ошибку, или ошибку применения лекарственного препарата, как любое потенциально предотвратимое действие, которое может привести к неверному использованию лекарственного средства или нанести вред больному.

От медицинской ошибки следует отличать «неправильное применение лекарственного препарата» — намеренное и ненадлежащее его применение, не соответствующее инструкции.

В докладе «To Err Is Human» указано, что, по оценкам U.S. Institute of Medicine, от 44 000 до 98 000 пациентов ежегодно страдает от последствий медицинских ошибок. Каждый год около 7000 пациентов в США умирают вследствие ошибок при использовании лекарственных средств (Holquist C., 2013). По расчетам Всемирного альянса безопасности пациентов в 2010 году, в мире ежегодные затраты, связанные с ошибками в лекарственной терапии, составляют 4,4–21,8 млрд евро.

Всемирная организация здравоохранения выделяет несколько категорий лекарственных ошибок:

01. Prescribing. Нерациональный выбор лекарственного средства.

02. Dispensing. Ошибки отпуска/выдачи лекарственных средств.

03. Preparation. Ошибки производства, хранения и подготовки к использованию лекарственных средств.

04. Administration. Ошибки введения лекарственных средств.

05. Monitoring. Ошибки мониторинга лекарственной терапии.

Другая классификация медицинских ошибок (Farner R., 2013) основана на психологическом подходе. Она включает ошибки при планировании действий, связанные с недостатком знаний, нарушением правил, стандартов и норм; ошибки при выполнении правильно спланированных действий, связанные с памятью, нарушением последовательности действий и техническими просчетами.

В крупном исследовании PRACteCe, проведенном в Великобритании, анализировалась правильность назначения лекарственных препаратов врачами общей практики 1777 пациентам. Было выявлено, что факторами риска совершения ошибки являлись возраст пациента менее 15 и старше 64 лет и большое количество препаратов, назначаемых одному больному. При этом количество ошибок не зависело ни от ученой степени врача, ни от того, назначалось ли лекарство на длительный срок либо для лечения острого состояния.

В проведенном C.G. Bailey (2008) исследовании по изучению медицинских ошибок, совершаемых средним медицинским персоналом, было установлено, что наибольшее количество ошибок происходит в ночную смену, причем их количество не зависит от профессионального стажа медицинских сестер.

Медицинские ошибки встречаются у врачей всех специальностей, в том числе и у онкологов. Однако в онкологической практике медицинские ошибки имеют свои особенности:

- в современной клинической онкологии используется около 50 противоопухолевых средств, в том числе моноклональных антител, используемых у пациентов всех возрастов;

- часто используется сочетание нескольких противоопухолевых препаратов, применяющихся курсами с интервалами в 2–3 недели;

- для большинства лекарственных средств доза зависит от площади поверхности тела и других факторов, связанных с особенностями пациентов (вес, функция почек и др.);

- большинство программ противоопухолевой терапии требуют применения средств сопровождения (антиэметики, стимуляторы гемопоэза, глюкокортикоиды и др.);

- сложности планирования и проведения терапии создают высокую вероятность совершения ошибок на всех этапах лечения, с участием любых специалистов системы здравоохранения;

- если передозировки чреваты немедленной токсичностью, то уменьшение доз может приводить к снижению эффективности лечения и прогрессированию рака;

- медицинские ошибки приводят к дополнительным расходам пациентов, их семей, так же как и кли-

ник, провайдеров системы здравоохранения, страховых компаний.

В 2010 году были опубликованы результаты исследования, которое провели A. Serrano-Fabia et al. среди 1311 взрослых пациентов, которые получали химиотерапевтическое лечение в онкологических и гематологических отделениях Университетской клиники Валенсии (Испания). Исследование выявило ошибки в лечении у 225 (17,2 %) пациентов. Распределение ошибок было следующим: в назначении — 75,7 %; в подготовке к химиотерапии (ХТ) — 21 %; в дозировке — 1,8 %; при введении — 1,1 %; в дальнейшем наблюдении — 0,4 %.

В крупном обзоре американских и швейцарских ученых (Ashokkumar R. et al.) по результатам публикаций за 18 лет также анализировались медицинские ошибки. Отмечалось, что ошибки в назначениях при проведении ХТ составляют 0,1–24,6 %, в подготовке к ХТ — 0,4–0,5 %, в разведении ХТ — 0,03 %.

Во французском исследовании, проведенном в 1200-кочном учебном госпитале в Лионе среди пациентов онкологического, гематологического, пульмонологического и других отделений, в которых проходили лечение лица со злокачественными новообразованиями, среди 6607 назначений противоопухолевой терапии были обнаружены ошибки в 341 (5,2 %) случае. Из них 91 % составляли ошибки в рецептах, 8 % — фармацевтические ошибки, 1 % — административные ошибки.

В исследовании F. Ranchon et al. (2011) было установлено, что из 449 ошибок 408 вызваны неадекватными назначениями, 405 были предотвращены. При анализе ошибок в назначении обнаружено, что 31 (7,6 %) ошибка была связана с выбором режима химиотерапии, 196 (48 %) — с неполным назначением, 167 (40,9 %) — с неправильными дозами, 14 (3,4 %) — с отменой ранее запланированной химиотерапии.

Наиболее часто ошибки отмечались при использовании карбоплатина, при том что он назначался лишь в 3 % проанализированных случаев. Из числа пациентов, которым был назначен карбоплатин, 31 случай (21 %) ошибок был связан с его неправильной дозировкой. Из 12 % больных, получающих 5-фторурацил, ошибки в дозировке обнаруживались в 19 (11 %) случаях. Третье место по числу ошибок занял оксалиплатин — 13 (8 %) случаев.

Все это имеет и финансовое выражение. В течение 12-месячного периода потенциальная стоимость своевременно выявленных медицинских ошибок для французской страховой компании была оценена в 92 904 €, из них 69 248 € (74 %) приходилось на госпитализацию, 23 658 € — на стоимость лекарств в дополнение к базовому тарифу диагностически связанных групп.

Далее докладчик рассказал о медицинских ошибках в онкологии, которые случаются в странах с развитой системой здравоохранения. В обзорной статье шведской ученой A. Fyhr (2012) сообщается о медицинской ошибке, совершенной медицинской сестрой Университетского госпиталя. Доза винкристина, введенного пациенту, превысила назначенную в 10 раз. Ошибка

была обнаружена в тот же день при сестринском уходе. Имели место серьезные неврологические нарушения, пациент находился на искусственной вентиляции легких. Смерть наступила через 7 месяцев.

В другом случае пациенту в связи с побочным действием цисплатина было решено заменить препарат на карбоплатин в дозе 800 мг, назначенной на 1 введение. Однако указанная доза вводилась в течение 5 дней. Ошибка была обнаружена при повторном обращении пациента по поводу побочных реакций. Он был госпитализирован на 7 дней. Долговременных последствий зафиксировано не было.

В Украине на протяжении 2011 года в Департамент послерегистрационного надзора Государственного экспертного центра МОЗ Украины поступило 8918 уведомлений о случаях побочных реакций и отсутствия эффективности лекарственных средств, а также 34 268 уведомлений о случаях неблагоприятного действия при применении медицинских иммунобиологических препаратов. Из них в 259 (3 %) случаях были выявлены системные медицинские ошибки: 61 случай — нарушение возрастных ограничений, 35 — неправильный путь введения, 35 — непереносимость лекарственных средств в анамнезе, 18 — превышение максимальной разовой дозы, 15 — применение лекарственных средств в противопоказанной лекарственной форме, 12 — применение при наличии противопоказаний (3 — беременность, 5 — лактация, 4 — сопутствующие заболевания), 10 — применение не по показаниям, 2 — нарушение техники введения и 1 — превышение дозы и продолжительности лечения.

Однако это лишь небольшая часть медицинских ошибок, поскольку даже в странах с хорошо работающей системой здравоохранения сообщается в среднем лишь о 10 % от всех выявляемых нежелательных реакций на лекарственную терапию. Проблема «недосообщения» особенно актуальна для нежелательных реакций, обусловленных медицинскими ошибками.

Довольно частой причиной, по которой работники скрывают совершенные ошибки, является страх наказания. В некоторых случаях администрация лечебного учреждения запрещает оповещать соответствующие надзорные органы о фактах неверных действий медперсонала, так как частота ошибок служит одним из критериев оценки качества оказания медицинской помощи.

Большое число сообщений об ошибках может быть обусловлено не только слабой подготовкой персонала поликлиники или больницы, но и хорошо налаженной системой выявления подобных случаев и рапортирования о них в надлежащие инстанции. Малое количество сообщений может являться результатом как наличия действенных программ по предотвращению ошибок, так и плохого контроля за работой медицинского персонала, вследствие чего такие инциденты не выявляются, а значит, не проводится работа по выяснению их причин, не разрабатываются меры по предупреждению повторных эпизодов (Кузьмина А.В. и соавт., 2015).

Одним из международных принципов регистрации ошибок методом спонтанных сообщений явля-

ется то, что извещение о нежелательных реакциях не может быть основанием для наказания и преследования врача, в частности не может быть использовано в качестве доказательства при возникновении судебных исков в связи с врачебными ошибками (Aspden P. et al., 2007).

К основным факторам возникновения медицинских ошибок со стороны персонала относится уровень профессиональной подготовки, знаний о лекарственных препаратах и опыта их применения, осведомленности о возможных нежелательных реакциях, физического здоровья и эмоционального состояния работника здравоохранения. Со стороны администрации — наличие клинических рекомендаций и стандартов лечения по основным нозологиям; качество коммуникации между работниками здравоохранения на разных этапах оказания медицинской помощи; наличие адекватного контроля за деятельностью медицинских сестер; наличие в лечебно-профилактических учреждениях службы клинических фармакологов; регистрация и анализ случаев медицинских ошибок. Социальные и производственные факторы включают загруженность персонала работой; ограничения по времени, которое отводится на одного больного; организацию рабочего места и уровень технологического освещения, в том числе наличие электронных систем контроля; уровень оплаты труда.

Рациональная фармакотерапия в онкологии подразумевает решение проблемы эффективности лекарственного средства. Для выбора лекарственных средств и программ терапии, соответствующих высшему уровню доказательности, врач (или провизор) должен быть в курсе всех клинических исследований, что абсолютно невозможно даже для профессиональных фармакологов, не говоря уже о специалистах, загруженных повседневной клинической работой или отпуском лекарственных средств в аптеке. Поэтому выходом в данной ситуации является разработка и имплементация в практику клинических рекомендаций и стандартов лечения по основным нозологиям, базирующихся на лучших результатах современной доказательной медицины (Ушкалова Е.П., 2003).

Современные клинические рекомендации — это информационная поддержка для врача в достижении качественной медицинской помощи. Использование эффективных медицинских технологий является крайне важным, особенно в условиях недостаточных ресурсов национальных систем здравоохранения.

В Украине одним из первых документов, изданных Министерством здравоохранения, был Приказ МЗ № 751 от 2012 года. Он регламентировал создание адаптированной клинической рекомендации, на основании ее — унифицированного клинического протокола, а затем — локального протокола для каждого лечебного учреждения.

В 2016 году был издан новый приказ МЗ № 1422, который внес существенные коррективы в механизм разработки и утверждения клинических протоколов оказания медицинской помощи, созданных на основании мировых рекомендаций. Прогрессивность ука-

занного нормативного документа, однако, сочетается с трудностями его имплементации в клиническую практику.

Выделяют следующие факторы, затрудняющие внедрение и выполнение клинических рекомендаций (Посібник для розробників клінічних рекомендацій/ медичних стандартів / Заг. ред. Г. Росс, О. Новічкова / NICARE. — К., 2006): структурные (отсутствие финансовой заинтересованности в изменении стиля практики), организационные (отсутствие возможностей и оборудования, соответствующей профессиональной подготовки), референтные группы (местные стандарты не соответствуют желательной практике), индивидуальные (отсутствие необходимых знаний и опыта), отношения между врачом и пациентом (трудности с распространением необходимой информации).

Другой проблемой стал выбор в назначении брендового или генерического препарата. Известно, что полномасштабные клинические исследования проводятся лишь для оригинальных препаратов, а генерики регистрируются на основании данных о биоэквивалентности. Поэтому биоэквивалентные генерики должны проявлять фармакологический эффект, сопоставимый с таковым у оригинального препарата, а следовательно, демонстрировать и сопоставимую эффективность. В реальности разница по критерию эффективности часто достигает весьма существенных значений. К сожалению, в большинстве случаев она остается недоказанной, так как основана на опыте врачей, а иногда и самих пациентов, что не позволяет выделить факторы, зависящие от препарата, среди других факторов, способных оказывать влияние на клинический эффект (Ушкалова Е.П., 2003).

Кроме того, существуют и другие проблемы, такие как безопасность лекарственного средства, необоснованность назначений лекарственных средств, полипрагмазия и самолечение, влияние фармацевтических компаний на назначения врачей и рекомендации провизора.

В онкологической практике ошибки нередко могут быть связаны с неправильным введением лекарственного препарата. Это может быть обусловлено схожестью маркировки, упаковки, назначений лекарственного препарата; использованием неверного медицинского устройства для его введения; пропуском дозы; неверным режимом приема препарата и скоростью его введения; введением препарата с истекшим сроком годности; введением фальсифицированного лекарственного препарата; многократным использованием продукта для однократного применения. Трудности узнавания лекарственного препарата могут возникать при созвучности названий (кальция хлорид и калия хлорид), проблемной маркировке, обозначениях на иностранных языках (Пименова О.В., 2017).

Для предотвращения этих ошибок необходимо внедрение стандартизации работы с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами, контроль техники их разведения и применения, соблюдение безопасного обращения с противоопухолевыми и

иммунобиологическими препаратами, централизация приготовления инфузионных растворов и внешний компаундинг, электронные системы контроля.

Стандартизация работы с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами была разработана детскими онкологами-гематологами (Литвинов Д.В. и соавт., 2019). Она осуществляется поэтапно, каждый шаг включает проведение необходимых действий, с указанием лиц, ответственных за их выполнение. Первым шагом является оформление требования-накладной на противоопухолевый или иммунобиологический препарат, затем осуществляется заполнение суточного листа врачебного назначения, проверка наличия препарата в отделении, его приготовление с соблюдением всех правил безопасности, проведение манипуляции, фиксация назначения в суточном листе врачебных назначений и окончание манипуляции.

Для упрощения процедуры приготовления инфузионных онкологических препаратов был создан внешний компаундинг. Он рассматривается как процесс объединения, смешивания или изменения ингредиентов для создания лекарственного средства, адаптированного к потребностям отдельного пациента.

Современный химиотерапевтический компаундинговый центр — это высокотехнологическая лаборатория, оснащенная точным оборудованием и аппаратными средствами последнего поколения в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (GMP). Комплекс оборудования обеспечивает входной контроль субстанций, определение стабильности свойств компонентов, бактериологический контроль, выявление степени взаимодействия материалов и компонентов, контроль загрязнения (уровня загрязнения среды) и активных действующих веществ, соблюдение температурного режима.

Докладчик подчеркнул, что в Украине тоже есть современный компаундинговый центр — «Хемотека». В компаундинговом центре препараты изготавливают в условиях абсолютной микробиологической стерильности. Каждый изготовленный по индивидуальному рецепту препарат проходит молекулярную идентификацию и количественный анализ. Важно, что препарат изготавливается непосредственно перед проведением курса химиотерапии и сохраняется в асептическом блоке лаборатории с соблюдением строгого температурного режима. Аналогичный температурный режим также соблюдается при транспортировке препаратов в лечебно-профилактические учреждения, для этого применяют изотермические боксы с фиксацией колебаний температуры.

Внешний компаундинг парентеральных цитотоксических препаратов, помимо ряда преимуществ для пациентов и медицинских учреждений, обеспечивает возможность соблюдения персонализированного подхода — приготовление лекарственных средств в соответствии с индивидуальными особенностями человека (основные и сопутствующие заболевания, масса тела, рост и т.д.). Это позволяет получить максимальный

эффект от применения химиотерапевтического препарата и минимизировать риск развития тяжелых побочных реакций.

Затем докладчик сообщил, что термин «медицинская ошибка» не имеет соответствующего правового закрепления, между тем их возможное допущение может повлечь за собой правовую ответственность. Примером может служить громкий судебный процесс над врачом-гематологом, руководителем гематологической службы ГКБ № 52 г. Москвы Еленой Мисюриной. 22 января 2018 года врач была приговорена к 2 годам лишения свободы в колонии общего режима по ст. 238 УК РФ «Оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности и повлекших по неосторожности причинение тяжкого вреда здоровью либо смерть человека».

Причиной для возбуждения дела стала проведенная в 2013 году диагностическая процедура — трепанобиопсия. Спустя четыре дня после процедуры пациент, 55-летний мужчина, страдавший несколькими онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом, скончался. В качестве причины смерти называлось кровотечение, возникшее якобы из-за трепанобиопсии.

Обстоятельства дела и приговор вызвали широкий общественный резонанс и протесты в медицинском сообществе, в связи с чем 16.03.2018 г. по апелляционной жалобе адвоката и представлению прокуратуры приговор был отменен и уголовное дело возвращено в прокуратуру.

В заключение выступления докладчик еще раз подчеркнул, что определить точную частоту медицинских ошибок при использовании лекарственных средств вряд ли возможно, а проводить сравнение результатов разных исследований чрезвычайно трудно из-за существенных различий в используемых методах. Важно осознать, что некоторые типы ошибок практически невозможно обнаружить без постоянного процесса мониторинга. Отсутствие заинтересованности в регистрации побочных эффектов лекарственных средств и ошибок персонала затрудняет проведение организационных мероприятий по их предотвращению. Нечеткие критерии стандартизации медицинской помощи снижают уровень правовой защищенности как пациентов, так и медицинских работников.

Для решения данной проблемы необходима разработка и внедрение в практику клинических рекомендаций и стандартов лечения по основным нозологиям, с обязательной системой контроля их применения. Также целесообразно своевременное и полное предоставление медицинским и фармацевтическим работникам необходимых сведений в виде компьютерных программ с быстрым доступом к соответствующим инструкциям, калькуляторам для расчета доз (в зависимости от возраста, массы тела, роста, функции почек) и к информации о наиболее распространенных и важных неблагоприятных эффектах и взаимодействиях лекарственных средств. Кроме того, возможным решением может стать расширение в лечебных учреждениях службы клинических фармако-

логов, способных оказать помощь в выборе средств терапии, грамотно выявить и предотвратить ошибки, предоставить информацию в органы фармаконадзора. Немаловажная роль отводится улучшению коммуникации между медицинскими работниками разных специальностей и на разных этапах оказания медицинской помощи.

По окончании доклада Алексей Сергеевич Зотов ответил на вопросы слушателей конгресса. Предлагаем вашему вниманию вопросы и ответы, которые вызвали наибольшую заинтересованность у аудитории.

— Алексей Сергеевич, ведется ли в нашей стране статистика частоты ошибок медицинского персонала? Реестр, например?

— Максимум, на что можно рассчитывать в официальной статистике, — это данные, получаемые органами фармаконадзора. Согласно Приказу МЗ от 27.12.2006 № 898, «фармаконадзор — процесс, связанный с выявлением, сбором, оценкой, изучением и предотвращением возникновения побочных реакций, неблагоприятных событий после иммунизации/туберкулинодиагностики и любых других вопросов, связанных с безопасностью и эффективностью применения лекарственных средств, вакцин, туберкулина».

Ознакомиться с этой статистикой можно на сайте Государственного экспертного центра МЗ. Как явствует из определения задач фармаконадзора, часть нежелательных явлений при применении лекарственных средств будут иметь причиной ошибки персонала. Однако какая именно часть, неизвестно. О ведении какой-либо статистики именно ошибок персонала (тем более реестра) мне не известно. С учетом того, что подавляющее большинство ошибок без специального мониторинга не выявляются, а сообщается не более чем о 10 % (в цивилизованных странах!), нетрудно предвидеть, что реальную ситуацию можно оценивать очень ориентировочно.

— Какой процент ошибок в Украине, по вашему мнению, может быть связан с неверным расчетом дозы разведения цитостатика?

— Не имею фактических данных, на которых можно было бы основывать свое мнение.

— Алексей Сергеевич, какая юридическая поддержка есть у врача?

— Никакой. Если в цивилизованных странах юридическая претензия пациента к провайдеру медицинской помощи — это правовая дуэль двух юристов — представителей пациента и лечебного учреждения, то у нас — это заявление в полицию на вас, конкретного ординатора Василия Ивановича Петренко. И вы сами будете решать эту проблему, растрачивая собственные ресурсы (времени, нервов и прочих...). Бывает, конечно, и по-другому, но даже самая необоснованная претензия здоровья вам не добавит и спокойно жить не даст.

Вообще, несмотря на наличие в Украине специалистов по медицинскому праву, врач (как, впрочем, и пациент) остается незащищенным в правовом отношении. Существует множество публикаций и советов на тему «Как себя вести, если вас на автомобиле остановила полиция», при этом кто-нибудь встречал рекомендации юриста, что делать, если вас вызвали (к главному врачу, на клинично-экспертную комиссию горздрава, в полицию, прокуратуру, суд и т.д.) по поводу заявления пациента? Проблему давно пора обсудить в формате круглого стола. Хотя полезные публикации на этот счет все же в последнее время появляются.

— Каковы перспективы разработки и внедрения в практику украинских протоколов и рекомендаций?

— Туманные. Проблему стандартизации медицинской помощи в онкологии я поднимал чуть ли не в каждом своем докладе. Разрабатывать украинские протоколы, конечно, нет необходимости, все уже сделано зарубежными коллегами. Как внедрить — вот вопрос. Главная проблема, которая мне видится, — кто будет следить за их выполнением?

— Ваше мнение по поводу ситуации в наших лечебно-профилактических учреждениях, когда врач вынужден менять схемы ХТ или заменять препараты

в схемах, исходя из наличия/отсутствия цитостатика в закупке.

— Надеюсь, никто не ждал от меня ответа: «Мое мнение — ничего страшного»? Плохо это: и эффективность/безопасность лечения ухудшаются, и социальная напряженность в цепи «врач — пациент» нарастает. Надо ли кому-то еще объяснять, что большинство пациентов в этой крайне неблагоприятной для себя ситуации будут изливать негодование (явное или скрытое) на лечащего врача Петренко, а не на сотрудника подотдела антрациклинов отдела онкологии департамента закупок Комитета тендеров, который закупок-то и не произвел? Поэтому лично я обсудил бы ситуацию с пациентом, объяснив ему, почему так вышло. Обговорил варианты решения: замена, приобретение, лечение в другом учреждении, участие в трайле и пр. И никаких «врач вынужден менять схемы»! Только коллегиальное решение консилиума, с подписями руководителей подразделений (а неплохо бы — еще и с аргументацией таких «замен»).

— Медицинский компаундинг — это только «Хемо-тека», или есть другие?

— Другие мне не известны.

Подготовила Татьяна Чистик ■

Ризик-менеджмент венозного тромбоемболізму в онкохірургії: практичні рішення для клінічної роботи

8 вересня 2020 року відбувся онлайн-вебінар «Ризик-менеджмент венозного тромбоемболізму в онкохірургії: практичні рішення для клінічної роботи», який провели Сергій Олександрович Дубров, д.м.н., професор, президент Асоціації анестезіологів України, і Богдан Олегович Матвійчук, д.м.н., професор, завідувач кафедри хірургії ФПДО Львівського національного медичного університету. Спікери висвітлили питання венозного тромбоемболізму (ВТЕ) в різних популяціях хірургічних пацієнтів, особливо приділивши увагу онкохірургічним пацієнтам. Були обговорені різні групи ризиків ВТЕ та геморагічних ускладнень. Наведені практичні приклади застосування наявних на сьогодні рекомендацій щодо зменшення ризиків ВТЕ в онкохірургічних пацієнтів.

Актуальність проблеми венозного тромбоемболізму в різних популяціях пацієнтів хірургічного профілю

Венозний тромбоемболізм — більш реальна загроза, ніж ми собі уявляємо. Згідно зі статистичними даними:

- ВТЕ — це 1 з 4 смертей, пов'язаних з тромбозом;
- ВТЕ — це одна з найголовніших причин смерті в лікарні, розвитку якої можна запобігти;
- 60 % усіх випадків ВТЕ трапляються під час або після госпіталізації.

З усіх випадків ВТЕ близько 20 % випадків зустрічаються в онкологічних пацієнтів. ВТЕ посідає друге місце серед причин летальності хворих з онкологічною патологією після прогресування безпосередньо онкологічного процесу. Розвиток ВТЕ у хворих із пухлинами збільшує ризик їх смерті у 2–6 разів. Незважаючи на те, що у світовій літературі можна знайти близько 30 консенсусних документів з ВТЕ в онкології, дослідження вказують на те, що практична їх реалізація є недостатньою (особливо в стаціонарних хворих).

Щорічна захворюваність на ВТЕ у пацієнтів з онкопатологією становить приблизно 1/250. З усіх онкологічних пацієнтів 15 % мають симптоматичний ВТЕ, у 50 % знаходять ВТЕ при автопсії. Порівняно з пацієнтами без раку онкологічні пацієнти мають вищий

ризик першого та повторного ВТЕ, вищий ризик кровотечі при застосуванні антикоагулянтів і вищий ризик смерті.

Найбільшу частоту ВТЕ при різних онкологічних захворюваннях спостерігають при солідних пухлинах (47 %), нирковій карциномі (43 %), гліомі високого ступеня (26 %), множинній мієломі (28 %) тощо.

Фактори ризику ВТЕ у хірургічних пацієнтів можна поділити:

- на пов'язані з хірургічним втручанням;
- пов'язані з особливостями пацієнта.

До факторів ВТЕ, пов'язаних із хірургічним втручанням, належать: обсяг і тривалість хірургічного втручання, інтраопераційне положення на операційному столі, тип анестезії, післяопераційна іммобілізація.

Операції високого ризику:

- великі хірургічні втручання — операції тривалістю понад 45 хвилин;
- операції на черевній або грудній порожнині (наприклад, великі абдомінальні/тазові втручання або хірургічні операції з приводу раку);
- операції тривалістю ≥ 2 години;
- ургентна операція або планова операція (ризик під час ургентної операції вищий, ніж при плановій);
- післяопераційна іммобілізація протягом ≥ 4 днів, а також критичний стан пацієнта, який перебуває на постільному режимі (наприклад, великі опіки, політравми, ураження мозку або хребта).

Операції низького ризику: незначні амбулаторні втручання (наприклад, планове лікування грижі, хірургія щитоподібної залози, незначне видалення шкіри, каротидна ендартеректомія).

Фактори ризику ВТЕ у загальній хірургії

Високий ризик ВТЕ:

- велика загальна хірургічна операція, вік пацієнта понад 60 років;
- велика загальна хірургічна операція, вік пацієнта 40–60 років, ВТЕ в анамнезі або інші фактори ризику (наприклад, тромбофілія).

Середній ризик ВТЕ:

- велика загальна хірургічна операція, вік пацієнта 40–60 років;

— мала загальна хірургічна операція, вік пацієнта понад 60 років;

— мала загальна хірургічна операція, вік пацієнта 40–60 років, ВТЕ в анамнезі або інші фактори ризику (наприклад, тромбофілія).

Низький ризик ВТЕ:

— мала загальна хірургічна операція, вік пацієнта 40–60 років;

— велика хірургічна операція, вік пацієнта менше за 40 років.

До факторів ризику ВТЕ, які пов'язані із особливостями пацієнта, належать:

— вік понад 60 років;

— ожиріння;

— анамнез ВТЕ;

— зловживання курінням;

— вагітність;

— замісна терапія естрогенами;

— запальне захворювання кишки;

— спадкові тромбофілічні стани.

Найбільш вагомим фактором з усіх наведених є вік понад 60 років. У госпіталізованих пацієнтів частота ТЕЛА збільшується з віком і втричі перевищує цей показник у загальній популяції.

Збільшення індексу маси тіла (ІМТ) вище від нормального значення пов'язане з підвищенням ризику розвитку ВТЕ. За даними дослідження NHS, відносний ризик розвитку неспровокованої ТЕЛА, не пов'язаний з попереднім хірургічним втручанням, травмою або раком, збільшується приблизно на 8 % на кожні 1 кг/м² індексу маси тіла й наближається до майже 6-кратного ($p < 0,001$) збільшення в осіб з індексом маси тіла понад 35 кг/м².

Фактори ризику ВТЕ в онкологічних пацієнтів можна розподілити на 4 групи:

1) фактори ризику, пов'язані з онкологічним захворюванням;

2) фактори ризику, пов'язані з проведенням лікування онкологічного захворювання;

3) фактори ризику, які залежать від пацієнта;

4) інші фактори.

Фактори ризику ВТЕ, пов'язані з онкологічним захворюванням:

— локалізація пухлини;

— гістологічний тип пухлини;

— стадія пухлини;

— ступінь злоякісності;

— початковий період після діагностики.

Фактори ризику ВТЕ, пов'язані з лікуванням:

— хірургічне лікування;

— променева терапія;

— хіміотерапія;

— антиангіогенні препарати;

— імуномодуючі препарати;

— гормональна терапія;

— стимулятори еритропоезу;

— гемотрансфузія;

— катетеризація центральної судини.

Фактори ризику ВТЕ, які залежать від пацієнта:

— вік;

— вага, індекс маси тіла;

— рухливість;

— супутні захворювання;

— прихильність щодо профілактичних заходів.

Інші фактори ризику:

— кількість лейкоцитів;

— кількість тромбоцитів;

— анемія;

— тромбофілія.

Найбільш ґрунтовно предиктори розвитку тромбозу описані в тріаді Virchow — патофізіологічні стани, що сприяють розвитку ВТЕ: гіперкоагуляція, пошкодження ендотелію судин, венозний стаз.

Особливості тріади Virchow у хворих на онкологічні захворювання:

— пошкодження ендотелію судин: хірургічна операція/травма, хіміотерапія, променева терапія, постійний катетер, погане харчування, тютюнопаління;

— гіперкоагуляція: зловживання курінням/макрофаги, клітини запалення/білки й прокоагулянти, ангіогенез, хіміотерапія;

— венозний стаз: вік, малорухливий спосіб життя, ожиріння, хронічна недостатність функції серця, печінки, нирок, венозна недостатність/компресія, лімфедема.

Практична оцінка тромботичного ризику в хірургічних пацієнтів

У всіх пацієнтів під час госпіталізації або у пацієнтів, які вже проходять стаціонарне лікування, необхідно індивідуально оцінювати ризики розвитку венозного тромбоемболізму й кровотечі. Для оцінки ризику ВТЕ в хірургії використовується шкала Caprini — валідна шкала оцінки ризику розвитку ВТЕ-ускладнень у пацієнтів хірургічного профілю. Шкала Caprini легка в користуванні й доступна для об'єктивної оцінки ризику ВТЕ.

Фактори розвитку великих геморагічних ускладнень

Перша група — загальні фактори ризику розвитку великих геморагічних ускладнень:

— активна кровотеча;

— велика кровотеча в анамнезі;

— відомі неліковані порушення гемостазу;

— тяжка ниркова або печінкова недостатність;

— тромбоцитопенія;

— гострий інсульт;

— неконтрольована системна гіпертензія;

— люмбальна пункція або спінальна анестезія протягом попередніх 4 годин або наступних після процедури 12 годин;

— супутнє застосування антикоагулянтів, антитромбоцитарних препаратів або тромболітичних засобів.

Друга група — фактори ризику розвитку великих геморагічних ускладнень, пов'язані зі характером оперативного втручання:

— абдомінальна хірургія: чоловіча стать, рівень гемоглобіну < 130 г/л у періопераційному періоді, маліг-

нізація, комплексна хірургія ≥ 2 процедури, тяжка резекція або понад один анастомоз;

— панкреатодуоденектомія: сепсис, неспроможність анастомозу в ділянці підшлункової залози, кровотеча;

— резекція печінки: кількість сегментів, супутня резекція позапечінкових органів, первинна злоякісна пухлина печінки, низький рівень гемоглобіну перед операцією і тромбоцитів;

— кардіальна хірургія: застосування аспіріну, застосування клопидогрелю протягом 3 днів перед операцією, ІМТ понад 25 кг/м^2 , незапланована хірургія, накладання 5 або більше шунтів, похилий вік, ниркова недостатність, хірургічне втручання, за винятком аортокоронарного шунтування;

— торакальна хірургія: пневмонектомія або розширена резекція;

— втручання, що можуть мати особливо тяжкі наслідки геморагічних ускладнень: краніотомія, спінальна травма, реконструктивні процедури вільним клаптом.

Згідно із отриманими результатами метааналізу рандомізованих досліджень у загальній хірургії, які порівнюють низькомолекулярні гепарини (НМГ) із плацебо або нефракціонованим гепарином (НФГ), встановлено, що частота розвитку ВТЕ частіше спостерігається в онкологічних пацієнтів, ніж у неонкологічній хірургії: 1,2 % проти 1,8 % відповідно. Крім того, в онкологічній хірургії встановлений значно вищий ризик великих кровотеч — у 4 рази більший, ніж у неонкологічній хірургії.

Огляд сучасних клінічних рекомендацій з профілактики ВТЕ в онкологічних пацієнтів

У 2019 році опубліковані міжнародні клінічні протоколи з лікування й профілактики ВТЕ в пацієнтів із раком Консультативної групи Міжнародної ініціативи з питань тромбозу та раку (ITAC).

Профілактика ВТЕ в пацієнтів з онкологічними захворюваннями при хірургічному втручанні:

1. Рекомендовано застосування НМГ один раз на добу (якщо кліренс креатиніну становить $\geq 30 \text{ мл/хв}$) або НФГ у низьких дозах тричі на добу для запобігання післяопераційному ВТЕ в пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Фармакопрофілактику слід розпочинати за 2–12 год перед операцією і продовжувати щонайменше протягом 7–10 днів. Відсутні дані, що дозволяють зробити висновки стосовно переваг одного типу НМГ над іншим.

2. Існує недостатньо даних на підтримку фондапаринуксу як альтернативи НМГ для профілактики післяопераційного ВТЕ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

3. Рекомендується застосування найвищої профілактичної дози НМГ для запобігання післяопераційному ВТЕ в пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

4. Подовжена профілактика (4 тижні) НМГ для запобігання післяопераційному ВТЕ після великої лапаротомії в пацієнтів з онкологічними захворюваннями показана пацієнтам із високим ризиком розвитку ВТЕ і низьким ризиком виникнення кровотечі.

5. Подовжена профілактика (4 тижні) НМГ для запобігання ВТЕ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, яким проводиться лапароскопія, рекомендована так само, як і при лапаротомії.

6. Механічні методи не рекомендовані як монотерапія, за винятком ситуацій, коли фармакологічні методи протипоказані.

7. Фільтри нижньої порожнистої вени не рекомендовані для рутинної профілактики.

Профілактика й лікування венозного тромбоемболізму в пацієнтів з раком: оновлення клінічних практичних рекомендацій Американського товариства клінічної онкології:

1. Госпіталізованим пацієнтам, які мають активне злоякісне новоутворення та гостре захворювання або знижену рухливість, слід запропонувати фармакологічну тромбопрофілактику за відсутності кровотечі або інших протипоказань.

2. Госпіталізованим пацієнтам, які мають активне злоякісне новоутворення без додаткових факторів ризику, може бути запропонована фармакологічна тромбопрофілактика за відсутності кровотечі або інших протипоказань. Активним вважається рак, діагностований протягом попередніх 6 місяців; рецидивуючий, місцево-поширений або метастатичний рак; рак, лікування якого відбувається протягом 6 місяців; рак крові в стадії неповної ремісії.

3. Рутинну фармакологічну тромбопрофілактику не слід пропонувати пацієнтам, які госпіталізовані виключно для проведення незначних процедур або інфузії хіміотерапії, а також пацієнтам, які підлягають трансплантації стовбурових клітин/кісткового мозку.

4. Усім пацієнтам із злоякісним захворюванням при великому хірургічному втручанні слід запропонувати фармакологічну тромбопрофілактику або з НФГ, або з НМГ за відсутності протипоказань через активну кровотечу, високий ризик кровотечі тощо.

5. Профілактику слід починати передопераційно.

6. Механічні методи можна застосовувати на додаток до фармакологічної тромбопрофілактики, але не слід застосовувати як монотерапію для профілактики ВТЕ, за винятком випадку, коли фармакологічні методи протипоказані через активну кровотечу або високий ризик кровотечі.

7. Комбіноване застосування фармакологічної і механічної профілактики може підвищити ефективність, особливо в пацієнтів з дуже високим ризиком.

8. Фармакологічну тромбопрофілактику в пацієнтів, які підлягають великому хірургічному втручанню з приводу раку, слід продовжувати щонайменше від 7 до 10 днів. Подовжена профілактика НМГ до 4 тижнів після операції рекомендується пацієнтам, які перенесли велику відкриту або лапароскопічну операцію на черевній або тазовій порожнині з приводу раку, які мають ознаки високого ризику, такі як обмежена рухливість, ожиріння, анамнез ВТЕ, або додаткові фактори ризику. В умовах хірургічних втручань з низьким ризиком рішення щодо відповідної тривалості тромбопрофілактики слід приймати індивідуально в кожному конкретному випадку.

9. Застосування антикоагулянтів не рекомендується для покращання виживання пацієнтів з раком без ВТЕ.

Таблиця 1. Порівняння міжнародних рекомендацій з профілактики ВТЕ у хірургічних пацієнтів з онкологічними захворюваннями

	ASCO 2019	ACCP 2012	ESMO 2010	NCCN 2015
Стандартна профілактика	Призначення тромбопрофілактики необхідно розглядати в усіх онкологічних пацієнтів при великому хірургічному втручанні. Фармакологічна тромбопрофілактика НФГ або НМГ за умови відсутності протипоказань. Профілактику необхідно продовжувати протягом принаймні 7–10 днів після операції	У пацієнтів загальної хірургії з втручанням в ділянці живота й таза, які мають високий ризик ВТЕ і не мають високого ризику кровотеч: НМГ або НФГ. Необхідно розглянути доповнення механічною профілактикою	Рекомендується профілактика НМГ , НФГ або фондапаринукс	Рекомендується профілактика НМГ , НФГ, фондапаринукс ± механічні методи
Подовжена профілактика	Подовжена профілактика НМГ до 4 тижнів рекомендується пацієнтам після великих відкритих або лапароскопічних операцій на черевній або тазовій порожнині за наявності ознак високого ризику: обмеження рухливості, ожиріння, ВТЕ в анамнезі або за наявності додаткових факторів ризику	У пацієнтів із високим ризиком ВТЕ у разі абдомінальної або тазової хірургії , які не мають високого ризику кровотеч, рекомендується подовження профілактики (4 тижні) НМГ	Пацієнтам із плановою великою операцією в ділянці живота і таза необхідно призначати профілактику НМГ у стаціонарі та протягом 1 міс. після виписки	Рекомендується профілактика протягом 4 тижнів після операції (особливо в пацієнтів високого ризику в абдомінальній і тазовій онкохірургії) у таких випадках: подовжена анестезія, попередня ВТЕ, прогресуючий рак, іммобілізація > 4 дні, вік > 60 років

Таблиця 2. Пропоновані дози еноксапарину для тромбопрофілактики в дорослих пацієнтів відповідно до маси тіла (Комітет Національного інституту досліджень у галузі охорони здоров'я Асоціації клінічної фармації Великої Британії для фахівців охорони здоров'я)

	< 50 кг	50–100 кг	100–150 кг	> 150 кг
Еноксапарин підшкірно	2000 анти-Ха МО (20 мг) на добу	4000 анти-Ха МО (40 мг) на добу	4000 анти-Ха МО (40 мг) 2 рази на добу	6000 анти-Ха МО (60 мг) 2 рази на добу

Були розглянуті 2 клінічні випадки з точки зору ризик-менеджменту ВТЕ в онкохірургії

Перший клінічний випадок. Хвора віком 58 років, вага — 71 кг, зріст — 168 см, ІМТ — 25,4, була госпіталізована планово з раком низхідної ободової кишки (аденокарцинома помірного ступеня диференціації). Пацієнтка перенесла правобічну геміколектомію з приводу раку сліпої кишки у 2001 році. Має супутнє захворювання — В-клітинну хронічну лімфолейкемію. За даними комп'ютерної томографії: пухлина низхідної ободової кишки T4N2M0. Лабораторні показники: лейкоцити крові — $30 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін — 95 г/л. Пацієнтці планується лівобічна геміколектомія, D3-лімфодисекція.

За шкалою Caprini ризик ВТЕ визначено як високий. Ризик розвитку геморагічних ускладнень у даному випадку низький.

Стратегія профілактики ВТЕ — фармакопрофілактика й рання мобілізація пацієнтки.

Режим фармакологічної профілактики — еноксапарин 40 мг підшкірно за 12 годин до операції і наступне введення через 12 годин після операції, надалі — кожні 12 годин.

У цієї пацієнтки були показання до подовженої профілактики венозного тромбоемболізму протягом 4 тижнів.

Другий клінічний випадок. Пацієнтка віком 52 роки, вага 120 кг (ІМТ 40 кг/м²), якій планується проведення лапароскопічної гістеректомії з приводу великої фіброміоми матки. Орієнтовна тривалість операції понад 1 год. Додатково встановлено: на нижніх кінцівках — варикозно розширені підшкірні вени, в анамнезі — супутній цукровий діабет, приймає метформін.

За шкалою Caprini ризик визначено як високий. Ризик розвитку геморагічних ускладнень у даному випадку низький.

Стратегія профілактики ВТЕ — фармакопрофілактика.

Режим фармакологічної профілактики з урахуванням ваги пацієнтки — еноксапарин 40 мг 2 рази на добу, тобто кожні 12 годин.

Тривалість медикаментозної профілактики в даному випадку — 10–15 діб після виписки зі стаціонару.

Отже, доза і тривалість профілактичного лікування повинні відповідати ступеню ризику ВТЕ в кожного конкретного пацієнта для належного запобігання розвитку післяопераційних ВТЕ-ускладнень як на етапі госпітального лікування, так і після виписки із стаціонару. Рутинна профілактика знижує захворюваність, смертність і витрати на медичне обслуговування в госпіталізованих пацієнтів із ризиком розвитку тромбозу глибоких вен і ТЕЛА.

Підготувала Т.В. Тлустова ■

Назаров Я.С.¹, Копецкий В.И.², Шудрак Е.А.²¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Национальный институт рака, г. Киев, Украина

Циторедуктивная хирургия и HIPEC в лечении первичного эпителиального рака яичника III–IV стадии

Резюме. Рак яичника (РЯ) — наиболее агрессивная опухоль органов женской половой системы, характеризующаяся имплантационным ростом, поражением париетальной и висцеральной брюшины, а также органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Ежегодно РЯ в мире заболевает свыше 290 тысяч женщин, а погибает свыше 180 тысяч. РЯ III–IV стадии первично выявляется у 80 % пациенток. Оперативная тактика у этой группы пациенток не может ограничиться классическими процедурами, такими как пангистерэктомия и оментэктомия, и может включать вмешательства на других органах малого таза, а также органах, выходящих за пределы таза, в том числе органах верхних этажей брюшной полости, что предъявляет повышенные требования к оперативной технике хирурга. Первичная полная циторедукция, подразумевающая удаление всех видимых опухолевых очагов, с последующей адъювантной полихимиотерапией является золотым стандартом лечения РЯ III–IV стадии. Гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия является перспективной дополнительной опцией в лечении РЯ, способной увеличить общую и безрецидивную выживаемость у данной категории пациенток.

Ключевые слова: рак яичника; рак яичника III–IV стадии; циторедуктивная хирургия; циторедукция; гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия; обзор

Введение

За последний год раком яичника (РЯ) в мире заболело 295 тысяч женщин, при этом погибло 185 тысяч [1]. В Украине РЯ занимает 6-е место в структуре заболеваемости и 5-е место в структуре смертности: за последний год заболело 3539 человек, а погибло 1808 человек, не прожили год из числа впервые выявленных 24,6 % [30]. Рак яичника (РЯ) — группа злокачественных новообразований, происходящих из ткани яичника. Наиболее частый тип РЯ — эпителиальный, на долю которого приходится около 90 % первичных опухолей яичников [2, 3]; детальнее гистологические виды РЯ [4] приведены в табл. 2. Неэпителиальные опухоли зачастую рассматриваются отдельно, среди них наиболее часто встречаются герминогенные опухоли и опухоли стромы полового тяжа яичников. В связи с общей клинической картиной, методами диагностики и лечения рак яичника, маточных труб и брюшины объединены в одну группу и зачастую не разделяются. Далее при использовании термина «рак яичника» речь будет идти об эпителиальном раке яичника, раке ма-

точных труб и первичном перитонеальном карциноматозе. Особенностью является то, что перитонеальный карциноматоз в контексте РЯ не рассматривается как M1 (отдаленные метастазы); по существу РЯ является перитонеальной болезнью и может поражать брюшину даже в начальных стадиях. Детально TNM-классификация [5] и стадии приведены в табл. 3, 4. Таким образом, опухолевые массы, имплантационно распространяясь по брюшной полости, могут поражать разные отделы брюшины: париетальную и висцеральную брюшину малого таза, большой сальник, малый сальник, париетальную брюшину диафрагмы, передней брюшной стенки, висцеральную брюшину любых отделов кишки, желудка, поджелудочной железы, ворот печени и селезенки, гиссонову капсулу печени. В структуре стадий не более 20 % от всех случаев были представлены локализованными формами РЯ. Лишь при локализованных формах (I–IIA стадия) возможно выполнение изолированных гинекологических операций, таких как гистерэктомия с одно- или двусторонней аднексэктомией в сочетании с оментэктомией. По-

рядка 80 % пациенток нуждаются в комбинированных оперативных вмешательствах в зоне малого таза и удалении органов и структур, выходящих за пределы таза (III–IV стадия), в том числе верхних этажей брюшной полости и забрюшинного пространства [6, 7]. По данным S.M. Eisenkop [8], после опроса 330 (84,7 %) из 393 хирургов ответили, что основной причиной субоптимальной циторедукции были нерезектабельные очаги в верхнем этаже брюшной полости.

Материалы и методы

Выполнен обзор действующих клинических рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) и литературы в сети PubMed, которые были посвящены вопросам циторедуктивной хирургии (ЦРХ) и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) в лечении рака яичника III–IV стадии. Для поиска литературы использовались такие слова: «рак яичника»; «распространенный рак яичника»; «рак яичника III–IV стадии»; «циторедуктивная хирургия»; «циторедукция»; «гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия»; «перитонеальный карциноматоз».

Результаты и обсуждение

Общие принципы. Хирургический метод используется в лечении всех стадий РЯ и наряду с полихимиотерапией (ПХТ) является основным в лечении РЯ. В связи с анатомо-патологическими особенностями, а именно отсутствием собственной капсулы яичника, имплантационным характером роста опухоли с подавляющей тенденцией к микро- и макроскопическому распространению опухолевых масс по брюшной полости, поражением брюшины хирургические вмешательства

при распространенных формах РЯ носят название «циторедуктивная хирургия», также сокращенно именуясь циторедукцией (debulking), и их целью является удаление всей видимой опухолевой массы. **Первичная циторедукция** — первичное хирургическое лечение РЯ; **интервальная циторедукция** — хирургическое лечение первичного РЯ, осуществляемое после неоадьювантной ПХТ (нПХТ); **вторичная/третичная циторедукция** — повторное хирургическое лечение рецидивирующего РЯ. Планирование, методология проведения и оценка циторедуктивных вмешательств при поражении брюшины, в том числе при РЯ, имеет свои особенности, которые детально освещены в работах отца циторедуктивной хирургии Р.Н. Sugarbaker [9, 10]. На пред- (спиральная КТ), интра- (ревизия после лапаротомии) и послеоперационном (окончание операции после циторедукции) этапах существует шкала оценки поражения брюшины — перитонеальный канцер-индекс (PCI — Peritoneal Cancer Index), который суммирует степень поражения брюшины с учетом размеров и локализации перитонеальных имплантатов (рис. 1) и имеет прогностическое значение. Стандартным доступом для выполнения ЦРХ является срединная тотальная лапаротомия, которая необходима для полноценной ревизии органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, с возможностью последующего выполнения процедур в вышеуказанных зонах [9–12]. Лапароскопический доступ в ЦРХ может использоваться в качестве инструмента для стадирования, зачастую в случаях планирования проведения интервальной циторедукции [11, 12]. Для оценки степени циторедукции используется шкала полноты циторедукции (CC Score — Completeness of Cytoreduction Score) (табл. 1). В зависимости от оставшегося объема

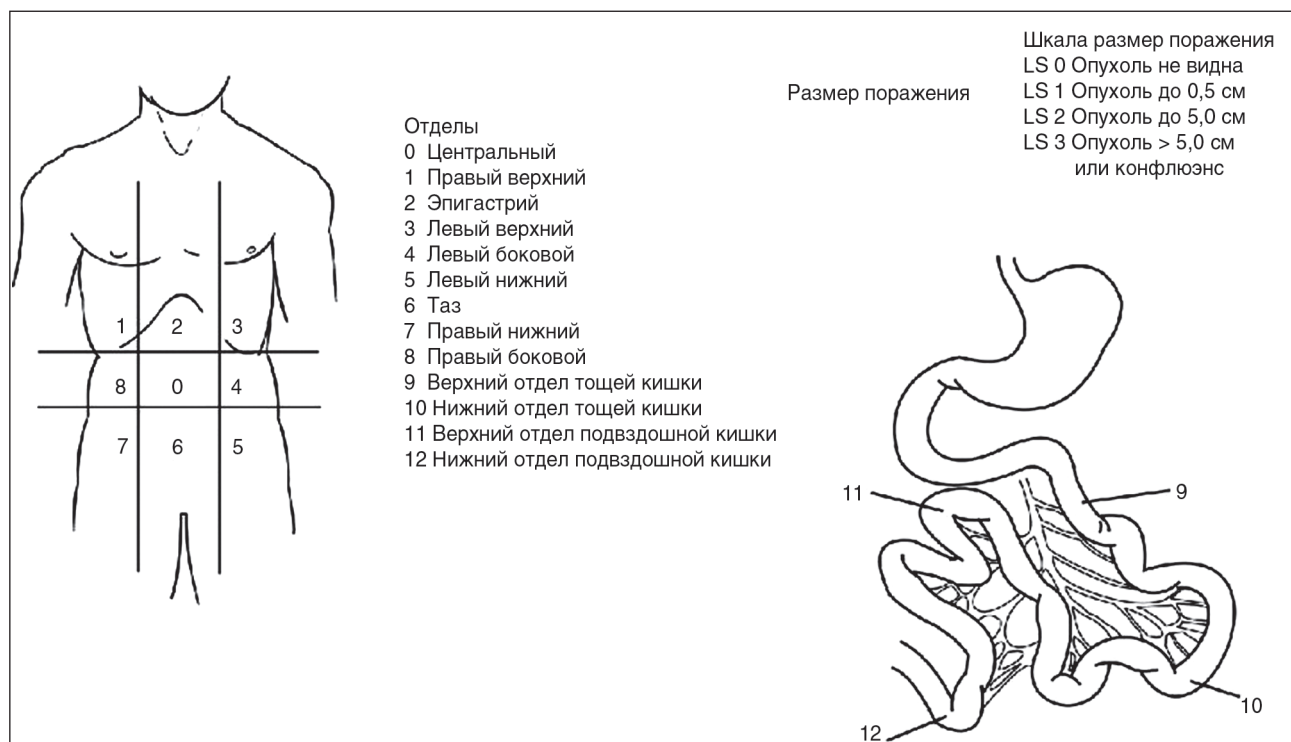


Рисунок 1. Индекс перитонеального карциноматоза

опухолевых масс после операции существует три вида объема циторедукции: **полная циторедукция** — отсутствие видимых глазу остатков опухоли, **оптимальная циторедукция** — оставление опухолевых депозитов до 1 см; **неполная циторедукция** — оставление опухолевых депозитов больше 1 см, объем циторедукции является одним из наиболее важных прогностических критериев. С ростом объема циторедукции увеличивается общая выживаемость и медиана выживаемости. Таким образом, он является независимым положительным прогностическим фактором.

Объем ЦРХ. При РЯ III–IV стадии целью хирургии является полная/оптимальная циторедукция, включающая пангистерэктомию, оментэктомию и удаление метастатических очагов вне зависимости от их локализации. С целью превенции диссеминации опухолевых масс, исходящих из первичного источника, необходимо выполнять ПГЭ одним блоком без повреждения опухолевой капсулы. В большинстве случаев существует необходимость выполнения частичной или полной перитонеумэктомии, в том числе стриппинга и резекции диафрагмы [13]. В случае вовлечения прямой

Таблица 1. Шкала полноты циторедукции

СС-0	Нет видимых остатков опухоли
СС-1	Наличие опухолевых депозитов до 0,25 см
СС-2	Наличие опухолевых депозитов от 0,25 до 2,5 см
СС-3	Наличие опухолевых депозитов больше 2,5 см

Таблица 2. Гистологические виды эпителиального рака яичников (4-я редакция ВОЗ, 2014 год)

Вид опухоли	Доброкачественные	Пограничные	Злокачественные
Серозные опухоли	Серозная цистаденома	Серозная пограничная опухоль/ атипическая пролиферирующая серозная опухоль	Высокодифференцированная серозная карцинома
	Серозная цистаденофиброма	Серозная пограничная опухоль — микропапиллярный вариант/неинвазивная высокодифференцированная серозная карцинома	Низкодифференцированная серозная карцинома
	Серозная поверхностная папиллома		
Муцинозные опухоли	Муцинозная цистаденома	Муцинозная пограничная опухоль/ атипическая пролиферирующая муцинозная опухоль	Муцинозная карцинома
	Муцинозная аденофиброма		
Эндометриоидные опухоли	Эндометриоидная киста	Эндометриоидная пограничная опухоль/ атипическая пролиферирующая эндометриоидная пограничная опухоль	Эндометриоидная карцинома
	Эндометриоидная цистаденома		
	Эндометриоидная аденофиброма		
Светлоклеточные опухоли	Светлоклеточная цистаденома	Пограничная светлоклеточная опухоль/ атипическая пролиферирующая светлоклеточная опухоль	Светлоклеточная карцинома
	Светлоклеточная аденофиброма		
Опухоли Бреннера	Опухоль Бреннера	Пограничная опухоль Бреннера/ атипическая пролиферирующая опухоль Бреннера	Злокачественная опухоль Бреннера
Серомуцинозные опухоли	Серомуцинозная цистаденома	Пограничная серомуцинозная опухоль/ атипическая пролиферирующая серомуцинозная опухоль	Серомуцинозная карцинома
	Серомуцинозная цистаденофиброма		
Недифференцированная карцинома			

кишки или ректосигмоидного перехода выполняют- ся модифицированные задние тазовые экзентерации (ПГЭ с передней резекцией прямой кишки) [14, 15]. При поражении опухолевыми массами разных участ- ков тонкой кишки выполняется резекция последней, объем которой может варьировать от краевой резекции до сегментарной резекции на большом протяжении (до нескольких метров); минимальный остаточный объем тонкой кишки должен составлять не менее 1,5 метра [16]. При поражении ободочной кишки объем резек- ции может также значительно различаться — от кра- евой резекции до тотальной колэктомии [17, 18]. В большинстве случаев в связи с поражением ворот се- лезенки и печени выполняется спленэктомия/дисталь-

ная панкреатоспленэктомия (при вовлечении хвоста поджелудочной железы) и холецистэктомия, послед- ная зачастую дополняется удалением малого сальника с лимфодиссекцией гепатодуоденальной связки или без нее [16, 19]. При поражении желудка может потре- боваться атипичная или дистальная резекция желуд- ка [20]. При поверхностных поражениях глассоновой капсулы выполняется электрокоагуляция последней, в случае солитарных метастазов в печень возможно вы- полнение как атипичных, так и анатомических резек- ций печени (сегментэктомия, секторэктомия, гемиге- патэктомия) [21, 22]. При вовлечении мочеточников и/или мочевого пузыря необходимо выполнение ре- зекции последних с формированием уретероцистонео-

Таблица 3. Система стадирования рака яичника, маточной трубы и первичной перитонеальной карциномы по TNM и FIGO (8-е издание, 2017 год)

Первичная опухоль (Т)		
TNM	FIGO	
T1	I	Опухоль ограничена одним или обоими яичниками или фаллопиевой трубой/трубами
T1a	IA	Опухоль ограничена одним яичником, капсула не повреждена, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичника, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя яичниками, их капсулы не повреждены, нет опухолевых разрастаний на поверхности яичников, нет злокачественных клеток в асцитической жидкости или смывах из брюшной полости
T1c	IC	Опухоль ограничена одним или двумя яичниками и сопровождается любым из сле- дующих факторов:
T1c1	IC1	Повреждение капсулы во время операции
T1c2	IC2	Повреждение капсулы до операции или опухоль на поверхности яичника/маточ- ной трубы
T1c3	IC3	В асците или смывах брюшной полости определяются злокачественные клетки
T2	II	Опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз
T2a	IIA	Врастание и/или метастазирование в матку и/или в одну или обе маточные трубы
T2b	IIB	Распространение на другие ткани таза
T3	III	Опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными вну- трибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запиратель- ных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
T3a	IIIA2	Микроскопические, гистологически подтвержденные внутрибрюшинные метастазы за пределами таза ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3b	IIIB	Макроскопические внутрибрюшинные метастазы за пределами таза до 2 см включи- тельно в наибольшем измерении ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах
T3c	IIIC	Внутрибрюшинные метастазы за пределами таза более 2 см в наибольшем измере- нии ± метастазы в забрюшинных лимфатических узлах (включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов)
N1	IIIA1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах)
N1a	IIIAli	Метастазы в лимфатических узлах размером до 10 миллиметров
N1b	IIIAlii	Метастазы в лимфатических узлах размером больше 10 миллиметров
M1	IV	Наличие отдаленных метастазов (исключая внутрибрюшные метастазы)
M1a	IVA	Плевральный выпот со злокачественными клетками
M1b	IVB	Печеночные или селезеночные паренхиматозные метастазы; метастазы в органы вне брюшной полости (включая паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы вне брюшной полости) и трансмуральное врастание в прямую кишку

стоии [23]. При поражении подвздошных лимфоузлов выполняется тазовая лимфодиссекция (ТЛД), при поражении забрюшинных лимфоузлов — парааортальная лимфодиссекция (ПАЛД) [24]. Вопрос необходимости ТЛД и ПАЛД является дискуссионным, мнения по нему расходятся, варьируя от плановых системных ТЛД и ПАЛД до изолированной лимфаденэктомии клинически пораженных лимфоузлов. При выполнении ЦРХ у каждой отдельной пациентки возможны любые комбинации вышеуказанных процедур.

NCCN Guidelines Version 1.2020 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer (11)

Алгоритм лечения. После клинического стадирования хирургически резектабельным пациенткам в качестве первичного лечения показано выполнение пангистерэктомии с полноценным интраоперационным стадированием и циторедукцией (при необходимости). В случае нерезектабельности или риска неоптимальной циторедукции показана неоадъювантная полихимиотерапия, после которой во всех случаях, кроме прогрессирования заболевания, показана интервальная циторедукция. Таким образом, хирургическое лечение не показано лишь в одном случае: исходно нерезектабельные пациентки, которые на фоне проведения нПХТ ответили прогрессированием заболевания. После хирургического лечения все пациентки с II–IV стадией должны получить платиносодержащую адъювантную полихимиотерапию (аПХТ). Вторичная циторедукция показана в случае рецидива, возникшего через 6 или более месяцев после проведения полного курса аПХТ, имеющего клинико-радиологические проявления.

Общие принципы хирургии: для хирургического стадирования и лечения в качестве основного доступа долж-

на использоваться открытая срединная лапаротомия. Исключение составляет тщательно отобранная группа пациенток для интервальной циторедукции в исполнении хирурга, имеющего большой опыт в выполнении малоинвазивных методик, при условии возможности осуществления оптимальной циторедукции. Хирургом должно быть тщательно описано предоперационное распространение опухоли в брюшной полости, от диафрагмы до тазового дна, должны быть описаны удаленные органы или их части; в случае остатка опухолевых масс должны быть указаны их локализация и размер.

Принципы хирургии в лечении РЯ, распространившиеся за пределы таза. В ходе первичной циторедукции следует прилагать все усилия для удаления всех видимых очагов в пределах таза, всей брюшной полости и забрюшинного пространства, обязательно включая ПГЭ и оментэктомию, по возможности с сохранением интактности опухолевых масс; остаточные очаги менее 1 см считаются оптимальной циторедукцией; однако следует стараться удалить все видимые очаги, что потенциально дает наилучшие результаты выживаемости. Все увеличенные или подозрительные лимфоузлы в ходе оперативного вмешательства должны быть по возможности удалены. Клинически неизмененные лимфоузлы удалять не требуется. Пациентам с опухолевыми узлами меньше или равными 2 см за пределами таза необходимо выполнять двустороннюю ТЛД и ПАЛД (должна выполняться вдоль аорты и нижней полой вены билатерально, по крайней мере до уровня нижней брыжеечной артерии, однако предпочтительно — до уровня почечных сосудов). Для достижения оптимальной циторедукции могут быть выполнены следующие процедуры: резекция кишки, аппендэктомия, перитонеумэктомия, в том числе стриппинг диафрагмы, спленэктомия, резекция мочевого пузыря и мочеточников, уретероцистостомия, резекция пе-

Таблица 4. Стадии рака яичника, маточной трубы и первичной перитонеальной карциномы по TNM и FIGO (8-е издание, 2017 год)

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA1	T1/T2	N1	M0
IIIA2	T3a	NX/N0/N1	M0
IIIB	T3b	NX/N0/N1	M0
IIIC	T3c	NX/N0/N1	M0
IV	Any T	Any N	M1
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

чени, резекция желудка, холецистэктомия, дистальная резекция поджелудочной железы.

Интервальная циторедукция проводится после 3–4 курсов нПХТ в случае отсутствия прогрессирования заболевания, по принципам, указанным для первичной циторедукции. Дополнительной опцией хирургического лечения при интервальной циторедукции является гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия цисплатином пациенткам с III стадией РЯ.

European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. Version 2 (12)

Алгоритм лечения. При IIB–IIIB стадии РЯ рекомендовано проведение первичной ЦРХ. При стадии IIIC–IV в случае удовлетворительного соматического статуса пациента и резектабельности опухолевого процесса рекомендована первичная ЦРХ, в противном случае — нПХТ или паллиативная ПХТ с коррекцией urgentных симптомов, если таковые есть. После проведения 3 курсов нПХТ в случае прогрессирования заболевания ЦРХ не рекомендована, показано проведение еще 3 курсов нПХТ с последующей оценкой операбельности и резектабельности. В случае отсутствия прогрессирования заболевания, удовлетворительного соматического статуса и резектабельности рекомендована интервальная циторедукция; при неудовлетворительном общем статусе или нерезектабельности алгоритм аналогичен тому, который показан пациентам с прогрессированием заболевания после нПХТ.

Принципы хирургии в лечении РЯ III–IV стадии. В качестве доступа необходимо выполнять срединную лапаротомию. Целью хирургического лечения является удаление всех видимых очагов болезни, включая ПГЭ и оментэктомию. Выполнение циторедукции в неоптимальном объеме, первичной или интервальной, не допускается. Противопоказания к циторедукции:

- 1) диффузная глубокая инфильтрация брыжейки тонкой кишки;
- 2) диффузная инфильтрация тонкой кишки, которая в случае резекции приведет к остатку кишки менее 1,5 метра;
- 3) диффузное поражение/глубокая инфильтрация желудка, двенадцатиперстной кишки (требующее полного удаления), головки или тела поджелудочной железы (хвост поджелудочной железы может быть удален);
- 4) инвазия в чревный ствол, печеночную артерию, левую желудочную артерию (чревные лимфоузлы могут быть удалены);
- 5) центральные или мультисегментарные метастазы в печени;
- 6) множественные метастазы в легких;
- 7) нерезектабельные метастазы в лимфатических узлах;
- 8) множественные метастазы в головном мозге.

Гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия

HIPEC является дополнительной лечебной опцией после ЦРХ, способной увеличить безрецидивную и общую выживаемость [25, 26]. Сущность процедуры

заключается в поступлении через дренажные системы платиносодержащих химиопрепаратов в брюшную полость при температуре 40–44 °С, длительностью 30–90 минут. Теоретическим базисом процедуры является усиленное проникновение химиопрепарата через клеточные мембраны в связи с высокой температурой и его цитотоксическое действие на микроскопические остатки опухоли [27]. Применение HIPEC не рекомендовано в случае неоптимальной циторедукции, так как на макроскопические остатки опухоли она не воздействует [28]. На сегодняшний день существует 2 рандомизированных контролируемых исследования, посвященных HIPEC в лечении РЯ, в оба включены пациентки с III–IV стадией РЯ. Одно из них посвящено лечению рецидивирующего РЯ IIIC–IV стадии, где основная группа получила ЦРХ и HIPEC с последующей аПХТ, а контрольная — ЦРХ и аПХТ. Медиана выживаемости в основной группе составила 26,9 месяца, а в контрольной — 13,4 месяца; трехлетняя выживаемость в основной группе составила 75 %, а в контрольной — 18 % [25]. Второе исследование было посвящено лечению первичного РЯ III стадии; в ходе него основной группе была проведена интервальная циторедукция и HIPEC с последующей аПХТ, а контрольной — интервальная циторедукция с последующей аПХТ без HIPEC. Результаты исследования стало увеличение общей (45,7 месяца против 33,9) и безрецидивной (14,2 против 10,7 месяца) медианы выживаемости в основной группе [26]. В других обсервационных нерандомизированных исследованиях в подавляющем большинстве случаев HIPEC также показала свое преимущество [29].

Выводы

У большинства пациенток РЯ первично выявляют на III–IV стадии. Успех лечения этой группы пациенток в значительной мере зависит от адекватного объема хирургического вмешательства, часто длительных по времени мультивисцеральных резекций в комбинации с пред- или послеоперационной платиносодержащей химиотерапией. На сегодняшний день, при условии резектабельности и удовлетворительного общего соматического статуса пациента, предпочтительной считается первичная полная циторедукция, а при ее невозможности — интервальная циторедукция после проведения нПХТ. Таким образом, РЯ III–IV стадии не является узкой онкогинекологической патологией, требует вмешательства на верхних этажах брюшной полости и забрюшинного пространства и мультидисциплинарного подхода. Достижение максимально возможного объема циторедукции со стремлением к полной, CC-0 циторедукции ассоциировано с увеличением выживаемости, с соблюдением приемлемых результатов осложнений и летальности. ЦРХ в сочетании с HIPEC в лечении первичного РЯ III–IV стадии является перспективной опцией, способной увеличить как общую, так и безрецидивную выживаемость без увеличения осложнений и летальности. Протоколы NCCN и ESGO были рассмотрены в связи с высоким уровнем их доказательности, регулярными обновлениями и широким применением в нашей стране. Прин-

ципальним отличием данных рекомендаций стало то, что NCCN, в отличие от ESGO, рекомендует в ходе интервальной циторедукции применение HIPEC для лечения РЯ III стадии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Global Cancer Observatory: Ovarian cancer. [Internet]. Lyon. Fr. Int. Agency Res. Cancer. 2018 [cited 2019 Jun 6]; available from: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015. 65 (2). 87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
3. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016. 25 (1). 16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
4. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: IARC Press, 2014.
5. Amin M., Greene F., Edge S. AJCC Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing. 2017. 1-1024.
6. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer. *Lancet.* 2009 Oct 17. 374 (9698). 1371-82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61338-6.
7. Chan D.L., Morris D.L., Rao A., Chua T.C. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag. Res.* 2012. 4. 413-22. doi: 10.2147/CMAR.S31070.
8. Eisenkop S.M., Spirtos N.M. What Are the Current Surgical Objectives, Strategies, and Technical Capabilities of Gynecologic Oncologists Treating Advanced Epithelial Ovarian Cancer? *Gynecol. Oncol.* 2001 Sep. 82 (3). 489-97. doi: 10.1006/gyno.2001.6312.
9. Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009 Feb. 21 (1). 15-24. doi: 10.1097/GCO.0b013e32831f8f32.
10. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann. Surg.* 1995. 221. 29-42. doi: 10.1097/00000658-199501000-00004.
11. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer. Version 1.2020; available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
12. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. Version 2.2017; available from: <http://ebooks.esgo.org/ovarian-surgeryguidelines/mobile/index.html#p=1>
13. Bogani G., Ditto A., Martinelli F., Lorusso D. et al. Surgical Techniques for Diaphragmatic Resection During Cytoreduction in Advanced or Recurrent Ovarian Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016. 26 (2). 371-80. doi: 10.1186/s12885-017-3311-8.
14. Chang S.J., Bristow R.E. Surgical technique of en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2015. 26. 155. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.155.
15. Houvenaeghel G., Gutowski M., Buttarelli M., Cuisenier J., Narducci F., Dalle C. et al. Modified posterior pelvic exenteration for ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009. 19. 968-73. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a7f38b.
16. Jones N.L., Chen L., Chatterjee S., Tergas A.I. et al. National trends in extended procedures for ovarian cancer debulking surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018 Jan. 28 (1). 19-25. doi: 10.1097/IGC.0000000000001132.
17. Son J.H. et al. Perioperative outcomes of extensive bowel resection during cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2019. Jun. 119 (7). 1011-1015. doi: 10.1002/jso.25403.
18. Oseledchik A., Abramian A., Kaiser C. et al. Total or subtotal colectomy in patients undergoing surgery for primary or recurrent epithelial ovarian cancer. *Oncol. Res. Treat.* 2014. 37 (9). 448-54. doi: 10.1159/000366249.
19. Xiang L. et al. Distal pancreatectomy with splenectomy for the management of splenic hilum metastasis in cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2016. Nov. 27 (6). e62. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e62.
20. Walter A.C., Manahan K.J., Geisler J.P. Morbidity of partial gastrectomy in primary ovarian cancer cytoreduction. *J. Gynecol. Surg.* 2010. 26 (4). 243-245. doi: 10.1089/gyn.2009.0067.
21. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N., Sonoda Y., Levine D.A., Poyner E.A., Aghajanian C. et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC–IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006. 103. 1083-90. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.06.028.
22. Gasparri M.L., Grandi G., Bolla D., Gloor B. et al. Hepatic resection during cytoreductive surgery for primary or recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2016. Jul. 142 (7). 1509-20. doi: 10.1007/s00432-015-2090-3.
23. Costantini B., Vizzielli G., Fanfani F., D'Addessi A. et al. Urologic surgery in gynecologic oncology: a large single-institution experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014. Jun. 40 (6). 756-61. doi: 10.1016/j.ejso.2014.01.020.
24. Harter P., Sehouli J., Lorusso D. et al. LION: Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasms — a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* 2017. 35 (15 Suppl). 5500. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15.
25. Spiliotis J., Halkia E., Lianos E., Kalantzi N., Grivas A., Efsthathiou E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann. Surg. Oncol.* 2015. 22. 1570-5. doi: 10.1245/s10434-014-4157-9.
26. Van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K., Schagen van Leeuwen J.H., Schreuder H.W.R., Hermans R.H.M. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018. 378. 230-40. doi: 10.1056/NEJMoa1708618.
27. Valle S.J., Alzahrani N.A., Liauw W., Sugarbaker P.H. et al. Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, drugs and bidirectional chemotherapy. *Indian. J. Surg. Oncol.* 2016. 7 (2). 152-159. doi: 10.1007/s13193-016-0498-0.
28. Sugarbaker P.H., van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol.* 2016. 7 (1). 29-44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
29. Wang Y., Ren F., Chen P., Liu S. et al. Effects of Cytoreductive surgery plus hyperthermic IntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019. 45 (3). 301-309. doi: 10.1016/j.ejso.2018.10.528.
30. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, № 21. ПП Поліум, 2020.

Получено/Received 02.04.2020

Рецензировано/Revised 20.04.2020

Принято в печать/Accepted 05.05.2020 ■

Назаров Я.С.¹, Копецький В.І.², Шудрак Є.А.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Циторедуктивна хірургія і HIPEC у лікуванні первинного епітеліального раку яєчника III–IV стадії

Резюме. Рак яєчника (РЯ) — найагресивніша пухлина органів жіночої статеві системи, що характеризується імплантативним ростом, ураженням парієтальної і вісцеральної очеревини, а також органів черевної порожнини і заочеревинного простору. РЯ III–IV стадії первинно діагностується приблизно у 80 % пацієнток. Щорічно на РЯ у світі захворює понад 290 тисяч, а гине понад 180 тисяч жінок. Оперативна тактика в цієї групи пацієнток не може обмежитись класичними процедурами, такими як пангістеректомія і оментектомія, і може включати втручання на інших органах малого таза, а також органах, що виходять за межі таза, у тому числі верхніх від-

ділів черевної порожнини, що пред'являє високі вимоги до оперативної техніки хірурга. Первинна повна циторедукція, що має на меті видалення всіх видимих пухлинних вогнищ, з подальшою ад'ювантною поліхіміотерапією є золотим стандартом лікування РЯ III–IV стадії. Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія є перспективною додатковою опцією у лікуванні РЯ, що здатна підвищити загальну і безрецидивну виживаність у даній категорії пацієнток.

Ключові слова: рак яєчника; рак яєчника III–IV стадії; циторедуктивна хірургія; циторедукція; гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія; огляд

Ya.S. Nazarov¹, V.I. Kopetskyi², Ye.A. Shudrak²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of stage III–IV primary ovarian cancer

Abstract. Ovarian cancer (OC) is the most aggressive female genital cancer, which is characterized by implant growth, visceral and parietal peritoneal carcinomatosis and damage to the abdominal cavity and retroperitoneal space. Every year, more than 290,000 new cases of OC and 180,000 deaths from this pathology are registered worldwide. Stage III–IV OC is a primary diagnosis in 80 % of the patients. Classic procedures like radical hysterectomy and omentectomy are not sufficient for the recovery of such patients. Additional interventions in pelvic, extrapelvic and upper abdomen organs might be re-

quired. Such procedures demand high-skill surgeon techniques. Primary complete cytoreduction which imply complete removal of all masses followed by the adjuvant chemotherapy is the gold standard in the treatment for stage III–IV OC. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is the novel option in the treatment of OC, which could increase overall and disease-free survival rate in these patients.

Keywords: ovarian cancer; stage III–IV ovarian cancer; cytoreductive surgery; debulking; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; review

Кабанець О.П., Самусева А.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Значення біопсії сигнального лімфатичного вузла у веденні пацієнтів з меланомою

Резюме. Тактика ведення пацієнтів з меланомою постійно розвивається та зазнає змін. З того часу як D.L. Morton описав біопсію сигнального лімфатичного вузла, її роль до сьогодні вивчається та обговорюється. Механізми поширення меланоми лімфогенним шляхом являють собою складний каскад процесів, на який впливає багато факторів, таких як вік, локалізація первинної пухлини, товщина термального компонента тощо. В літературному огляді ми розглянемо клінічну цінність та доцільність біопсії сигнального лімфатичного вузла, еволюцію показань до цієї процедури.

Ключові слова: меланома шкіри; біопсія сигнального лімфатичного вузла; метастази меланоми

Вступ

Сьогодні меланома залишається одним з найагресивніших злоякісних новоутворень, захворюваність на яку продовжує зростати. За даними статистичної бази Всесвітньої організації охорони здоров'я Globalcan, 2018 року у світі зареєстровані 287 723 випадки меланоми шкіри, з яких 50,1 % припадає на Європу. Захворюваність на меланому шкіри посідає 19-те місце у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення. В Україні за 2018 рік зареєстровані 2835 нових випадків [1].

Рівень захворюваності на меланому шкіри серед жінок вищий до 40-річного віку, але до 75 років захворюваність серед чоловіків випереджає майже у 3 рази захворюваність у жінок [2]. Примітним є те, що захворюваність на меланому в Японії та Індії становить < 1 на 100 000 населення, тоді як в Австралії цей показник сягає 37,8 на 100 000 населення. Загальновідомо, що в афроамериканців ризик захворіти на меланому нижчий, ніж у представників європеїдної раси, які проживають на тій самій території.

До факторів ризику належать: світла шкіра, світле або руде волосся, дія інтенсивного сонячного випромінювання або сонячні опіки в анамнезі, ультрафіолетове опромінення А та В типів, ультрафіолетове опромінення, отримане у солярії. Ризик розвитку меланоми підвищений за наявності родичів першого ступеня спорідненості, приблизно у 10 % хворих на меланому є родичі, в анамнезі яких було таке захворювання.

За клініко-анатомічною класифікацією меланома поділяється: на поверхневу меланому (близько 70 % усіх меланом); вузлову (15 % усіх меланом); акроленгітиподібну та слизову меланоми (10 % усіх меланом); злоякісне лентиго (найбільш рідкісна форма).

Гістологічно розрізняють 4 типи клітинної будови меланоми: епітеліальний, веретенноклітинний, змішаний та дрібноклітинний. Існує кілька класифікацій товщини та рівня інвазії, що використовуються сьогодні рутинно:

— Класифікація за Breslow:

I. Пухлини, що мають товщину дермального компонента менше 0,75 мм (тонка меланома);

II. 0,75–1,5 мм;

III. 1,51–3,0 мм;

IV. 3,0–4,0 мм;

V. Понад 4,0 мм.

— Класифікація за Clark:

I. Рівень інвазії — меланома *in situ*, атипова меланотична гіперплазія, але злоякісне інвазивне ураження відсутнє.

II. Рівень інвазії — до 0,75 мм, поширюється до папілярного шару шкіри.

III. Рівень інвазії — пухлина товщиною 1,5 мм, інфільтрує папілярно-ретикулярний шар шкіри.

IV. Рівень інвазії — товщина 1,5–4 мм, інфільтрує ретикулярний шар шкіри.

V. Рівень інвазії — пухлина товщиною > 4 мм, інфільтрує підшкірну клітковину, є сателіти.

Мітотичний індекс (мітотична активність) визначається мікроскопічно як відсоток клітин, які діляться на 1 мм² клітин препарату (пухлини). Наявність мітозів демонструє ріст і агресивність пухлини, що впливає на прогноз розвитку захворювання. Наявність, принаймні, одного мітозу на 1 мм² погіршує прогноз захворювання та підвищує ризик розвитку метастазів.

Діагностика меланоми починається з вивчення анамнезу, оцінки зовнішнього вигляду пухлини. Існують загальноприйняті візуальні характеристики меланоми:

- А. Асиметрія.
- В. Нечіткість контурів.
- С. Нерівномірний колір.
- Д. Діаметр > 6 мм.
- Е. Збільшення або еволюція утворення.

Обов'язковим дослідженням для підтвердження діагнозу «меланома» є ексцизійна біопсія з подальшим гістологічним дослідженням видаленої пухлини. Висновок має відповідати 8-й версії класифікації TNM AJCC та містити: максимальну товщину в міліметрах (за Breslow), наявність виразкування, «чистоту» меж хірургічного поля, визначення мітотичного індексу.

Пацієнти з меланою низького ризику метастазування (pT1a) не потребують додаткових досліджень. Пацієнтам із пухлинами pT1b–pT4b необхідно провести ультразвукове дослідження регіонарних лімфатичних вузлів та/або комп'ютерну томографію перед хірургічним втручанням та біопсію сигнального лімфатичного вузла (БСЛВ). Магнітно-резонансну томографію головного мозку проводять тільки для пацієнтів з меланою високого ризику (pT3b і вище; III, C).

Більшість пацієнтів із первинною локалізованою меланою шкіри є кандидатами для проведення БСЛВ, тобто процедури забору сигнального лімфатичного вузла з метою гістологічного дослідження. Факторами, що впливають на появу метастазів, є товщина пухлини за Breslow, наявність виразкування, рівень інвазії за Clark IV–V, вік хворого. Зокрема, у разі якщо товщина меланоми становить 1–2 мм, то метастази в СЛВ виявляють в 12–19,7 % випадків, 2–4 мм — в 28–33,2 %, > 4 мм — в 28–44 % [3, 4].

Згідно зі стандартами, БСЛВ рутинно не рекомендується для пацієнтів з тонкими меланомами, що мають T1a (без виразкування, товщиною < 0,8 мм за Breslow). БСЛВ може бути розглянута для тонких меланом, що мають T1b (товщина за Breslow) 0,8–1,0 мм або < 0,8 мм з виразкуванням після ретельного обговорення з пацієнтом потенційної користі та ризиків ускладнень, пов'язаних з процедурою. БСЛВ рекомендована для пацієнтів з меланою середньої товщини (T2 або T3, товщина за Breslow > 1,0 до 4 мм). БСЛВ може бути рекомендована пацієнтам із товстою меланою (T4, товщиною > 4,0 мм за Breslow). У підході до лікування пацієнтів з III стадією БСЛВ має вирішальне значення, оскільки меланома шкіри часто спочатку метастазує в регіонарні лімфатичні вузли, а сигнальний лімфатичний вузол є першим на шляху лімфодренажу від первинного вогнища [5, 6].

Приблизно у 7 % пацієнтів діагностується III стадія захворювання, 5-річне виживання у них становить 60,8 %. У 18–25 % таких хворих виникають регіонарні рецидиви захворювання, асоційовані зі значним зниженням показників виживання [7, 8]. При цьому регіонарні рецидиви є найчастішим першим проявом прогресування захворювання для пацієнтів із III стадією і становлять половину всіх випадків рецидивів хвороби [9, 10]. Їх головною причиною є субклінічні мікрометастази меланоми в регіонарних лімфатичних вузлах і рідше — в лімфатичних судинах, які вже існували на момент видалення первинної пухлини; встановлення їх наявності та реальних розмірів за допомогою сучасних неінвазивних методів діагностики є складним завданням [7, 11]. Важливо відзначити, що в клінічно не уражених лімфатичних вузлах у 18–40 % пацієнтів з меланою при гістологічному дослідженні виявляють метастази. Метастазування гематогенним шляхом може відбуватись швидше на відміну від лімфогенного, тому метастази у внутрішніх органах можуть з'явитися раніше, ніж у регіонарних лімфатичних вузлах. Єдиним способом, що дозволяє своєчасно виявити регіонарні мікрометастази, сьогодні є БСЛВ [12, 13].

Історія біопсії сигнального лімфатичного вузла

У 1892 році H.L. Snow вперше запропонував вибірково видалення периферичних лімфатичних вузлів при пухлинній прогресії за відсутності пальпаторно збільшених лімфатичних вузлів [14]. У 1977 р. R.M. Cabanas після проведення низки досліджень опублікував повідомлення про наявність так званого сигнального лімфатичного вузла, через який у першу чергу здійснюється відток лімфи з тканини, ураженої пухлиною.

Методика БСЛВ уперше була використана в 1992 році. D.L. Morton et al. описали у своїй публікації процедуру виявлення та видалення сигнального лімфатичного вузла для визначення пацієнтів з метастатичним ураженням [15]. У 1993 році J.C. Alex, D.N Krag вперше застосували поєднання передопераційної лімфо-сцинтиграфії і гамма-детектора під час операції. Вони з'ясували унікальні переваги інтраопераційного застосування гамма-детектора: спрощення пошуку вузла під час біопсії, можливість швидкої верифікації біопсії, здатність виявлення додаткових СЛВ, виконання біопсії через невеликий розріз шкіри, спрощення і зменшення тривалості операції. Поєднання двох методик візуалізації дало змогу ідентифікувати СЛВ практично в усіх пацієнтів з меланою, зокрема у разі локалізації пухлини в ділянках з варіативним напрямком лімфовідтоку [16].

Незважаючи на те, що вже минуло майже тридцять років з моменту впровадження методики БСЛВ у клінічну практику, на цей час залишаються не вирішеними деякі питання стосовно ризиків та показань при меланомі. Слід відзначити, що єдиним незаперечним показанням є стадія захворювання, тобто визнання «клінічно окультної» стадії III (N+) хвороби.

Біопсія сигнального лімфатичного вузла при меланомі шкіри

Процедура виконання БСЛВ включає поєднання радіофармпрепарату і картографічного синього барвника. Радіофармпрепарат, що являє собою мічений ізотопом колоїд, вводиться внутрішньошкірно, навколо меланоми, якщо вона ще не видалена, або навколо рубця, який залишився після її висічення на відстані 1,5–2 см. Зазвичай кількість точок введення варіюється від 4 до 6. Через 15–20 хвилин, коли лімфовідтоком радіофармпрепарат потрапляє до СЛВ, проводиться візуалізація.

За день до операції проводиться динамічна лімфосцинтиграфія з використанням колоїду людського альбуміну — ^{99m}Tc -пертехнетату. У рамках подвійного забарвлення за 15–20 хвилин до моменту розрізу вводять 0,5–2,0 мл синього барвника. Під час операції для визначення активних точок використовується ручний гамма-зонд для фіксації місця найбільшого накопичення контрастної речовини, що відповідає локалізації сигнального лімфатичного вузла [17]. Вузли із значною радіотрейсерною активністю або з синім забарвленням вважаються сигнальними лімфатичними вузлами. Радіотрейсерна активність цих вузлів вимірюється *ex vivo* і порівнюється з місцем, із якого вони були видалені. Радіоактивний лімфатичний вузол визначається як позитивний і оточуюча ділянка видаляється до тих пір, поки фонові показники не будуть $< 10\%$ від найгарячішого вузла. У разі, якщо післяопераційне гістологічне дослідження виявляє метастази в лімфатичних вузлах, то проводиться лімфодисекція в повному обсязі або відтерміновано. Якщо у клініці наявні можливості виконання експрес-гістологічного дослідження, то повна лімфодисекція виконується одномоментно.

Не рекомендується рутинне виконання профілактичної лімфодисекції або передопераційної ПТ регіонарних лімфатичних вузлів і зони первинної пухлини. БСЛВ з подальшою регіонарною лімфодисекцією у разі ураження СЛВ та товщини пухлини $> 0,8$ мм є необхідною процедурою, що повинна виконуватися в спеціалізованих установах.

Якщо не вдається визначити точне місце сигнального лімфатичного вузла, що часто буває при меланомі тулуба, то додатково за день до операції проводиться однофотонна емісійна комп'ютерна томографія. Це гібридний метод візуалізації, який дозволяє чітко визначити локалізацію сигнального лімфовузла. Типовий час, необхідний для отримання кожної проекції, становить 15–20 секунд. Відповідно загальний час сканування — 15–20 хвилин.

Після цього проводиться розмітка на шкірі, а під час операції хірург за допомогою гамма-зонда перевіряє активність лімфовузлів. Якщо вони активні, їх видаляють, якщо неактивні — залишають. Зазвичай видаляється від 1 до 4 лімфовузлів, які потім відправляються на гістологічне дослідження. Якщо всі вони не уражені, ймовірність того, що меланома метастазувала, становить менше 2% [6]. Застосування імуногістохімічного забарвлення антитілами до HMB45 і S100 дає змогу виявити метастази додатково у 12% пацієнтів і, відповідно, виконати повну лімфодисекцію.

Стандартизоване патогістологічне дослідження проводиться на зразках первинної меланоми, при БСЛВ і повторному висіченні післяопераційного рубця. Для цього зразки фіксують в 4% буферному розчині формальдегіду, занурюють в парафін, а зрізи розміром 4 мкм поміщають на слайди і забарвлюють гематоксиліном-еозином. Забарвлення включає використання основного барвника гематоксиліну, який зазаврює базофільні клітинні структури яскраво-синім кольором, і спиртового кислого барвника еозину Y, що забарвлює еозинофільні структури клітини червоно-рожевим кольором [18].

Біопсія сигнального лімфатичного вузла, за сутності ознак метастатичного ураження після забарвлення зрізів гематоксиліном та еозином, має бути доповнена імуногістохімічним дослідженням (ІГХ) із застосуванням таких маркерів: Melan A, HMB45, Tyrosinase, SOX10 [19].

Sentinel Lymph node Trial (DeCOG-SLT), проведене в Німеччині, було першим рандомізованим клінічним дослідженням третьої фази для оцінки ефективності лімфодисекції у пацієнтів з меланомою тулуба і кінцівок (товщина меланоми за Breslow (TB) $\geq 1,0$ мм і позитивний СЛВ). Описане дослідження включало розподіл пацієнтів на групу, де проводилась лімфодисекція ($n = 240$), та групу спостереження (233 пацієнтам проводилась відтермінована лімфодисекція тільки у разі підозри на метастази в регіонарний лімфатичний вузол на УЗД, що проводилося що три місяці). Між цими двома групами не було вірогідних відмінностей у віддаленій виживаності без метастазів, безрецидивній та загальній виживаності.

Автори дійшли висновку, що одномоментна лімфодисекція не була пов'язана з покращенням віддаленої виживаності без метастазів, безрецидивної виживаності протягом 72 місяців, тому автори більше не рекомендують повну лімфодисекцію для пацієнтів з мікрометастазами [20].

Першим багатоцентровим дослідженням з БСЛВ було Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I), що проходило з 1994 по 2002 рік. У дослідження було включено 1269 пацієнтів з локалізованою меланомою шкіри завтовшки понад $1,0$ мм або з рівнем інвазії за Clark понад IV. Хворі були рандомізовані в 2 групи у співвідношенні $2 : 3$. Першій групі хворих проводилося широке висічення пухлини з БСЛВ і подальшою одномоментною лімфодисекцією, в разі виявлення мікрометастазів меланоми; другій групі — широке висічення пухлини з подальшим спостереженням за регіонарними лімфатичними вузлами та виконанням відстроченої регіонарної лімфодисекції в разі розвитку в них макрометастазів. У результаті дослідження встановлено вірогідне збільшення 5-річної безрецидивної виживаності серед пацієнтів, які перенесли БСЛВ, порівняно з хворими, яким виконувалось тільки широке висічення пухлини: $78,3 \pm 1,6\%$ і $73,1 \pm 2,1\%$ відповідно ($p = 0,009$). Однак загальна 5-річна виживаність вірогідно не відрізнялась: $87,1 \pm 1,3\%$ і $86,6 \pm 1,6\%$ ($p = 0,58$). Також частота виникнення післяопераційного лімфостазу була вищою у групі, де проводилась

повна лімфодисекція (24,1 %), ніж у групі спостереження (6,3 %). Крім того, автори дійшли висновку, що одномоментна лімфодисекція при позитивних сигнальних лімфовузлах не була пов'язана з покращенням специфічної виживаності при меланомі, але зменшувала частоту регіональних рецидивів і мала позитивне прогностичне значення [21].

Вищезазначені дослідження не показали ніякої переваги в загальній виживаності, навіть якщо пацієнтам виконували одномоментну лімфодисекцію. Хоча результати цих досліджень не рекомендують рутинну лімфодисекцію, проте їх висновки все ще обмежені, оскільки > 60 % пацієнтів у цих дослідженнях мали метастатичне ураження в СЛВ. Реальна ефективність одномоментної лімфодисекції у пацієнтів з більш високим ризиком, з мікрометастазами СЛВ > 1 мм, все ще невідома через малий розмір вибірки в цих дослідженнях [22].

Слід також акцентувати увагу на тому, що існує певна невизначеність стосовно пацієнтів віком старше 70 років. У цих пацієнтів нижча частота метастазів у лімфатичні вузли і більш високий 5-річний рівень смертності; товщина за Breslow > 4 мм (pT4) і/або мікро-макросателітоз (pN2c): за цих обставин визначення стадії захворювання робить БСЛВ засобом простого досягнення паліативного контролю захворювання. Десмопластичний підтип має 9% частоту метастазів в лімфатичні судини, що в основному діагностується в ділянці голови та шиї, де висока частота хірургічних ускладнень, особливо серед літніх пацієнтів [23].

Можливі ускладнення при біопсії сигнального лімфовузла

Частота ускладнень при БСЛВ становить близько 10 %. Затримка загоєння ран, кровотеча, інфекція рани, целюліт та інші ускладнення БСЛВ частіше бувають у пацієнтів із діабетом, ожирінням, захворюваннями серця та у курців.

У деяких випадках (< 1 %) синій барвник є алергеном і може викликати анафілаксію. Також він може залишатися на місці ін'єкції, утворюючи косметичний дефект на шкірі. Лімфостаз рідко виникає після БСЛВ; компресійна білізна може бути рекомендована після процедури, щоб зменшити його прояв. Можливе ураження нерва (найчастіше аксилярного, надключичних, підключичного, стегового) залежно від того, де розташована пухлина і лімфатичний вузол якої ділянки є сигнальним. Таке ускладнення, в свою чергу, може спричинити порушення чутливості або рухової функції

Результат дослідження сигнального лімфатичного вузла може бути хибно-негативним (близько 3 % випадків). У цьому разі є ймовірність проведення лімфодисекції відтерміновано при появі макроскопічно визначених метастазів [24].

Висновки

БСЛВ — цінна діагностична процедура в стадіюванні меланоми, що надає важливу прогностичну інформацію, на підставі якої плануються наступні кроки в лікуванні пацієнтів.

Перевагами БСЛВ є малоінвазивність операції, можливість при експрес-гістологічному дослідженні оперативно прийняти рішення про доцільність проведення ранньої лімфодисекції, що забезпечує кращий контроль захворювання та зменшення частоти побічних ефектів порівняно з очікувальною тактикою. Доведеним і безперечним фактом є вплив БСЛВ на показники безрецидивної виживаності хворих на меланому шкіри, проте на загальну 5-річну виживаність БСЛВ не впливає. БСЛВ також застосовують для відбору пацієнтів з метою проведення ад'ювантної терапії.

Неможливо не враховувати ускладнення, що виникають після і під час БСЛВ: лімфостаз, ураження нерва (найчастіше аксилярного, підключичного, надключичних, стегового), анафілаксія. Хоча в клінічній практиці вони виникають лише в 10 % випадків, проте є не менш значущими. Слід пам'ятати і про те, що БСЛВ може давати хибно-негативні результати.

Результати лікування меланоми лишаються незадовільними і залежать від багатьох факторів, в основному від стадії процесу, розмірів, форми росту пухлини, віку хворих, сімейного анамнезу. За даними American Joint Committee on Cancer, у пацієнтів з меланомою рецидиви виявляють в 20–60 % випадків, а 5-річна загальна виживаність становить 45–70 % [25]. Тому варто відзначити значущість процедури БСЛВ, яка допомагає підтвердити чи спростувати поширення метастазів у лімфатичні вузли й обрати адекватний характер та обсяг подальшого лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Федоренко З.П., Гулка Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. 2020. Рак в Україні, 2018–2019. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 21.
2. Rastrelli M., Tropea S., Rossi C.R. et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. 2014. *In Vivo*. 28(6). 1005–11.
3. Ellis M.S., Weerasinghe R., Corless C. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes. *Am. J. Surg.* 2010. 199(5). 663–668.
4. Rousseau D.L., Ross M.I., Johnson M.M. et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2003. 10(5). 569–574.
5. Moreno-Ramirez D., Tejera-Vaquero A., Mendonca F.I. et al. Making decisions on sentinel lymph node biopsy for malignant melanoma: Prioritization of determinants using a decision tree. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017. 31(5). e247–9. doi: 10.1111/jdv.14019.
6. Verstijnen J., Damude S., Hoekstra H.J. et al. Practice variation in sentinel lymph node biopsy for melanoma patients in different geographical regions in The Netherlands. *Surg. Oncol.* 2017. 26(4). 431–7. doi: 10.1016/j.suronc.2017.08.006.
7. Oude Ophuis C.M., van Akkooi A.C., Rutkowski P. et al. Effects of time interval between primary melanoma excision and sentinel

node biopsy on positivity rate and survival. *Eur. J. Cancer*. 2016. 67. 164-73. doi: 10.1016/j.ejca. 2016.08.014.

8. El Sharouni M., Witkamp A.J., Sigurdsson V. et al. Trends in Sentinel Lymph Node Biopsy Enactment for Cutaneous Melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2019. 26. 1494-1502.

9. Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В., Давыдов Г.А., Олейник Н.А., Двинских Н.Ю., Стародубцев А.Л. Биопсия сторожевых лимфатических узлов в профилактике регионарных рецидивов у больных с локализованной меланомой кожи. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017. 98(6). С. 303-309. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-6-303-309>.

10. Полуэктова Ю.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при первичной меланоме кожи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011. № 3. С. 4-11.

11. Wong S.L., Faries M.B., Kennedy E.B. et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American society of clinical oncology and society of surgical oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2018. 36. 399-413. doi: 10.1200/JCO. 2017.75.7724.

12. Gyorki D.E., Barbour A., Hanikeri M. et al. When is a sentinel node biopsy indicated for patients with primary melanoma? An update of the 'Australian guidelines for the management of cutaneous melanoma'. *Australas J. Dermatol.* 2017. 58(4). 274-7. doi: org/10.1111/ajd. 12662.

13. Ferguson M.K., Huisinigh-Scheetz M., Thompson K. et al. The influence of physician and patient gender on risk assessment for lung cancer resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2017. 104(1). 284-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.066.

14. Snow H.L. Melanotic cancerous disease. *Lancet*. 1892. 2. 872.

15. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *A. J. Arch. Surg.* 1992. 127(4). 392-9.

16. Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg. Oncol.* 1993. 3(2). 137-143.

17. Schuitevoerder D., White I., Fortino J. et al. Axillary web syndrome: an underappreciated complication of sentinel node biopsy in melanoma. *American Journal of Surgery*. 2016. 211(5). 846-9. doi: 10.1016/j. amjsurg.2016.01.004.

18. Ferrarara G., Partenzib A., Filosa A. Sentinel Node Biopsy in Melanoma: A Short Update. *Dermatopathology*. 2018. 5. 21-25. doi: 10.1159/000484892.

19. Conic R.Z., Cabrera C.I., Khorana A.A. et al. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. 78(1). 40-67. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.039>

20. Kachare S.D., Brinkley J., Wong J.H. et al. The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. 21(11). 3377-85. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3954-5>.

21. Morton D.L., Thompson J.F., Alistair J. Sentinel Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006. 13(355). 1307-1317.

22. Leiter U., Stadler R., Mauch C. et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016. 17(6). 757-67. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00141-8).

23. Eggermont A.M.M., Robert C., Ribas A. The new era of adjuvant therapies for melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. 15. 535-536.

24. Sarah H. Sentinel lymph node biopsy. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/sentinel-lymph-node-biopsy>. Accessed: 2015.

25. Campillo A., Martinez-Escribano J.A., Moya-Quiles M.R. et al. Natural killer receptors on CD8 T cell and natural killer cells from different HLA-C phenotypes in melanoma patients. *Clin. Cancer. Res.* 2006.

Отримано/Received 03.06.2020

Рецензовано/Revised 12.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.06.2020 ■

Кабанец О.П., Самусева А.А.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Значение биопсии сигнального лимфатического узла в ведении пациентов с меланомой

Резюме. Тактика ведения пациентов с меланомой постоянно развивается и претерпевает изменения. С тех пор как D.L. Morton описал биопсию сигнального лимфатического узла, ее роль до сегодняшнего дня изучается и обсуждается. Механизмы распространения меланомы лимфогенным путем представляют собой сложный каскад процессов, на который влияет много факторов, таких как возраст, локализа-

ция первичной опухоли, толщина термального компонента и тому подобных. В этом литературном обзоре мы рассмотрим клиническую ценность и целесообразность биопсии сигнального лимфатического узла, эволюцию показаний к этой процедуре.

Ключевые слова: меланомы кожи; биопсия сигнального лимфатического узла; метастазы меланомы

O.P. Kabanets, A.A. Samusieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Significance of sentinel node biopsy in the treatment of patients with melanoma

Abstract. Management strategy for melanoma patients is constantly evolving. Ever since D.L. Morton described sentinel node biopsy, its place in melanoma management is being continuously studied and discussed. Metastasis through the lymphatic system is a complex cascade of processes. Plenty of factors can influence it:

patient's age, localization of the primary tumor, depth of invasion, etc. In this review, we consider clinical value and advisability of sentinel node biopsy, including the evolution of indications for it.

Keywords: melanoma; sentinel node biopsy; melanoma metastasis

Брайцара М.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вплив ендокринотерапії раку молочної залози на ліпідний профіль сироватки крові жінок у постменопаузі

Резюме. Актуальність. Рак молочної залози (РМЗ) посідає перше місце у світі серед усіх злоякісних новоутворень у жінок. Питома вага гормончутливого РМЗ у структурі захворюваності становить більше 60 %. Ад'ювантна ендокринотерапія є невід'ємною частиною післяопераційного лікування хворих на гормончутливий рак молочної залози. Сучасні публікації свідчать, що ендокринотерапія РМЗ має певний вплив на рівень ліпідів сироватки крові. Проте кількість досліджень, що фокусуються суто на цій проблемі, є незначною, а питання про характер впливу різних препаратів для ендокринотерапії РМЗ на ліпідний профіль сироватки крові залишається суперечливим. Значну частину пацієнтів із гормончутливим раком молочної залози становлять жінки в природній або штучній постменопаузі. У віковій групі пацієнток 60 років і більше захворювання серцево-судинної системи посідають перше місце в структурі смертності. Завдяки сучасним підходам до лікування РМЗ загальна виживаність значно збільшилась, і набув актуальності комплексний підхід до лікування пацієнток з урахуванням вікової супутньої патології, не менш важливої з точки зору тривалості та якості життя. У даній статті розглянуто вплив найбільш поширених засобів ендокринотерапії на ліпідний профіль сироватки крові, що є надзвичайно актуальним для профілактики захворюваності та смертності від серцево-судинних подій у жінок у постменопаузі. **Матеріали та методи.** Дана стаття заснована на результатах 13 клінічних досліджень, отриманих у пошуковому ресурсі PubMed за ключовими словами: «гормончутливий рак молочної залози», «дисліпідемія», «ліпідний профіль сироватки», «ад'ювантна ендокринотерапія раку молочної залози», «селективні модулятори естрогенових рецепторів» (SERM), «інгібітори ароматази»; клінічних рекомендаціях NCCN; клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAS) із лікування дисліпідемії. **Результати.** SERM позитивно впливають на ліпідний профіль сироватки крові з деякими відмінностями тореміфену від тамоксифену (не викликає підвищення рівня тригліцеридів). Інгібітори ароматази, за даними досліджень, чинять скоріше нейтральний вплив; серед поширених інгібіторів ароматази летрозол чинить найбільш виражений негативний вплив на ліпідний профіль жінок у постменопаузі з гормончутливим РМЗ. **Висновки.** Селективні модулятори естрогенових рецепторів можуть бути препаратами вибору для пацієнтів із високим ризиком дисліпідемії, окрім пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією. Використання інгібіторів ароматази повинно супроводжуватись більш пильним контролем показників ліпідного обміну і може потребувати додаткового призначення гіполіпідемічних препаратів (статиї, фібрати, секвестранти жовчних кислот тощо). Проблема потребує подальшого дослідження з урахуванням уваги, що приділяється корекції дисліпідемії як засобу профілактики розвитку захворювань серцево-судинної системи, які є провідною причиною смерті в досліджуваній віковій категорії.

Ключові слова: гормончутливий рак молочної залози; дисліпідемія; ліпідний профіль сироватки; ад'ювантна ендокринотерапія раку молочної залози; селективні модулятори естрогенових рецепторів; інгібітори ароматази

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) — одне з найбільш поширених злоякісних новоутворень у жінок. Захворюваність на РМЗ у 2018 році становила приблизно 2,1 млн нових випадків, а смертність — приблизно 630 тис. випадків у всьому світі [1].

В Україні загальна захворюваність на РМЗ за 2018 рік становить 41,9 випадку на 100 тис. населення (грубий показник) і продовжує невпинно зростати (+3,3 % порівняно з минулим роком). Український стандартизований за віком показник становить 38,4, тоді як світовий стандарт — 25,8 на 100 тис. населення). Смерт-

ність за 2018 р. становила 16,0 на 100 тис. населення. Даний показник є вищим як від українського (14,2), так і від світового (8,7 на 100 тис.) стандарту [2].

Таким чином, рак молочної залози посідає перше місце серед жінок віком 30–75 років за рівнем захворюваності та жінок віком 30–75+ років за рівнем смертності в Україні.

Рівень смертності від РМЗ знизився останніми десятиліттями завдяки ранній діагностиці та всебічному підходу до лікування. У результаті пацієнти нерідко помирають в результаті неонкологічних захворювань (як правило, захворювань серцево-судинної системи) [3, 26]. Ураховуючи подовження очікуваної тривалості життя, необхідно приділяти пильну увагу хронічним захворюванням пацієнтів, таким як дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, гіпертензія тощо.

Питома вага гормончутливого раку молочної залози становить більше 60 %, а в жінок у постменопаузі цей процент є ще вищим. Блокування естрогенової стимуляції, що досягається за допомогою ендокринної терапії, робить вкрай важливий внесок у лікування гормончутливого раку молочної залози.

Активне використання ендокринотерапії в ад'ювантній терапії РМЗ призвело до збільшення загальної та безрецидивної виживаності [4]. Однак деякі публікації наголошують, що ендокринотерапія чинить значний побічний вплив на рівень ліпідів сироватки, що може зменшувати чи навіть нейтралізувати переваги ендокринної терапії [21, 28–30].

Стандартна ад'ювантна ендокринотерапія для пацієнток у постменопаузі включає:

- **upfront therapy** — монотерапія інгібітором ароматази чи тамоксифеном протягом 5 років;

- **switching therapy**:

- послідовне використання тамоксифену протягом 2–3 років із наступним переключенням на інгібітор ароматази протягом ще 3 чи 2 років відповідно;

- послідовне використання інгібітора ароматази протягом 2–3 років із наступним переключенням на тамоксифен протягом ще 3 чи 2 років відповідно;

- **extended therapy** — подовження прийому тамоксифену чи інгібітора ароматази до 8–10 років;

- **extended after switch** — прийом тамоксифену протягом 2–3 років із переключенням на інгібітор ароматази на період до 5 років — сумарна тривалість лікування 7–8 років [5, 41].

Захворювання серцево-судинної системи, важливим компонентом яких є атеросклеротичне ураження судин, є причиною більше ніж 4 мільйонів смертей на рік в одній лише Європі. Вони стають причиною смерті більшої кількості жінок (2,2 мільйона), ніж чоловіків (1,8 мільйона), хоча смерть від серцево-судинних подій у віці до 65 років більш характерна для чоловіків (490 тисяч смертей серед чоловіків проти 193 тисяч серед жінок) [6].

Важливість профілактики атеросклеротичної хвороби серця (ASCVD) залишається безперечною як для загальної популяції, так і для осіб із високим ризиком розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Ліпопротеїни плазми транспортують ліпіди тканинам, що використовують їх для отримання енергії, накопичення, продукції стероїдних гормонів та формування жовчних кислот. Ліпопротеїни складаються з етерифікованого та неетерифікованого холестеролу, тригліцеридів, фосфоліпідів та білкових компонентів — аполіпопротеїнів, які відіграють роль структурних компонентів, лігандів для рецепторів та ферментів-активаторів чи інгібіторів.

Важливим питанням є визначення того, які з показників ліпідного обміну мають найбільше значення в розвитку серцево-судинної патології.

Численні епідеміологічні та рандомізовані клінічні дослідження довели логарифмічне відношення між абсолютною кількістю ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ризиком розвитку атеросклерозу (ASCVD) [7–9]. Результати цих досліджень є надзвичайно послідовними, мають біологічне й експериментальне підтвердження. На їх основі можна зробити висновок, що підвищений рівень ЛПНЩ асоціюється з підвищенням ризику розвитку атеросклерозу; зниження цього ризику пропорційно досягнутому зниженню ЛПНЩ.

Підвищений рівень тригліцеридів сироватки також асоціюється зі збільшенням ризику розвитку атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи, проте, чи є цей зв'язок причинно-наслідковим, достеменно не встановлено. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAS) із лікування дисліпідемій [6], які ґрунтуються на численних дослідженнях, стверджується, що ризик розвитку атеросклерозу (ASCVD) визначається концентрацією усіх циркулюючих часточок, що містять аполіпопротеїн В (включаючи ЛПНЩ), а не концентрацією самих тригліцеридів. Таким чином, безперечно визначена кореляція, але не причинно-наслідковий зв'язок.

Щодо ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) негативний зв'язок між їх концентрацією та ризиком розвитку атеросклерозу підтверджується в епідеміологічних дослідженнях [10, 11], але не в дослідженнях із менделєєвською рандомізацією [12, 13]. Клінічні рекомендації ESC/EAS пропонують ставитись до протективних властивостей ЛПВЩ з обережністю, адже в епідеміологічних дослідженнях їх підвищення часто асоціюється з протилежними змінами в рівнях ЛПНЩ та тригліцеридів. Лікування далцетрапібом — препаратом, що ізолювано підвищує ЛПВЩ, не призвело до зменшення ризику серцево-судинних подій [14]. Таким чином, зараз відсутні рандомізовані дослідження чи генетичні докази того, що підвищення ЛПВЩ плазми може знижувати ризик серцево-судинних подій.

Більшість сучасних настанов із запобігання розвитку атеросклерозу та серцево-судинних подій пропонує використовувати шкали оцінки серцево-судинного ризику. Наприклад, шкала SCORE, що оцінює десятирічний ризик виникнення фатальних захворювань серцево-судинної системи, враховує такі показники, як стать, вік, систолічний артеріальний тиск, рівень загального холестерину та наявність фактора паління.

Шкала оцінки загального серцево-судинного ризику, що використовується для стратифікації груп ризику та призначення відповідного лікування, враховує вік, наявність симптомної, задокументованої серцево-судинної патології, відсоток за шкалою SCORE, наявність сімейної гіперхолестеринемії, хронічної хвороби нирок, рівень загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності.

Таким чином, такі показники, як тригліцериди сироватки та ліпопротеїди високої щільності, є важливими в оцінці ліпідного профілю, але на відміну від загального холестерину та ЛПНЩ не враховуються при визначенні ризику розвитку серцево-судинних подій.

Вплив гіперхолестеринемії на організм людини не обмежується підвищенням серцево-судинного ризику. Метаболіт холестерину, 27-гідроксихолестерол (27-НС), може виступати лігандом естрогенових рецепторів та печінкового рецептора X (liver X receptor — LXR) завдяки своїй структурній подібності до них. Холестерин конвертується у 27-НС за допомогою цитохрому P450, а саме його оксидази CYP27A1. Цікаво також, що рівень експресії CYP27A1 корелює зі ступенем злоякісності пухлини [15]. Таким чином, гіперхолестеринемія може мати проестрогенний вплив, що, зі свого боку, призводить до зниження ефективності ендокринної терапії або навіть резистентності до неї [16].

Існують також підтвердження імунного впливу 27-гідроксихолестеролу [17] та іншого метаболіту холестерину, 27-НС [18]. За даними цих досліджень метаболіти холестерину впливають на клітини імунної системи, чинять прозапальний та навіть прометастатичний вплив. Звісно, що останні дослідження є виключно преклінічними.

Деякі дослідники також пов'язують гіперхолестеринемію з більш високою стадією раку молочної залози при діагностиці [19], більшою частотою рецидивів та загалом гіршим прогнозом щодо загальної виживаності [20], тоді як призначення гіполіпідемічних препаратів (статинів) у дослідженні BIG 1-98 асоціювалось із подовженням безрецидивної виживаності (DFS) та виживання без прогресування (PFS) [21].

Метою роботи є вивчення та аналіз даних сучасної літератури щодо впливу засобів ендокринотерапії раку молочної залози на рівень ліпідів сироватки крові та клінічного значення дисліпідемій серед пацієнток у постменопаузі.

Матеріали та методи

У роботі використовувались дані клінічних випробувань із пошукового ресурсу PubMed, отримані за ключовими словами: «гормончутливий рак молочної залози», «дисліпідемія», «ліпідний профіль сироватки», «ад'ювантна ендокринотерапія раку молочної залози», «селективні модулятори естрогенових рецепторів» (SERM), «інгібітори ароматази»; клінічні рекомендації NCCN; клінічні рекомендації ESC/EAS із лікування дисліпідемій.

Для вивчення були відібрані 13 повнотекстових публікацій, які відповідали таким критеріям: 1) за дизайном дослідження були рандомізованими плацебо-

контрольованими або когортними; 2) досліджувались жінки в постменопаузі з гормончутливим раком молочної залози I–III стадії, які отримували ендокринотерапію в ад'ювантному режимі; 3) протягом дослідження пацієнтки не отримували інших препаратів, які впливають на рівень ліпідів сироватки, або такі пацієнтки виключались із дослідження.

Теоретична частина

Відомо, що жінки мають нижчий рівень серцево-судинної захворюваності порівняно з чоловіками того ж віку. У жінок симптомні захворювання серцево-судинної системи проявляються загалом на 10 років пізніше [22].

Цей ефект прийнято пояснювати протективним впливом естрогену, адже після настання менопаузи жінки хворіють на серцево-судинну захворюваність частіше, незалежно від того, чи є менопауза природною, патологічною, медикаментозною чи хірургічною. Естроген захищає організм від ішемічної хвороби серця й атеросклерозу шляхом посилення ангиогенезу та вазодилатації, зниження оксидативного стресу та фіброзу, а також модифікації обміну ліпідів.

Під впливом естрогену відбувається збільшення кількості рецепторів до ЛПНЩ у печінці, що призводить до підвищення кліренсу ЛПНЩ, прискорення перетворення холестерину на жовчні кислоти і, як наслідок, зниження ЛПНЩ у плазмі. Естроген гальмує активність печінкової тригліцеридліпази, що призводить до підвищення рівня ЛПВЩ через затримку їх кліренсу [23].

Тамоксифен — селективний модулятор естрогенових рецепторів, що чимало років залишається золотим стандартом у лікуванні гормончутливого раку молочної залози. Будучи агоністом-антагоністом, тамоксифен чинить тканинспецифічний проестрогеновий вплив, з яким пов'язані такі його побічні ефекти, як гіперплазія ендометрія та можливий розвиток раку ендометрія (найбільш виражені у жінок у пременопаузі), тромбоз глибоких вен, розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки.

Проте агоністичним впливом тамоксифену можна пояснити і деякі його позитивні ефекти, наприклад вплив на ліпідний профіль та метаболізм кісток.

У роботі фінських авторів 1995 року [24] був досліджений інший ймовірний механізм холестеринзнижючого ефекту селективних модуляторів естрогенових рецепторів (тамоксифену та тореміфену) — інгібування конвертації Δ^8 -холестеролу у ланостерол. Рівень Δ^8 -холестеролу сироватки в пацієнтів, які отримували лікування тамоксифеном та тореміфеном, був підвищений, а рівень ланостеролу знижений, що свідчить про інгібування тамоксифеном та тореміфеном перетворення Δ^8 -холестеролу на ланостерол.

Іншим можливим механізмом впливу тамоксифену на ліпідний обмін може бути модифікація активності lipid transfer protein I плазми (LTP I). Цей білок бере участь у транспорті складних ефірів холестерилу (cholesteryl ester transfer protein — CETP) та фосфоліпідів (phospholipid transfer protein — PLTP) проти гра-

дієнта концентрації. Мутації в генах, що кодують цю групу білків, асоційовані з високим ризиком розвитку атеросклерозу [25].

Інгібітори ароматази (ІА) третього покоління, як стероїдні (екземестан), так і нестероїдні (летрозол, анастрозол), широко використовуються в лікуванні гормончутливого раку молочної залози в жінок у постменопаузі.

Найпростішим поясненням впливу ІА на показники ліпідного профілю може бути його пряма дія — зниження рівня естрогенів шляхом інгібування ароматази, адже навіть у період постменопаузи естрогени відіграють певну роль у регуляції метаболізму ліпідів. Як альтернатива або в додаток до цього інгібітори ароматази можуть впливати на ферментні шляхи в печінці, як у разі тамоксифену, що інгібує перетворення Δ^8 -холестеролу на ланостерол.

Вплив нестероїдних інгібіторів ароматази на метаболізм ліпідів може відрізнятися від такого стероїдних ІА, таких як екземестан, через необернений зв'язок останніх з ароматазою та їх потенційний андрогенний ефект [27].

Фульвестрант є селективним інгібітором естрогенових рецепторів. Він виступає конкурентним антагоністом естрогену та на відміну від тамоксифену не має естрогенподібної активності.

У даній роботі вплив фульвестранту на ліпідний профіль не розглянутий, адже в терапії першої лінії раннього раку молочної залози він рутинно не застосовується.

Поєднання інгібіторів ароматази та фульвестранту з інгібіторами циклінзалежних кіназ та іншими таргетними препаратами інтенсивно вивчається в клінічних дослідженнях та все ширше використовується в клінічній практиці.

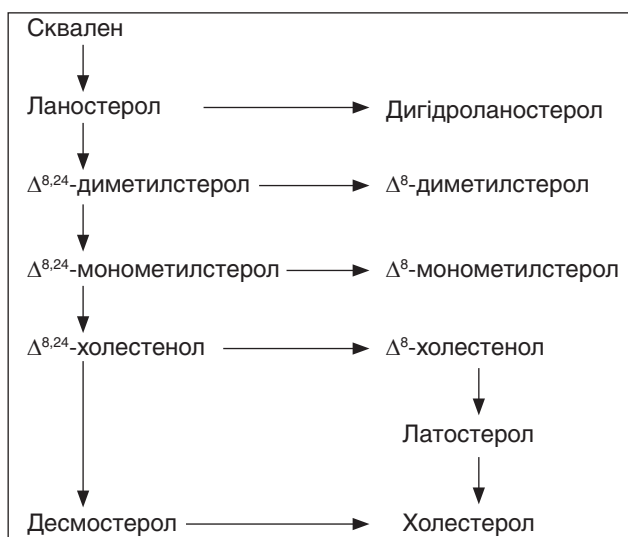


Рисунок 1. Схема перетворення сквалену в холестерин за допомогою ненасиченого зв'язку при вуглеці 8. Десмостерол і латостерол не мають Δ^8 . Тільки сироватковий рівень Δ^8 -холестерола був значно підвищений при лікуванні тамоксифеном і тореміфеном

Результати

N-SAS BC 04 (National Surgical Adjuvant Study BC 04) — рандомізоване мультицентрове дослідження, що мало основний протокол (Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multicenter international — TEAM international) та численні другорядні (19), включаючи TEAM Japan, який і є одним з об'єктів даного огляду [28].

Основний протокол TEAM мав на меті оцінити безрецидивну виживаність у жінок у постменопаузі з гормончутливим РМЗ, які отримували ад'ювантну терапію тамоксифеном (2,5–3 роки), після чого отримували екземестан (2,5–3 роки) або тільки екземестан протягом 5 років.

Sub-study TEAM Japan було сплановано з метою порівняння впливу послідовного лікування тамоксифеном (2,5–3 роки) й екземестаном (2,5–3 роки) із лікуванням виключно екземестаном (5 років) чи виключно анастрозолом (5 років) на рівень ліпідів сироватки та мінеральну щільність кісток.

Первинними кінцевими точками були визначені рівні ліпідів сироватки та щільності кісткової тканини, як вторинна кінцева точка була обрана якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQOL — health related quality of life).

Для дослідження були відібрані 154 японські жінки в постменопаузі після операції з приводу гормончутливого раку молочної залози І–ІІА стадії, які мали задовільний рівень ліпідів сироватки (загальний холестерин — < 260 мг/дл та тригліцериди < 300 мг/дл) та ніколи раніше не отримували лікування з приводу порушень ліпідного обміну.

Протягом року вимірювались десять параметрів ліпідного обміну: загальний холестерин (ТС), ліпопротеїди високої щільності (HDL-C), ліпопротеїди низької щільності (LDL-C), тригліцериди (TG), холестерин-ремнантні часточки (RLP-C), ліпопротеїн (а) (Lp(a)), аполіпопротеїн А1 (Apo-A1), Apo-B, Apo-C2, та співвідношення Apo-B/Apo-A1. Вимірювання проводились до початку лікування та через 3, 6, 12 місяців.

Лікування тамоксифеном призводило до різкого зниження рівня тригліцеридів та ліпопротеїдів на відмітці 3 місяці. Після року в групі тамоксифену відзначалось зниження ТС, LDL-C, при цьому рівень HDL-C суттєво не змінювався, а рівень TG підвищувався.

У групі екземестану відзначалось незначне зниження ліпопротеїдів високої щільності, яке було статистично значущим порівняно з групою анастрозолу. Порівняно з групою тамоксифену рівень тригліцеридів був нижчим.

Таким чином, за результатами дослідження TEAM Japan, вплив тамоксифену на ліпідний профіль був оцінений як позитивний, незважаючи на деяке підвищення рівня тригліцеридів. Автори також дійшли висновку, що екземестан та анастрозол суттєво не впливають на ліпідний профіль, при цьому анастрозол не викликав зниження рівня протективних ліпопротеїдів високої щільності (HDL-C) (табл. 1).

У TEAM Greek sub-study — рандомізованому паралельному клінічному дослідженні вивчався вплив 5-річної терапії екземестаном порівняно зі стандарт-

ною 5-річною терапією тамоксифеном на ліпідний профіль пацієнтів [29].

У дослідження були включені 176 жінок у постменопаузі з гормончутливим раннім раком молочної залози. Загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності та тригліцериди сироватки вимірювались перед початком дослідження та кожні 3 місяці протягом 1 року.

У групі тамоксифену спостерігалися тенденція до зниження ЛПНЩ та стабільне підвищення рівня тригліцеридів протягом усього дослідження. У групі екземестану була виявлена тенденція до зниження тригліцеридів, на відмітках у 3 та 6 місяців визначалось підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності, що при подальших вимірюваннях не зберігалось. Зміни в рівнях інших показників були статистично незначущими. В обох групах спостерігалася тенденція до зниження загального холестерину.

Автори оцінюють вплив тамоксифену на ліпідний профіль як загалом позитивний, а екземестану — як нейтральний, при цьому відзначають переваги екземестану над тамоксифеном у зниженні рівня тригліцеридів. У публікації наголошено на можливій різниці між впливом на ліпідний обмін екземестану як стероїдного необоротного інгібітора ароматази та нестероїдних інгібіторів ароматази (летрозол, анастрозол) (табл. 2).

Вплив екземестану та летрозолу на ліпідний профіль жінок у постменопаузі з раннім раком молочної залози досліджувався в мультицентровому проспективному рандомізованому дослідженні 2012 року [30].

Для дослідження були відібрані 246 жінок у постменопаузі з раком молочної залози I–IIA стадії, які раніше не отримували інгібіторів ароматази. У дослідження були включені як жінки, для яких інгібітор ароматази був першою ланкою системної терапії, так і ті, які раніше отримували хіміотерапію та/або тамоксифен у неoad’ювантному чи ад’ювантному режимі. Пацієнтки, які почали приймати препарати, що знижують рівень ліпідів сироватки, не виключались із дослідження, але оцінювались окремо.

Загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності та тригліцериди вимірювались до початку лікування та через 3 місяці.

У групі екземестану рівень загального холестерину та ліпопротеїдів високої щільності зменшився, показник тригліцеридів значно зменшився, а зміни рівня ліпопротеїдів низької щільності були статистично незначущими.

У групі летрозолу рівень загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності збільшився, рівень ліпопротеїдів високої щільності та тригліцеридів не змінився.

Автори зауважують, що збільшення рівня ЛПНЩ спостерігалось переважно в групі осіб, які раніше приймали тамоксифен. Тобто частково цей ефект можна пояснити відміною тамоксифену і зникненням того впливу, що він мав на ліпідний профіль сироватки. На жаль, дизайн цього дослідження не дозволяє чітко визначити причинно-наслідковий зв’язок.

Прийом холестеринзнижуючих препаратів (використовувались статини, фібрати та езетиміб) разом

Таблиця 1. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження TEAM Japan

Показники ліпідного обміну	Тамоксифен	Анастрозол	Екземестан
TC	↓	=	=
LDL-C	↓	=	=
HDL-C	=	=	↓
TG	↑	=	=

Таблиця 2. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження TEAM Greek

Показники ліпідного обміну	Екземестан	Тамоксифен
TC	↓	↓
LDL-C	=	↓
HDL-C	=	=
TG	↓	↑

Таблиця 3. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження L.N. Bell, A.T. Nguyen, L. Li et al. (2012)

Показники ліпідного обміну	Летрозол	Екземестан
TC	↑	↓
LDL-C	↑	=
HDL-C	=	↓
TG	=	↓

з екземестаном та летрозолом позитивно впливав на ліпідний профіль, але не захищав від зниження рівня ЛПВЩ у групі екземестану та підвищення рівня ЛПНЩ у групі пацієнок, які раніше приймали тамоксифен (табл. 3).

Ретроспективне когортне дослідження впливу інгібіторів ароматази (летрозолу, анастрозолу й екземестану) на ліпідний профіль було проведено в Китаї [31].

Для дослідження були відібрані 116 жінок у постменопаузі з раннім гормончутливим раком молочної залози, які отримували інгібітори ароматази як первинну ад'ювантну терапію або послідовно після терапії тамоксифеном, а також не отримували препаратів, що впливають на рівень ліпідів сироватки крові. Було виділено три групи пацієнок: 38 приймали летрозол, 51 — анастрозол, 27 — екземестан.

Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів та показники метаболізму кісток вимірювались перед дослідженням, через 3, 6, 12 та 24 місяці.

Зміни рівня загального холестерину були визнані статистично незначущими в усіх трьох групах. Рівень ліпопротеїдів низької щільності незначно знизився в групі анастрозолу, тоді як у групах летрозолу й екземестану цей показник незначно збільшився. Різниця між групами була статистично незначущою. Рівень ЛПВП дещо знизився в групі екземестану та, навпаки, підвищився в групах летрозолу й анастрозолу. Різниця між

групами була статистично значущою на відмітках 3, 6 та 12 місяців, проте на відмітці у 24 місяці суттєвої статистичної різниці визначено не було. Рівень тригліцеридів сироватки знизився в усіх трьох групах, найбільший ефект спостерігався в групі екземестану.

У публікації наголошено, що інгібітори ароматази не чинять клінічно значущого впливу на рівень ліпідів сироватки східнокитайських жінок у постменопаузі. Вплив різних препаратів цієї групи на ліпідний профіль є еквівалентним чи майже еквівалентним (табл. 4).

МА.17 L — субдослідження МА.17 подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому вивчали подовжену ад'ювантну терапію летрозолом після 5 років терапії тамоксифеном [32].

Для дослідження були відібрані 183 жінки в постменопаузі, які не мали дисліпідемії і не приймали препаратів, що знижують рівень ліпідів сироватки. Загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, тригліцериди та ліпопротеїн (а) вимірювались до початку лікування, через 6, 12, 24, 36, 48 та 60 місяців.

Після 5 років терапії тамоксифеном пацієнтки, які отримували летрозол, мали значне підвищення загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїну (а), але без статистично значущих змін у рівні тригліцеридів. Із них 20,9 % пацієнтів почали отримувати терапію статинами. Результати досліджен-

Таблиця 4. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження W. Tian, M. Wu, Y. Deng (2018)

Показники ліпідного профілю	Летрозол	Анастрозол	Екземестан
TC	=	=	=
LDL-C	↑	↓	↑
HDL-C	↑	↑	↓
TG	↓	↓	↓

Таблиця 5. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження K.M. Wasan, P.E. Goss, P.H. Pritchard et al. (2012)

Показники ліпідного профілю	Летрозол після 5 років терапії тамоксифеном
TC	↑
LDL-C	↑
HDL-C	↓
TG	=

Таблиця 6. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження M.S. Elisaf, E.T. Bairaktari, C. Nicolaidis et al. (2001)

Показники ліпідного обміну	Летрозол
TC	↑
LDL-C	↑
HDL-C	↑
TG	=

ня залишились незмінними після виключення з розрахунків пацієнтів, які отримували гіполіпідемічні препарати.

Автори дослідження не наполягають на тому, що погіршення показників ліпідного профілю є клінічно важливим, лише статистично значущим порівняно з тим рівнем, що був визначений після 5 років терапії тамоксифеном. У публікації припущено, що тамоксифен має більш сприятливий вплив на ліпідний профіль, ніж летрозол, і наголошено, що терапія летрозолом потребує контролю рівня ліпідів сироватки та за потреби їх корекції (табл. 5).

Вплив летрозолу на ліпідний профіль сироватки досліджували на невеликій вибірці у 2001 році [33].

Дослідження тривало 16 тижнів. Були відібрані 20 жінок у постменопаузі з гормончутливим раком молочної залози I–III стадії, які раніше не приймали препаратів, що впливають на обмін ліпідів.

Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності та тригліцеридів вимірювались перед початком дослідження, через 8 та 16 тижнів.

Через 16 тижнів рівень загального холестерину та ліпопротеїдів високої щільності в пацієнок, які приймали летрозол, підвищився порівняно з вихідним рівнем. Рівень тригліцеридів не змінився, також визначалась тенденція до підвищення ліпопротеїдів високої щільності.

Автори публікації оцінюють вплив летрозолу на ліпідний профіль сироватки як загалом негативний, проте не роблять остаточного висновку щодо клінічної значущості цього впливу, враховуючи невелику вибірку пацієнтів та незначну тривалість дослідження (табл. 6).

У проспективному рандомізованому дослідженні у II фазі в Японії [34] розглянутий вплив летрозолу порівняно з тореміфеном в ад'ювантному режимі на ліпідний профіль та метаболізм кісток у жінок у постменопаузі з гормончутливим раком молочної залози I–II стадії.

Для дослідження були відібрані 54 жінки, які раніше не отримували системної протипухлинної терапії або будь-якої терапії, що могла б вплинути на ліпідний профіль та/або кістковий метаболізм. Пацієнтки, які демонстрували рівень тригліцеридів 350 мг/дл чи більше та/або рівень ліпопротеїдів низької щільності 200 мг/дл чи вище протягом року лікування, були виключені з дослідження та почали отримувати знижуючу рівень ліпідів терапію.

Рівні загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів та показники метаболізму кісток вимірювались перед дослідженням, через 6, 12 та 24 місяці.

У групі тореміфену рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності знизились на 6,5 та 14,0 % відповідно порівняно з першим вимірюванням. Зміни ліпідного профілю в групі летрозолу були статистично незначущими порівняно з першим вимірюванням. При порівнянні двох груп статистично значущі відмінності були визначені в рівнях загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності на відмітках у 12 та 24 місяці.

Тореміфен сприятливо впливав на ліпідний профіль (а також метаболізм кісток) порівняно як з періодом до лікування, так і з групою летрозолу.

Автори дослідження пропонують використовувати тореміфен як препарат вибору для жінок у постменопаузі, якщо вони також мають гіперліпідемію та/або остеопороз (табл. 7).

Ще в одному японському мультицентровому рандомізованому дослідженні [35] вивчався вплив тореміфену й анастрозолу на ліпідний профіль та показники метаболізму кісток у жінок у постменопаузі з гормончутливим раком молочної залози.

Для дослідження були відібрані 69 пацієнок у постменопаузі з гормончутливим раком молочної залози. Пацієнтки раніше не отримували лікування з приводу гіперліпідемії чи остеопорозу. Пацієнтки, які демонстрували рівень тригліцеридів 350 мг/дл чи більше та/або рівень ліпопротеїдів низької щільності 200 мг/дл чи вище протягом року лікування були виключені з дослідження та почали отримувати знижуючу рівень ліпідів терапію.

Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів, аполіпопротеїнів A1 та B, а також показники метаболізму кісток вимірювались перед початком дослідження, через 6, 12 та 24 місяці.

Сироваткові рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та аполіпопротеїну В значно знизились у групі тореміфену. Через 6 місяців від початку дослідження різниця становила 6,2, 12,9 та 13,8 % відповідно, а через 24 місяці — 7,2, 11,3 та 15,7 % порівняно з вимірюванням до прийому тореміфену. Зміни цих показників у групі анастрозолу не були статистично значущими.

Сироваткові рівні ліпопротеїдів високої щільності й аполіпопротеїну A1 значно підвищились у групі тореміфену: через 6 місяців — на 17,1 та 16,3 %, а через 24 місяці — на 22 та 18,4 % відповідно порівняно з вимірюванням до початку дослідження. У групі анастрозолу ці показники залишались незмінними з транзитор-

Таблиця 7. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження Т. Shien, H. Doihara, N. Sato et al.

Показники ліпідного обміну	Тореміфен	Летрозол
TC	↓	=
LDL-C	↓	=
HDL-C	↑	=
TG	=	=

ним підвищенням сироваткового аполіпопротеїну A1 на відмітці у 12 місяців.

За результатами даного дослідження, тореміфен сприятливо впливав на метаболізм ліпідів у жінок у постменопаузі. Вплив анастрозолу на ліпідний профіль був нейтральним (табл. 8).

Вплив анастрозолу та та тамоксифену на метаболізм ліпідів у японських жінок у постменопаузі з раннім гормончутливим раком молочної залози досліджувався в рандомізованому клінічному дослідженні 2005 року [36], що тривало 12 тижнів.

Для дослідження були відібрані 49 жінок, які відповідали наведеним вище критеріям та раніше не приймали препаратів, що впливають на ліпідний обмін.

Перед початком дослідження та через 12 тижнів вимірювались показники загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів, аполіпопротеїнів А, В, С та Е, а також статевих гормонів (фолікулінстимулюючого гормону й естрадіолу).

Через 12 тижнів у групі тамоксифену рівень загального холестерину знизився на 13,4 %, а рівень ліпопротеїдів низької щільності — на 23,5 % порівняно з базовим рівнем, визначеним перед початком дослідження. Рівень ЛПВЩ у групі тамоксифену не змінився. Рівень тригліцеридів збільшився на 21,7 %.

У групі анастрозолу не спостерігалось жодних змін у показниках загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Рівень ліпопротеїдів високої щільності збільшився на 10,2 % порівняно з базовим рівнем. Рівень тригліцеридів у пацієток, які приймали анастрозол, знизився на 20,1 %. Різниця між групами для наведених вище показників була статистично значущою.

Автори оцінюють вплив анастрозолу на метаболізм ліпідів як більш позитивний за рахунок зниження рівня тригліцеридів сироватки та підвищення ліпопротеїдів високої щільності. Але сучасний погляд на розвиток атеросклерозу та ризик виникнення серцево-судинних

подій ставить на перше місце в лікуванні дисліпідемії зниження ліпопротеїдів низької щільності та загального холестерину [6] (табл. 9).

У рандомізованому паралельному клінічному дослідженні К. Anan, S. Mitsuyama, Y. Yanagita et al. [37] вивчався вплив тореміфену та тамоксифену на ліпідний профіль жінок у постменопаузі хворих на рак молочної залози I–II А стадії.

У дослідженні брали участь 65 японських жінок, які раніше не отримували гіполіпідемічних засобів. Автори відзначають, що хоча розвиток гіперліпідемії був критерієм виключення з дослідження, жодній пацієнтці не довелося призначати препаратів для корекції ліпідного обміну.

Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів, аполіпопротеїнів A1 та B та ліпопротеїну (а) вимірювались перед початком дослідження, через 3, 6 та 12 місяців.

В обох групах відзначалось статистично значуще зниження загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїну (а) та аполіпопротеїну В. Тільки в групі тореміфену спостерігалось підвищення ліпопротеїдів високої щільності. На відмітці 12 місяців у групі тамоксифену визначалось підвищення рівня тригліцеридів, тоді як у групі тореміфену — його зниження.

Таким чином, вплив двох селективних модуляторів естрогенових рецепторів на метаболізм ліпідів виявився схожим із деякою перевагою тореміфену, що позитивно впливав на рівень протективних ліпопротеїдів високої щільності та на відміну від тамоксифену не викликав підвищення рівня тригліцеридів. Автори пропонують віддавати перевагу тореміфену в ад'ювантній терапії в пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних подій (табл. 10).

Публікація Takeshi Tominaga і співавт. [38] також порівнює вплив тамоксифену та тореміфену на метаболізм ліпідів у жінок у постменопаузі з раком молочної залози I–II стадії. Як і дослідження, описане вище, це

Таблиця 8. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження К. Anan, S. Mitsuyama, Y. Yanagita et al. (2011)

Показники ліпідного обміну	Тореміфен	Анастрозол
TC	↓	=
LDL-C	↓	=
HDL-C	↑	=
TG	↓	=

Таблиця 9. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження Shojiro Sawada, Kazuhiko Sato, Masatoshi Kusuha et al. (2005)

Показники ліпідного обміну	Анастрозол	Тамоксифен
TC	=	↓
LDL-C	=	↓
HDL-C	↑	=
TG	↓	↑

рандомізоване клінічне дослідження III фази, що проводилось на території Японії.

Для дослідження були відібрані 243 жінки в постменопаузі віком молодше 76 років із гормончутливим раннім раком молочної залози після мастектомії чи органозберігаючої операції. Критерієм включення відповідали також жінки з невідомим статусом рецепторів.

Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності і тригліцеридів сироватки вимірювалися до початку дослідження, через 3, 6, 12 та 24 місяці від початку ад'ювантної терапії.

Порівняно з вихідним рівнем, в обох групах спостерігалось значне зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності. У групі тореміфену відзначалось значне підвищення ліпопротеїдів високої щільності, рівень тригліцеридів суттєво не змінився. У групі тамоксифену не було помічено статистично значущих змін у рівнях тригліцеридів чи ліпопротеїдів високої щільності.

Автори дослідження відмічають, що епідеміологічно для популяції Японії характерні вищі, ніж в осіб європеоїдної раси, рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, проте значно вищий рівень ліпопротеїдів високої щільності. Саме їх протективним впливом можна пояснити нижчі рівні серцево-судинної захворюваності і смертності серед населення Японії.

З огляду на те, що терапія тореміфеном призводила до підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності, автори вважають, що вплив тореміфену на ліпідний профіль перевершує відповідний вплив тамоксифену і пропонують проведення подальших досліджень (табл. 11).

Перехресне рандомізоване дослідження впливу тореміфену та тамоксифену на ліпідний профіль жінок у постменопаузі, хворих на гормончутливий рак молочної залози I–II стадії, було проведено в Японії з 1997 по 2001 рік [39].

Для дослідження були відібрані 197 жінок, які відповідали наведеним вище критеріям. Якщо пацієнт-

ки демонстрували рівень тригліцеридів 350 мг/дл чи більше та/або рівень ліпопротеїдів низької щільності 200 мг/дл чи вище протягом 6 місяців лікування, вони були виключені з дослідження та почали отримувати знижуючу ліпіді терапію.

Пацієнтки були рандомно розподілені на дві групи: 121 пацієнтка отримувала тамоксифен у дозі 20 мг, ще 76 пацієнток — тореміфен у дозі 40 мг. Після 1 року лікування в групі тамоксифену спостерігалось 57 випадків порушення ліпідного обміну метаболізму ліпідів, а в групі тореміфену — 23. Для цих пацієнтів групи були перехреснені, і дані щодо їх ліпідного профілю наведені окремо.

Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності та тригліцеридів вимірювалися перед початком дослідження, через 12 та 24 місяці від початку лікування.

Після першого року рівні загального холестерину знизились відносно першого вимірювання в обох групах без статистично значущої різниці між ними. У групі тамоксифену визначалось зниження ЛПВП та підвищення рівня тригліцеридів, тоді як у групі тореміфену спостерігалось підвищення ЛПВП та зниження рівня тригліцеридів сироватки. Різниця між групами була визнана статистично значущою (табл. 12).

В обох перехресних групах рівень загального холестерину перевищував нормальний рівень ще до початку лікування без статистично значущої різниці між групами. При цьому через 12 місяців від початку дослідження рівень загального холестерину знизився в групі тамоксифену та суттєво не змінився в групі тореміфену зі статистично значущою різницею між групами. Через рік після перехреста (на відмітці 24 місяці) у групі TAM TOR відзначалось підвищення загального холестерину до базового рівня, а в групі TOR TAM — його значне зниження.

Рівень ліпопротеїдів високої щільності був вищим у групі тамоксифену до початку лікування, через 12 мі-

Таблиця 10. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження М. Kusama, К. Miyauchi, Н. Aoyama et al. (2004)

Показники ліпідного обміну	Тореміфен	Тамоксифен
TC	↓	↓
LDL-C	↓	↓
HDL-C	↑	=
TG	↓	↑

Таблиця 11. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження Takeshi Tominaga, Izo Kimijima, Morihiko Kimura et al. (2010)

Показники ліпідного обміну	Тореміфен	Тамоксифен
TC	↓	↓
LDL-C	↓	↓
HDL-C	↑	=
TG	=	=

сяців цей показник суттєво знизився, але після перехресту значно підвищився. У групі тореміфену показник підвищився відносно базового рівня на відмітці 12 місяців та навіть після перехресту не зменшився.

Рівень тригліцеридів був вищим у групі тореміфену до початку лікування, через 12 місяців він суттєво зменшився, а після перехресту знову збільшився. У групі тамоксифену рівень тригліцеридів збільшився через 12 місяців та суттєво зменшився після перехресту.

За результатами цього дослідження обидва селективні модулятори естрогенових рецепторів мали схожий вплив на загальний холестерин сироватки. При цьому тамоксифен та тореміфен мали протилежний вплив на рівень тригліцеридів та ліпопротеїдів високої щільності з деякою перевагою тореміфену над тамоксифеном. Вплив тореміфену на ліпопротеїди високої щільності зберігався навіть через 1 рік після заміни його на тамоксифен. При цьому в групі первинно гіперліпідемічних хворих позитивний вплив тамоксифену на зниження рівня загального холестерину переважав над таким тореміфену.

Автори дослідження вважають вплив тореміфену на ліпідний профіль більш сприятливим, а також наголошують на важливості саме показника ліпопротеїдів високої щільності в запобіганні розвитку серцево-судинних подій.

Дослідження впливу тамоксифену та тореміфену на ліпідний профіль жінок також проводилось у Фінляндії ще в 1994–1995 роках [24].

Для дослідження були відібрані 24 жінки в постменопаузі з раннім гормончутливим раком молочної залози, які не приймали гіполіпідемічних препаратів. Подвійним сліпим методом вони були рандомізовані на дві групи: одна приймала тамоксифен у дозі 40 мг/добу, інша — тореміфен у дозі 60 мг/добу.

Рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності і тригліцеридів вимірювались перед початком дослідження, через 2, 6 та 12 місяців. Додатково визначались рівні прекурсорів холестерину

(Δ^8 -холестенол, десмоesterol, латостерол), які відображають біосинтез холестерину.

Через 12 місяців в обох групах визначалось зниження загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності на 16 % у групі тамоксифену та 15 % у групі тореміфену без статистично значущих змін у рівнях ліпопротеїдів високої щільності та тригліцеридів.

Сироватковий рівень Δ^8 -холестенолу був підвищений, а рівень ланостеролу знижений в обох групах, що свідчить про зниження рівня холестерину шляхом інгібування тамоксифеном та тореміфеном перетворення Δ^8 -холестенолу на ланостерол (табл. 13).

Отже, вплив тамоксифену на обмін ліпідів був розглянутий у 7 дослідженнях, тореміфену — у 6, летрозолу — у 5, анастрозолу — у 4 та в 4 публікаціях оцінений вплив екземестану.

За даними цих досліджень, тамоксифен знижує рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Також тамоксифен вірогідно підвищує рівень тригліцеридів та суттєво не впливає на рівень ліпопротеїдів високої щільності.

Вплив тореміфену на рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності аналогічний впливу тамоксифену. Тореміфен вірогідно підвищує рівень ліпопротеїдів високої щільності. За наявних даних його вплив на тригліцериди сироватки достовірно оцінити важко.

Летрозол підвищує рівень ліпопротеїдів низької щільності. Суттєво не впливає на рівень тригліцеридів. Його вплив на загальний холестерин різні дослідження оцінюють як нейтральний чи дещо негативний. Дані щодо впливу на ліпопротеїди високої щільності є суперечливими.

Анастрозол має переважно нейтральний вплив на рівні загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Вплив на ліпопротеїди високої щільності та рівень тригліцеридів сироватки вірогідно оцінити не вдалося.

Маємо суперечливі дані щодо впливу екземестану на рівень загального холестерину: за результатами од-

Таблиця 12. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження M. Kusama, H. Kaise, S. Nakayama et al. (2004)

Показники ліпідного обміну	Тореміфен	Тамоксифен
TC	↓	↓
LDL-C	↓	↓
HDL-C	↑	↓
TG	↓	↑

Таблиця 13. Вплив засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними дослідження H. Gylling, S. Pyrhönen, E. Mäntylä, H. Mäenpää, L. Kangas (1995)

Показники ліпідного обміну	Тореміфен	Тамоксифен
TC	↓	↓
LDL-C	↓	↓
HDL-C	=	=
TG	=	=

них досліджень цей вплив є позитивним, за результатами інших — нейтральним. Екземестан вірогідно не впливає на рівень ЛПНП та знижує рівні ЛПВП і тригліцеридів сироватки.

Результати цих досліджень можна ще раз наочно оцінити в табл. 14.

Таким чином, дані щодо впливу засобів ендокринної терапії на ліпідний профіль є суперечливими. Але деякі аспекти цього впливу послідовно підтвердились у різних дослідженнях і не суперечать один одному.

Селективні модулятори естрогенових рецепторів знижують рівень загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Жодне дослідження не суперечить даній тезі.

Імовірно, що тамоксифен підвищує рівень тригліцеридів. Також імовірно, що з перерахованих інгібіторів ароматази летрозол має найбільш негативний вплив на ліпідний профіль сироватки, тоді як вплив екземестану й анастрозолу можна оцінити скоріше як нейтральний.

Обговорення

З усіх 13 наведених досліджень були виключені пацієнтки із симптомною серцево-судинною патологією. Жінки, у яких розвинулась клінічно значуща гіперліпідемія, що потребувала призначення терапії інгібіторами HMG-CoA редуктази (статинами), були виключені з дослідження та/або не враховувались при статистичних розрахунках. Через це оцінити вплив ендокринотерапії на ліпідний профіль жінок, які і є цільовою групою для пильного контролю за даними показниками в межах цього обзору, неможливо.

Також важливо відмітити, що дослідження щодо позитивного впливу тореміфену на ліпідний профіль сироватки проводились у Фінляндії, де цей препарат і був розроблений, та Японії (5 досліджень із 6). Ці до-

слідження показали, що тореміфен має еквівалентний тамоксифену вплив на загальний холестерин та ЛПНЩ, не підвищує рівень тригліцеридів та, найімовірніше, підвищує рівень ЛПВЩ. Проте екстраполювати дані японської популяції на українські реалії треба з обережністю.

Нещодавні епідеміологічні дослідження показали, що для населення Японії характерні вищі, ніж у європейців та американців, рівні загального холестерину та ЛПВЩ, проте нижчі рівні ЛПНЩ. При цьому поширеність ішемічної хвороби серця та кальцинозу коронарних судин в Японії залишається досить низькою [40].

Важливим пунктом в обговоренні є також те, що вважати за покращання ліпідного профілю. Автори публікацій залишали за собою право вирішувати, які з показників ліпідного обміну є найбільш важливими стосовно впливу на розвиток атеросклерозу та серцево-судинної захворюваності. Частково це можна пояснити тим, що деякі публікації виходили до того, як у світі встановилась чітка думка щодо прогностичного значення показників ліпідного профілю.

Останні рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу [6] із лікування дисліпідемій виділяють рівень загального холестерину та ЛПНЩ як найбільш атерогенні фактори. Рівень ЛПВЩ та тригліцеридів сироватки не використовуються як прогностичні фактори для оцінки серцево-судинного ризику.

Висновки

1. Селективні модулятори естрогенових рецепторів позитивно впливають на ліпідний профіль шляхом зниження рівнів загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності та можуть бути препаратами вибору для пацієнток у постменопаузі з гіперліпідемією (окрім пацієнток з ізольованою тригліцеридемією).

Таблиця 14. Порівняння впливу засобів ЕТ на показники ліпідного обміну, за даними розглянутих досліджень

Показники ліпідного обміну	Тамоксифен	Тореміфен	Летрозол	Анастрозол	Екземестан
TC	↓ у 7 дослідженнях (100 %)	↓ у 6 дослідженнях (100 %)	↑ у 3 дослідженнях (60 %) = у 2 дослідженнях (40 %)	= у 4 дослідженнях (100 %)	= у 2 дослідженнях (50 %) ↓ у 2 дослідженнях (50 %)
LDL-C	↓ у 7 дослідженнях (100 %)	↓ у 6 дослідженнях (100 %)	↑ у 4 дослідженнях (80 %) = в 1 дослідженні (20 %)	= у 3 дослідженнях (75 %) ↓ в 1 дослідженні (15 %)	↑ в 1 дослідженні (15 %) = у 3 дослідженнях (75 %)
HDL-C	= у 6 дослідженнях (86 %) ↓ в 1 дослідженні (14 %)	↑ у 5 дослідженнях (83 %) = в 1 дослідженні (17 %)	↑ у 2 дослідженнях (40 %) = у 2 дослідженнях (40 %) ↓ в 1 дослідженні (20 %)	↑ у 2 дослідженнях (50 %) = у 2 дослідженнях (50 %)	= в 1 дослідженні (15 %) ↓ у 3 дослідженнях (75 %)
TG	↑ у 5 дослідженнях (72 %) = у 2 дослідженнях (21 %)	= у 3 дослідженнях (50 %) ↓ у 3 дослідженнях (50 %)	= у 4 дослідженнях (80 %) ↓ в 1 дослідженні (20 %)	= у 2 дослідженнях (50 %) ↓ у 2 дослідженнях (50 %)	= в 1 дослідженні (15 %) ↓ у 3 дослідженнях (75 %)

2. Тореміфен, імовірно, має перевагу над тамоксифеном щодо впливу на рівні ліпопротеїдів високої щільності та тригліцеридів сироватки, але ця перевага може бути популяційно лімітованою (екстраполювати дані японських досліджень на європеїдну популяцію необхідно з обережністю).

3. Використання інгібіторів ароматази повинно супроводжуватись більш пильним контролем показників ліпідного обміну і може потребувати додаткового призначення препаратів для корекції дисліпідемії (стати-ни, фібрати, секвестранти жовчних кислот, езетиміб тощо).

4. Необхідне додаткове вивчення впливу ендокри-нотерапії раку молочної залози на ліпідний профіль та клінічної значущості цього впливу.

5. Значення ендокринотерапії раку молочної залози стосовно захворюваності та смертності від серцево-су-динних захворювань не встановлено.

6. Необхідне дослідження результатів ендокриноте-рапії раку молочної залози в поєднанні з холестеринз-нижуючими препаратами.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавле-ності при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018. 68. P. 394-424.
2. Bulletin of national cancer registry of Ukraine № 21, Kyiv, 2020.
3. Chapman J.A., Meng D., Shepherd L. et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 2008. 100(4). P. 252-260.
4. Fietz T., Tesch H., Rauh J. et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer — results from the prospective German TMK cohort study. *Breast.* 2017. 34. P. 122-130.
5. NCCN guidelines for breast cancer version 4.2020 — May 8, 2020.
6. Baigent C., Mach F., Catapano A.L. et al. ESC/EAS Guide- lines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to re- duce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* Aug. 31, 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more inten- sive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010. 376. 16701681.
8. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015. 385. 13971405.
9. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. et al. The effects of lowering LDL cho- lesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012. 380. 581590.
10. Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L. et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012. 307. 24992506.
11. Prospective Studies Collaboration. Lewington S., Whit- lock G., Clarke R. et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007. 370. 18291839.
12. Holmes M.V., Asselbergs F.W., Palmer T.M. et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2015. 36. 539550.
13. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Stene M.C. et al. As- sociation of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high- density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA.* 2008. 299. 25242532.
14. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M. et al. Effects of dalce- trapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012. 367. 20892099.
15. Nelson E.R., Wardell S.E., Jasper J.S. et al. 27-Hydroxy- cholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysi- ology. *Science.* 2013. 342(6162). P. 1094-1098. doi: 10.1126/sci- ence.1241908.
16. Simigdala N., Gao Q., Pancholi S. et al. Cholesterol biosyn- thesis pathway as a novel mechanism of resistance to estrogen depriva- tion in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016. 18(1). 58. Published 2016, Jun 1. doi: 10.1186/s13058-016- 0713-5.
17. Baek A.E., Yu Y.A., He S. et al. The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol facilitates breast cancer metastasis through its actions on immune cells. *Nat. Commun.* 2017. 8(1). 864. Published 2017, Oct 11. doi: 10.1038/s41467-017-00910-z.
18. Cyster J., Dang E., Reboldi A. et al. 25-Hydroxycholeste- rols in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2014. 14. P. 731-743. <https://doi.org/10.1038/nri3755>.
19. Raza, Uzma et al. Hyperlipidemia and hyper glycaemia in Breast Cancer Patients is related to disease stage. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2018. Vol. 34. 1. P. 209-214. doi:10.12669/pjms.341.14841
20. Bahl M. et al. Serum lipids and outcome of early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. 94. P. 135-144. doi: 10.1007/s10549-005-6654-9.
21. Borgquist S., Giobbie-Hurder A., Ahern T.P. et al. Choles- terol, Cholesterol-Lowering Medication Use, and Breast Cancer Out- come in the BIG 1-98 Study. *J. Clin. Oncol.* 2017. 35(11). P. 1179- 1188. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3116.
22. Wake R., Yoshiyama M. Gender differences in ischemic heart disease. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2009 Nov. 4(3). P. 234-240.
23. Iorga A., Cunningham C.M., Moazeni S., Ruffenach G., Umar S., Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen re- ceptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol. Sex Differ.* 2017. 8(1). P. 33. Published 2017, Oct 24. doi: 10.1186/s13293-017-0152-8.
24. Gylling H., Pyrhönen S., Mäntylä E., Mäenpää H., Kan- gas L., Miettinen T.A. Tamoxifen and toremifene lower serum cho- lesterol by inhibition of delta 8-cholesterol conversion to lathosterol in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995. 13(12). P. 2900- 2905. doi: 10.1200/JCO.1995.13.12.2900.
25. Wasan K.M., Ramaswamy M., Haley J., Dunn B.P. Admi- nistration of long-term tamoxifen therapy modifies the plasma lipo-

protein-lipid concentration and lipid transfer protein I activity in postmenopausal women with breast cancer. *J. Pharm. Sci.* 1997. 86(7). P. 876-879. doi: 10.1021/js970097w.

26. Berglund A., Wigertz A., Adolfsson J. et al. Impact of comorbidity on management and mortality in women diagnosed with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. 135. P. 281-289.

27. Ariazi E.A., Leit o A., Oprea T.I. et al. Exemestane's 17-hydroxylated metabolite exerts biological effects as an androgen. *Mol. Cancer Ther.* 2007. 6(11). P. 2817-2827. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0312.

28. Hozumi Y., Suemasu K., Takei et al. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Study BC 04, the TEAM Japan sub-study. *Annals of Oncology.* 2011. 22(8). P. 1777-1782. doi: 10.1093/annonc/mdq707.

29. Markopoulos C., Polychronis A., Zobolas V. et al. The Effect of Exemestane on the Lipidemic Profile of Postmenopausal Early Breast Cancer Patients: Preliminary Results of the TEAM Greek Sub-study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. 93. P. 61-66. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-3783-0>.

30. Bell L.N., Nguyen A.T., Li L. et al. Comparison of changes in the lipid profile of postmenopausal women with early stage breast cancer treated with exemestane or letrozole. *J. Clin. Pharmacol.* 2012. 52(12). P. 1852-1860. doi: 10.1177/0091270011424153.

31. Tian W., Wu M., Deng Y. Comparison of Changes in the Lipid Profiles of Eastern Chinese Postmenopausal Women With Early-Stage Breast Cancer Treated With Different Aromatase Inhibitors: A Retrospective Study. *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.* 2018. 7(8). P. 837-843. doi: 10.1002/cpdd.420.

32. Wasan K.M., Goss P.E., Pritchard P.H. et al. Lipid concentrations in postmenopausal women on letrozole after 5 years of tamoxifen: an NCIC CTG MA.17 sub-study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. 136. P. 769-776. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2294-z>.

33. Elisaf M.S., Bairaktari E.T., Nicolaidis C. et al. Effect of letrozole on the lipid profile in postmenopausal women with breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2001. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00155-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00155-1).

34. Shien T., Doihara H., Sato N. et al. Serum lipid and bone metabolism effects of Toremifene vs. Letrozole as adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer patients: results of a multicenter open randomized study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2018. 81. P. 269-275. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3491-6>.

35. Anan K., Mitsuyama S., Yanagita Y. et al. Effects of toremifene and anastrozole on serum lipids and bone metabolism in postmenopausal females with estrogen receptor-positive breast cancer: the results of a 2-year multicenter open randomized study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. 128. P. 775-781. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1608-x>.

36. Shojiro Sawada, Kazuhiko Sato, Masatoshi Kusuha et al. Effect of anastrozole and tamoxifen on lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with early breast cancer. *Acta Oncologica.* 2005. 44. 2. P. 134-141. doi: 10.1080/02841860510007585.

37. Kusama M., Miyauchi K., Aoyama H. et al. Effects of toremifene (TOR) and tamoxifen (TAM) on serum lipids. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004. 88. P. 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-4384-z>.

38. Takeshi Tominaga, Izo Kimijima, Morihiko Kimura et al. Effects of Toremifene and Tamoxifen on Lipid Profiles in Post-menopausal Patients with Early Breast Cancer: Interim Results from a Japanese Phase III Trial. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* July 2010. Vol. 40. Is. 7. P. 627-633. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq021>.

39. Kusama M., Kaise H., Nakayama S. et al. Crossover trial for lipid abnormality in postmenopausal breast cancer patients during selective estrogen receptor modulators (SERMs) administrations. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004. 88. P. 9-16. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-5449-8>.

40. Iwao N., Iwao S., Muller D.C. et al. Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. *Int. J. Obes.* 2005. 29. P. 228-235.

41. Zotov O.S., Hryvkova L.V., Zaiveleva Y.I. et al. Endocrine therapy for breast cancer: doctor's manual. Ed. by O.S. Zotov. 2 ed. Kiev: Publiher A.Y. Zaslavskiy, 2018.

Отримано/Received 14.05.2020

Рецензовано/Revised 29.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 05.06.2020 ■

Брайцара М.В.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Влияние эндокринотерапии рака молочной железы на липидный профиль сыворотки крови женщин в постменопаузе

Резюме. Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в мире среди всех злокачественных новообразований у женщин. Удельный вес гормончувствительного РМЖ в структуре заболеваемости составляет более 60 %. Аджьювантная эндокринотерапия является неотъемлемой частью послеоперационного лечения больных гормончувствительным раком молочной железы. Современные публикации свидетельствуют, что эндокринотерапия РМЖ имеет определенное влияние на уровень липидов сыворотки крови. Однако количество исследований, которые фокусируются исключительно на этой проблеме, является незначительным, а вопрос о характере влияния различных препаратов для эндокринотерапии РМЖ на липидный профиль сыворотки крови остается спорным. Значительную часть пациентов с гормончувствительным раком молочной железы составляют женщины в естественной или искусственной постменопаузе. В возрастной группе пациенток 60 лет и старше заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре

смертности. Благодаря современным подходам к лечению РМЖ общая выживаемость значительно увеличилась, и приобрел актуальность комплексный подход к лечению пациенток с учетом возрастной сопутствующей патологии, не менее важной с точки зрения продолжительности и качества жизни. В данной статье рассмотрено влияние наиболее распространенных средств эндокринотерапии на липидный профиль сыворотки крови, что является чрезвычайно актуальным для профилактики заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий у женщин в постменопаузе. **Материалы и методы.** Данная статья основана на результатах 13 клинических исследований, полученных в поисковом ресурсе PubMed по ключевым словам: «гормончувствительный рак молочной железы», «дислипидемия», «липидный профиль сыворотки», «адьювантная эндокринотерапия рака молочной железы», «селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов» (SERM), «ингибиторы ароматазы»; клинических рекомендациях NCCN; клинических рекомендациях

Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) по лечению дислипидемий.

Результаты. SERM оказывают положительное влияние на липидный профиль сыворотки крови с некоторыми отличиями торемифена от тамоксифена (не вызывает повышения уровня триглицеридов). Ингибиторы ароматазы, по данным исследований, оказывают скорее нейтральное влияние; среди распространенных ингибиторов ароматазы летрозол оказывает наиболее выраженное негативное влияние на липидный профиль женщин в постменопаузе с гормончувствительным РМЖ. **Выводы.** Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов могут быть препаратами выбора для пациентов с высоким риском дислипидемии, кроме пациентов с изолированной гипертриглицеридемией. Использование ингибито-

ров ароматазы должно сопровождаться более пристальным контролем показателей липидного обмена и может потребовать дополнительного назначения гиполипидемических препаратов (статины, фибраты, секвестранты желчных кислот и т.п.). Проблема требует дальнейшего исследования с учетом внимания, уделяемого коррекции дислипидемии как средства профилактики развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые являются ведущей причиной смерти в исследуемой возрастной категории.

Ключевые слова: гормончувствительный рак молочной железы; дислипидемия; липидный профиль сыворотки; адъювантная эндокринотерапия рака молочной железы; селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; ингибиторы ароматазы

M.V. Braitsara

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The effect of endocrine therapy for breast cancer on blood lipids in postmenopausal women

Abstract. Background. Breast cancer ranks first in the world among all malignant neoplasms in women. The proportion of hormone-sensitive breast cancer in the morbidity structure is more than 60 %. Adjuvant endocrine therapy is an integral part of postoperative treatment of patients with hormone-sensitive breast cancer. Recent publications suggest that breast cancer endocrine therapy has some effect on serum lipid levels. However, the number of studies focusing exclusively on this problem is insignificant, and the question about the nature of the effect of various drugs for breast cancer endocrine therapy on the lipid profile remains controversial. A significant proportion of patients with hormone-sensitive breast cancer are women with natural or artificial postmenopause. In the group of patients aged 60 years and older, diseases of the cardiovascular system rank first in the structure of mortality. Thanks to modern approaches to the treatment of breast cancer, the overall survival has increased significantly, and a comprehensive approach to the treatment of patients with age-related comorbidities, no less important in terms of duration and quality of life, has become relevant. This article discusses the effect of the most common endocrine therapies on the lipid profile, which is extremely relevant for the prevention of morbidity and mortality from cardiovascular events in postmenopausal women.

Materials and methods. This article is based on the results of 13 clinical studies obtained in the search resource PubMed on the keywords: “hormone-sensitive breast cancer”, “dyslipidemia”,

“serum lipid profile”, “adjuvant endocrine therapy for breast cancer”, “selective estrogen receptor modulators”, “aromatase inhibitors”; NCCN clinical guidelines; clinical guidelines of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society for the treatment of dyslipidemia. **Results.** Selective estrogen receptor modulators have a positive effect on the lipid profile with some differences between toremifene and tamoxifen (does not cause an increase in triglycerides). Aromatase inhibitors, according to the studies, have a rather neutral effect; among common aromatase inhibitors, letrozole has the most pronounced negative effect on the lipid profile of postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer. **Conclusions.** Selective estrogen receptor modulators may be the drugs of choice for patients at high risk of dyslipidemia, other than women with isolated hypertriglyceridemia. The use of aromatase inhibitors should be accompanied by a closer monitoring of lipid metabolism and may require additional prescription of lipid-lowering drugs (statins, fibrates, bile acid sequestrants, etc.). The problem needs further study, taking into account the attention paid to the correction of dyslipidemia as a mean for preventing the development of diseases of the cardiovascular system, which are the leading cause of death in the studied age group.

Keywords: hormone-sensitive breast cancer; dyslipidemia; serum lipid profile; adjuvant endocrine therapy for breast cancer; selective estrogen receptor modulators; aromatase inhibitors

Лігостаєва В.В., Зотов О.С., Брайцара М.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Пролактин, його фізіологічна функція і роль у канцерогенезі молочної залози (огляд літератури)

Резюме. Рак молочної залози відносять до найбільш поширених серед жінок онкологічних захворювань, він вражає щорічно 2,1 млн осіб і є найчастішою причиною смерті від раку серед жіночого населення. Відомо, що пролактин є не тільки гормоном, що бере участь у розвитку молочної залози й лактації, але й цитокіном, що відіграє важливу роль в етіології раку молочної залози. Огляд літератури містить дані про фізіологічну роль пролактину, механізми його синтезу та регуляції, патогенезу, клініки гіперпролактинемічних станів. Висвітлено дані актуальних епідеміологічних досліджень щодо ролі пролактину в канцерогенезі молочної залози, зокрема при різних молекулярних типах раку молочної залози. Проаналізовано огляди літератури, оригінальні статті, дані доклінічних і клінічних досліджень, метааналізи з використанням пошукових баз даних Pubmed, Medline, Medscape.

Ключові слова: рак молочної залози; пролактин; пролактинові рецептори; гіперпролактинемія; огляд

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) залишається лідером у структурі онкологічної захворюваності й смертності жіночого населення від злоякісних новоутворень, вражаючи 2,1 мільйона жінок щорічно. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO), у 2018 році від РМЗ померло 627 000 жінок — це приблизно 15 % всіх випадків смерті від раку серед жінок. Хоча рівень захворюваності вищий у більш розвинених країнах, він збільшується майже в усіх регіонах світу.

За даними канцер-реєстру України за 2018 рік, серед 10 нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі захворюваності й смертності серед жіночого населення перше місце посідає РМЗ — 20,6 % серед захворілих і 20,5 % — серед померлих від злоякісних новоутворень [1].

Незважаючи на успіхи протипухлинної терапії, появу таргетної та імунотерапії, РМЗ залишається актуальною медичною і соціальною проблемою. Одним із шляхів підвищення ефективності лікування є пошук мішеней для ефективних протипухлинних впливів. Значний інтерес становить пролактин (Прл) як фактор виникнення, прогресування й можливої таргетної терапії РМЗ. Уже мали місце декілька сплесків інтересу

вчених до вивчення цієї ролі Прл, останній спостерігається в наш час.

Пролактин у 70-ті роки ХХ століття атрибутований як гормон, що відіграє суттєву роль у патогенезі й прогресуванні РМЗ у гризунів. Однак клінічні дослідження, проведені у 80-х роках у когорті пацієнток із РМЗ, довели неефективність протипухлинного застосування пролактин-інгібуючих засобів. Ці дані переконали багатьох онкологів переглянути потенційну роль Прл при неопластичному процесі в молочній залозі (МЗ), особливо як агента авто- і паракринних впливів. Упродовж останнього десятиріччя наукова періодика збагатилась новими роботами, короткі відомості з яких ми висвітлюємо в цьому огляді [15].

Були відібрані публікації (огляди, оригінальні статті, дані доклінічних і клінічних досліджень, метааналізи), отримані при використанні пошукових баз даних Pubmed, Medline, Medscape за ключовими словами breast cancer, prolactin, prolactin receptor, hyperprolactinemia, review. Публікації охоплювали 1970–2020 роки.

Уперше пролактин був відкритий як «лактогенна субстанція», присутня в гіпофізі корів, у 1928 році. Як окрема молекула людський Прл був виділений А. Францем і Д. Кляйнбергом тільки в 1970 році [2].

Фізіологія пролактину

Пролактин є одним із гіпофізарних гормонів і має властивості молекулярного поліморфізму. Це один із найбільш філогенетично давніх гормонів, який секретує аденогіпофіз. Він виконує близько 100 різних функцій у різних тварин (рептилій, амфібій, птахів, ссавців) [2].

Він є поліпептидним гормоном, що складається з 199 амінокислот і має молекулярну масу 23,5 кДа; послідовність амінокислот подібна до такої в соматотропного гормону. Синтез і секреція Прл відбуваються переважно в лактотрофах аденогіпофізу; їх кількість коливається від 10 до 30 % усього клітинного пулу останнього. Встановлені численні локуси позагіпофізарного синтезу Прл: тимус, лімфовузли, потові залози, молочна залоза, ендометрій, сечівник, печінка, трофобласт [3, 5] (табл. 1).

Відомі 4 ізоформи циркулюючого Прл [4]:

1. Низькомолекулярний Прл (16 кДа) бере участь у процесах росту й розвитку молочних залоз, ангиогенезу та відіграє незначну роль у регуляції репродуктивної функції.

2. «Малий» Прл (23 кДа) — форма гормону з високою рецепторною здатністю й біологічною активністю, його роль — регуляція репродуктивних процесів і лактація.

3. Глікозильована форма (G-пролактин) (25 кДа) характеризується найбільшою біологічною активністю, є основною складовою фракцією Прл при аденомах гіпофіза.

4. «Великий» (big) (молекулярна маса 50 кДа) — вплив на організм людини чітко не визначений.

5. Макропролактин («дуже великий», big-big) — з молекулярною масою 150 кДа.

Біологічні ефекти Прл пов'язують з активністю саме мономерних низькомолекулярних ізоформ (16, 23, 25 кДа), вони мають високу афінність. «Великий» і макропролактин мають більш низьку біологічну активність і більш низьку спорідненість до рецепторів. При цьому імуногенність різних форм Прл однакова.

Слід зауважити, що рутинні радіоімунологічні методи визначають загальну концентрацію всіх фракцій Прл. Відсутність клінічних проявів при гіперпролактинемії при високих показниках сироваткового Прл може бути обумовлена значним превалюванням саме високомолекулярних ізоформ Прл, що мають низьку спорідненість до рецепторів, а отже, низьку біоактивність [5]. У подібних клінічних випадках є необхідність у визначенні окремих фракцій Прл.

Синтез і секреція

Фізіологічна секреція Прл має імпульсний характер протягом доби. Виявлені чіткі зміни секреції протягом дня, що не відповідають циркадному ритму: постійне підвищення Прл відмічається під час сну незалежно від часу доби. Підвищення рівня Прл відмічається через 60–90 хвилин після засипання. Стадія сну не впливає на його концентрацію. Максимум секреції спостерігається між 5–7-ю годинами ранку. Концентрація знижується з 10–11-ї години ранку й опівдні досягає мінімуму. Період напіврозпаду в крові становить 20–30 хв [11, 34].

Синтез Прл перебуває під безпосереднім контролем гіпоталамуса, проте контроль гіпоталамо-пролактинової осі відрізняється від інших гіпофізарних регуляторних систем. До таких особливостей можна віднести наступні:

Таблиця 1. Джерела позагіпофізарної секреції пролактину [3, 5]

Тканина	Тип клітин, біологічні рідини
Головний мозок	Нейрон
Тимус	Тимоцит
Лімфовузли	Епітелій
Потові залози	Епітелій
Молочна залоза	Епітелій
Сечівник	Лімфоцит
Шкіра	Фібробласт
Міометрій	Міоцит
Ендометрій	Епітелій
Децидуальна оболонка	Строма
Кістковий мозок	Клітина — попередник лімфопоезу
Око	Фоторецептори сітківки
Печінка	Ретикуло-ендотеліальна система
Кишечник	Епітелій слизової оболонки
Плід	Хоріоїдна й децидуальна оболонки, амніотична рідина
Нирки	Епітелій проксимальних каналців
Надниркові залози	Епітелій

1. Синтез Прл регулюється не за системою класичного зворотного зв'язку, притаманного більшості інших гормонів, а особливим зворотним зв'язком — за типом «короткої петлі».

2. Гіпоталамічна система регуляції Прл не стимулює, а інгібуюча.

3. Регуляторною молекулою є не пептидний гормон гіпоталамуса, а катехоламінергічний нейротрансмітер — дофамін.

4. Як указано вище, підвищена концентрація Прл стимулює секрецію дофаміну. На сьогодні залишається до кінця незрозумілим, як макромолекула Прл проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) у nucleus arcuata й eminentia mediana гіпоталамуса. Існують думки, що вказані анатомічні структури можуть мати недосконалий ГЕБ.

5. Прл — єдиний гормон передньої частки гіпоталамуса, що не має ендокринного органа-мішені. Це молекула з широким спектром фізіологічних ефектів.

Стимулятори й інгібітори

Дофамін гальмує виділення Прл, а тиреотропін-рилізінг-гормон є гормоном-стимулятором. Менша інгібіторна дія притаманна адреналіну, норадреналіну, соматостатину, простагландинам. До ендогенних стимуляторів секреції належать мелатонін, серотонін, гамма-аміномасляна кислота, ендорфіни й енкефаліни [5, 6]. Синтез і секрецію також стимулюють ендогенні й екзогенні естрогени.

До фізіологічних станів, що призводять до підвищення рівня пролактину, належить вагітність, стимуляція сосків, грудне вигодовування, статевий акт, сон, стрес, загальна анестезія і хірургічні втручання. Можливе підвищення рівня Прл при низці патологічних станів, таких як ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, синдром «пустого» турецького сідла, метастатичне ураження головного мозку, гіпотиреоз і гіпертиреоз, синдром Аддісона, цироз печінки й хронічна ниркова недостатність.

До фармакологічних препаратів, що найчастіше призводять до гіперпролактинемії, належать опіати й антагоністи опіатів, антагоністи кальцію, комбіновані оральні контрацептиви, нейролептики й антидепресанти, антагоністи дофаміну [3, 5].

«Коротка петля»

Головним пролактин-інгібуючим фактором є дофамін, який синтезується в аркуатному ядрі гіпоталамуса, по тубероінфундибулярному дофамінергічному тракту транспортується до eminentia mediana гіпоталамуса, далі надходить у портальну судинну систему аденогіпофіза й прямує до лактотрофів, інгібуючи їх проліферацію, синтез і секрецію Прл. Секреція регулюється за принципом «короткої петлі», тобто рівень гіпофізарного Прл регулює секрецію дофаміну в гіпоталамусі (рис. 1).

Секреція і регуляція при вагітності й лактації

З 20-го тижня вагітності рівень Прл значно підвищується (до 200–320 нг/мл). Під час вагітності лактація відсутня, незважаючи на високий вміст Прл, через високу концентрацію естрогенів і прогестерону. Пусковим механізмом лактації є падіння концентрації прогестерону після народження плаценти. До 4–6-го тижня післяпологового періоду рівень Прл знижується до 20 нг/мл.

Подразнення механорецепторів сосків при прикладанні до грудей дитини передається через спинний

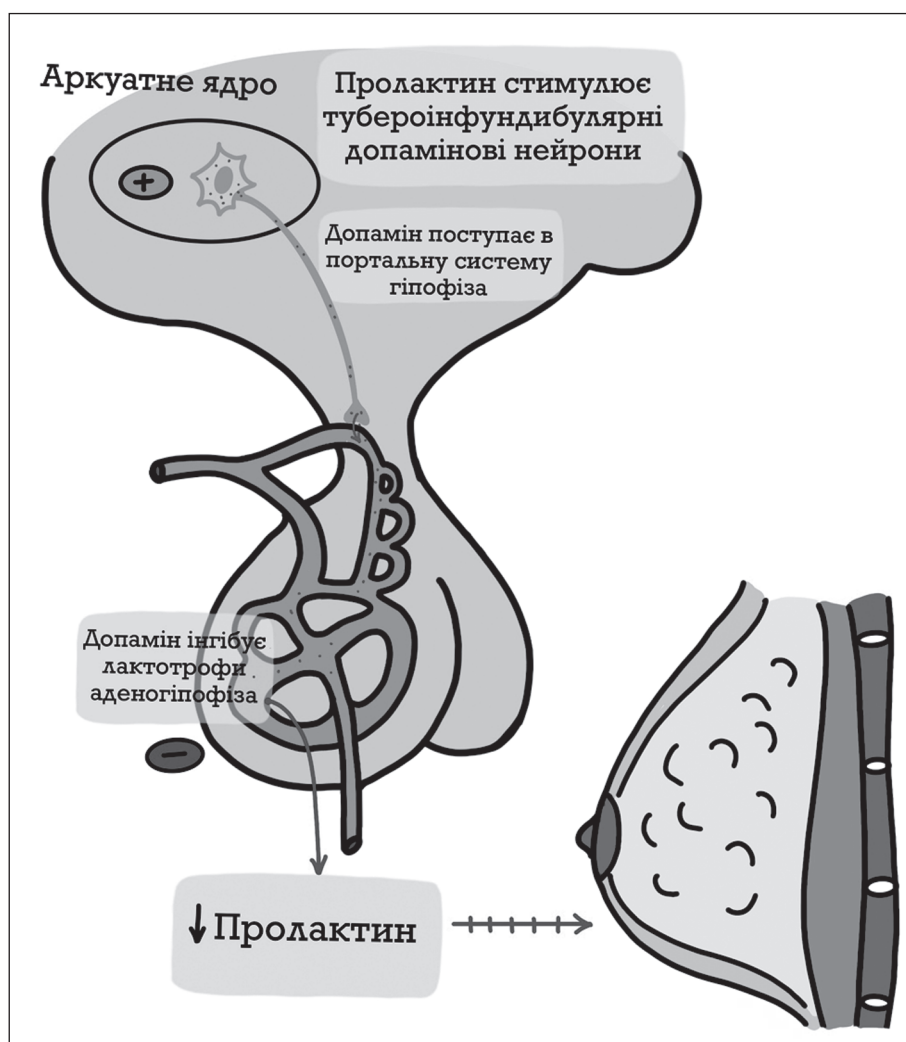


Рисунок 1. Нейроендокринна регуляція секреції Прл за типом «короткої петлі»

мозок по аферентним нейронам у гіпоталамус, який гальмує виділення дофаміну, що сприяє збільшенню концентрації Прл у крові. Пролактин стимулює розвиток секреторного апарату молочної залози в період вагітності. Вазопресин і окситоцин, що синтезуються в паравентрикулярному й супраоптичному ядрах гіпоталамуса, підвищують рівень Прл в сироватці крові. Відомо, що Прл бере участь у поведінкових реакціях, загострює материнський інстинкт. Зовнішні стимули, такі як крик дитини, через вплив на кору головного мозку стимулюють синтез Прл (рис. 2) [34].

Значення в клініці гіперпролактинемічних станів

У загальній популяції гіперпролактинемія зустрічається менше ніж в 1 % населення. Вираженість варіює від асимптомного лабораторного феномену до станів, що вимагають хірургічного лікування (макропролактинома). У 25–40 % усіх випадків вона є причиною жіночого безпліддя. Гіперпролактинемія зустрічається в 10 % жінок з аменореєю, у 20–30 % — із галактореєю і в 70 % пацієнток, які мають ці два симптоми [31, 32].

Незалежно від причини гіперпролактинемії надлишкова секреція Прл призводить до порушення виділення лютеїнового і фолікулостимулюючого гормонів, і як наслідок, до гіпогонадізму й безпліддя. З боку репродуктивної системи в жінок спостерігається галакторея, порушення менструального циклу (аменорея, олігоопсменорея, ановуляторні цикли, недостатність лютеїнової фази), безпліддя, зниження лібідо. У чоловіків проявами гіперпролактинемії можуть бути зниження чи відсутність лібідо й потенції, безпліддя внаслідок олігоспермії, гінекомастія. Пацієнти з макропролактиномами мають симптоми, пов'язані з наявністю об'ємного утворення: головний біль, підвищення внутрішньочерепного тиску, звуження полів зору [33].

Внутрішньоклітинний сигнальний каскад реалізації ефекту пролактину

JAK/STAT — один із найважливіших сигналів передачі Прл, крім того, це ланцюг взаємодії між білками в клітині, що регулює процеси імунітету, поділу й апоптозу клітин, бере участь у канцерогенезі [8].

Зв'язування Прл з рецептором викликає фосфорилування цитоплазматичної тирозинкінази JAK 2 (Janus kinase). Це, у свою чергу,

призводить до фосфорилування білків — переносників сигналів і активаторів транскрипції STAT (Signal transducer and activator of transcription). Після фосфорилування білки сімейства STAT транслокуються в ядро клітини й активують експресію відповідних рецепторів (рис. 3) [9].

Пролактин у канцерогенезі молочної залози

Канцерогенез МЗ є багатоетапним послідовним процесом, що починається з гіперплазії епітелію з подальшим утворенням протокової і лобулярної карциноми *in situ* і наступним прогресуванням до інвазивного й метастатичного РМЗ [7].

Дослідження *in vitro* та *in vivo*

У дослідженні Е. Ginsburg та співавт. (2010) на тваринних моделях доведено, що три специфічні ізоформи Прл експресуються як у нормальних, так і в ракових клітинах і тканинах МЗ у кролів [12].

Пролактин є не тільки гормоном, але й цитокином. Експресія пролактину і його рецепторів у ракових клітинах

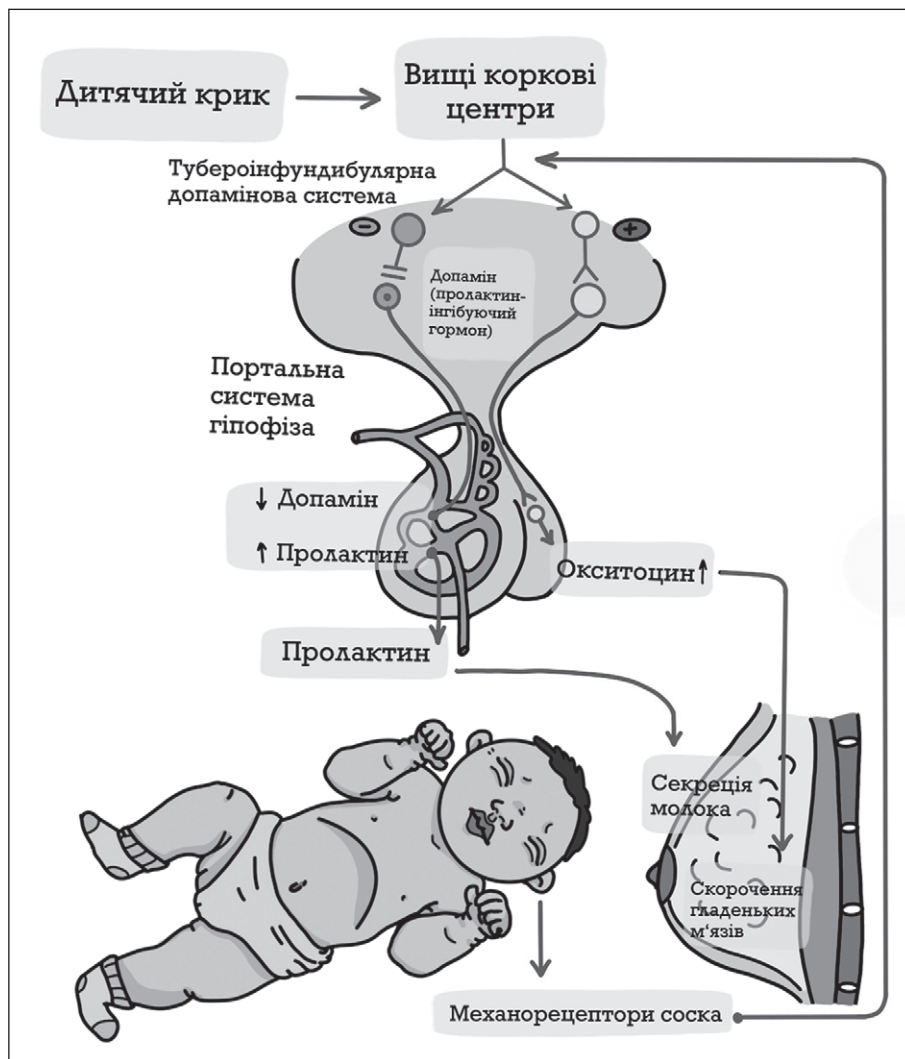


Рисунок 2. Адаптивні механізми регуляції секреції пролактину під час вагітності й лактації

підтверджує його дію як авто- і паракринного фактора росту [14].

Був виявлений факт підвищеної секреції Прл жировою тканиною. З урахуванням того, що жирова тканина становить більшу частину строми МЗ, вона є потенційно найбагатшим локальним джерелом Прл. У ній виробляється й депонується велика кількість цитокінів, зокрема і Прл, і гормонів, які діють місцево або віддалено. Ади-

поцити можуть бути джерелом відносно високої концентрації Прл у ділянці формування пухлини, забезпечуючи таким чином основні ланки канцерогенезу МЗ [35].

Пролактин регулює ремоделювання актину й підсилює рух клітин РМЗ, що стосується прогресування пухлини [13].

Численні дослідження вказують на роль Прл у підвищенні сприйнятливості до хімічних канцерогенів у

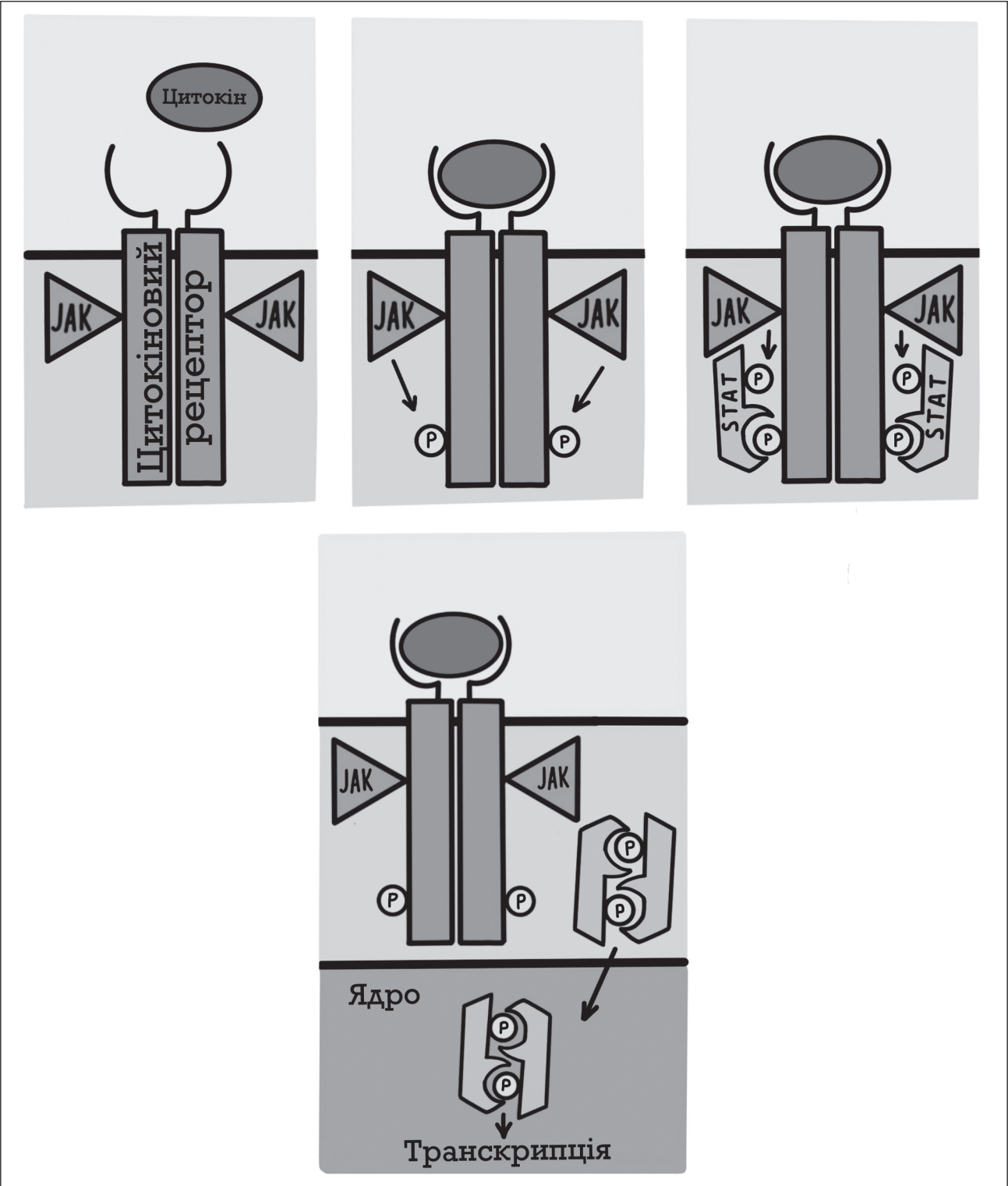


Рисунок 3. Внутрішньоклітинний сигнальний каскад реалізації ефекту пролактину

МЗ гризунів. Експресія Прл з підвищеною активацією пролактинових рецепторів достатня для індукції канцерогенезу МЗ у трансгенних мишей [15].

Дані дослідження [19] свідчать про те, що коекспресія прогестерону й Прл при РМЗ впливає на експресію генів за більш складним механізмом, ніж вважалося раніше, і, ймовірно, за допомогою регуляторів транскрипції. Передача Прл при РМЗ практично не залежить від STAT5A/B.

Відомо, що Прл здатний стимулювати ангиогенез. Механізм дії полягає як у безпосередній стимуляції проліферації клітин ендотелію, так і в активації вироблення різних проангіогенних факторів (фактор росту ендотелію судин, англ. VEGF), що є фундаментальним етапом росту й метастазування [10].

Епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) — це важливий процес, який впливає на пухлинну прогресію, метастазування й резистентність до протипухлинного лікування. При аналізі 102 зразків РМЗ I.Y. Naskim і співавт. (2019) оцінювали прогностичне значення коекспресії рецепторів Прл (супресора ЕМП), TGF β RI і TGF β RII (активаторів ЕМП) із різними клініко-морфологічними параметрами пухлини. З'ясовано, що тканина злоякісних пухлин мала значно нижчий рівень експресії цих рецепторів, ніж доброякісна й нормальна тканина МЗ. Вищі рівні експресії зазначених рецепторів спостерігались при менш агресивних РМЗ, зокрема при високому диференціюванні пухлини, люмінальних підтипах РМЗ і менш поширених стадіях захворювання. Крім того, результати свідчать, що експресія генних сигнатур PRLR/TGF RI/TGF RII більше корелює з високим диференціюванням пухлини і може бути визначена як більш сприятливий клінічний варіант серед люмінальних В і Her/2-неу-позитивних підтипів РМЗ. Знижена експресія цих показників є індикатором агресивності й поганого клінічного прогнозу [17].

Позитивна кореляція експресії Прл була пов'язана з більш високим диференціюванням пухлини, її меншим розміром і відсутністю віддалених метастазів, це продемонстровано в дослідженні [18]. Пацієнтки, хворі на РМЗ, з більш високими рівнями мРНК мали тривалу безрецидивну виживаність. На думку авторів, висока експресія Прл є фактором сприятливого прогнозу.

I.Y. Nachim та співавт. (2016) зафіксували протипухлинні ефекти Прл на Her/2-неу-позитивні й люмінальні В-клітини РМЗ. Дія Прл викликала вірогідну редукцію ALDH- (альдегіддегідрогеназа) позитивних стовлових пухлинних клітин і знижувала їх здатність до утворення клітинних мікросфер. На молекулярному рівні продемонстровано, що ALDH супресує ген-експресор синтезу молекул, що задіяні в регуляції поділу стовлових пухлинних клітин, їх ініціації, медикаментозної резистентності, і, нарешті, є маркером поганого прогнозу РМЗ у пацієток із підвищеною субпопуляцією стовлових ALDH-позитивних пухлинних клітин. Результати дослідження демонструють, що Прл перешкоджає росту пухлин HER/2-неу-позитивних ксенотрансплантатів і пригнічує експресію проліферативного маркера Ki-67 [29].

За допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХ) і мультигенного аналізу ця ж група дослідників виявила, що Прл-рецептори і рівні мРНК суттєво знижені при трипл-негативному РМЗ (ТНРМЗ). На підставі цих даних запропоновано виділити підгрупу пацієнтів із ТНРМЗ і експресією рецепторів Прл, у яких пухлини демонстрували епітеліальне люмінальне диференціювання. Важливим висновком є те, що експресія компонентів сигнального шляху (JAK/STAT) і їх генні сигнатури є предиктивними факторами вірогідно сприятливого прогнозу при ТНРМЗ. Відновлення/активація шляху JAK/STAT у клітинах ТНРМЗ, які належать до мезенхімальної підгрупи або TNBC-PRLR підгрупи, пригнічує канцерогенез. На думку авторів, це може забезпечити новітні підходи до персоналізованого лікування пацієнтів із ТНРМЗ [38].

T.S. Kalinina та співавт. (2020) відзначають, що при люмінальному А і В з гіперекспресією Her/2-неу Прл може діяти як стимулятор прогресування пухлини, а при люмінальному В без Her/2-неу-експресії і ТНРМЗ — відігравати роль інгібітору пухлини. Методом полімеразної ланцюгової реакції було виявлено високі рівні експресії Прл-рецепторів при люмінальних підтипах, особливо люмінальному А. При Her2/неу-позитивному ER-, PR-негативному РМЗ рівні мРНК Прл були знижені в тканині РМЗ порівняно з нормальною тканиною. При люмінальному В Her/2-неу-негативному РМЗ високі рівні Прл корелюють з меншими розмірами пухлини. При ТНРМЗ і люмінальному РМЗ експресія Прл корелювала з експресією андрогенових рецепторів. Експресія Прл-рецепторів мала вікову залежність: при люмінальному А була підвищена в осіб до 65 років, при люмінальному В Her/2-неу-негативному — знижена в пацієток, молодших за 40 років, і при ТНРМЗ — знижена в жінок, молодших за 50 років [28].

Дані *in vivo* переконливо підтверджують вирішальну роль Прл у стимуляції росту пухлин МЗ, проте він продемонстрував тільки слабку проліферативну дію на ракові клітини *in vitro* [20].

Дані літератури [21–23] свідчать, що пролактин-індукований білок, пов'язаний з РМЗ, експресується в більшості пухлин МЗ і відіграє важливу роль у біології цього захворювання. Важливість пролактин-індукованого білка в проліферації клітин була продемонстрована тим фактом, що він сприяє росту клітин раку молочної залози, стимуляції інвазії, а його експресія необхідна для проліферації клітинних ліній.

Більш висока експресія мРНК пролактин-індукованого протеїну (ППП) характеризувалася значно більш тривалою безрецидивною виживаністю (DFS, $p = 0,0093$), а також виживаністю без метастазування (MFS, $p = 0,0144$). Крім того, рівень експресії мРНК ППП значно вищий при люмінальному А, ніж в інших молекулярних підтипах. Більш висока експресія спостерігалася у випадках карцином МЗ G1, G2 порівняно з G3 ($p = 0,0027$ і $p = 0,0013$ відповідно) [24].

Доклінічні дослідження [25, 26] підтверджують внесок передачі сигналів рецептора Прл у канцерогенезі МЗ і простати, механізми прогресування. Передача

сигналів PRLR/STAT5 діє як проонкогенний шлях. Зокрема, він сприяє ампліфікації стійких до лікування стовбурових клітин/клітин-попередників простати, є предиктором раннього рецидиву раку й сприяє метастазуванню. Навпаки, сигнальний шлях PRLR/STAT5 при РМЗ прогнозує сприятливі клінічні результати.

Сигнальний каскад Прл з огляду на його важливість для патології обох захворювань став потенційною мі-

шенню для лікування. Проте гуманізоване антитіло (АТ) LFA102 у І фазі клінічного дослідження в пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози і РМЗ не виявило протипухлинної активності як монотерапія [27].

Невтішні результати цього дослідження стали поштовхом для розробки біспецифічного антитіла (PRLR-DbsAb), направленою як на антиген Прл-рецепторів, так і на поверхневі CD3 Т-клітини. У до-

Таблиця 2. Епідеміологічні дослідження

Дослідження	Методологія	Характеристика пацієнток	Висновки
1	2	3	4
Tworoger S. et al. (2007) [40]	Оцінка ефекту аеробних фізичних навантажень на концентрацію Прл протягом 12 місяців методом імунометричного аналізу. Пацієнток групували, враховуючи вік, ІМТ, фізичну активність, відсутність ЗГТ	87 пацієнток у постменопаузі, які виконують помірні фізичні вправи. 86 пацієнток (група контролю) без фізичних навантажень	Жінки, які виконували фізичні вправи, і контрольна група отримали статистичні подібні зміни в концентрації Прл порівняно з вихідним рівнем через 3 і 12 міс. Не виявлено зміни концентрації Прл через 3 місяці (p = 0,46) і 12 місяців (p = 0,029) у групі жінок з фізичними навантаженнями й контрольній. Рівень Прл знизився у жінок з помірною фізичною активністю, у групі контролю — збільшився. Концентрація Прл значно знизилась на 7 % (P = 0,01) і 11 % (P = 0,03) у жінок, які збільшили рівень фізичної активності, чий vO_2max збільшився з 5 до 15 % і > 15 % відповідно, коли в жінок з $vO_2 < 5$ % рівень Прл підвищився на 5 % (P = 0,96). P = 0,07 порівняно з контролем
Faupel-Badger J.M. et al. (2010) [41]	Зміна концентрації Прл у сироватці крові	776 жінок (230 в пременопаузі, 543 — у постменопаузі) з інвазивним РМЗ, контрольна — 773 жінки без РМЗ, порівнянні за віком і місцем проживання	Встановлений вірогідний зв'язок з відсутністю пологів у жінок у пременопаузі. Рівень Прл вищий у жінок, які не народжували (P = 0,05), ніж не в менопаузі. Рівень Прл був у сильному оберненому зв'язку зі збільшеним ІМТ (P = 0,0008) і в прямому — з поточною/нещодавною ЗГТ (P = 0,0006). Встановлений сильний корелятивний зв'язок, висока статистична значущість. Більш високий рівень Прл при часточковому РМЗ, ніж при протоковому, у жінок у постменопаузі (P = 0,02). Рівні Прл не залежали від розміру пухлини, стану лімфатичних вузлів, рецепторного статусу (ER, PR, HER-2neu) і диференціації пухлини
Hachim I. et al. (2016) [42]	Визначення рівня експресії білка Прл методом ІГХ	102 зразки тканин хворих на РМЗ з різними клінічними, патоморфологічними й молекулярними підтипами. База даних GOBO для 1881 пацієнтки з РМЗ	Рецептори пролактину (PRLR) — незалежний предиктор сприятливого прогнозу при РМЗ. Експресія PRLR була значно знижена при інвазивному РМЗ (21,4 %) порівняно з нормальною/доброякісною (80 %) тканиною і карциною <i>in situ</i> (60 %) (P = 0,003498). Експресія PRLR була пов'язана з відсутністю метастатичного ураження лімфатичних вузлів і низькодиференційованими пухлинами. Експресія PRLR була більш вираженою при люмінальному підтипі А і практично не визначалась при THPM3 (P = 0,00001). Експресія PRLR не залежить від статусу ER, PR, HER-2 і P53

Закінчення табл. 2

1	2	3	4
Tikk K. et al. (2015) [37]	Дослідження рівня Прл в крові методом імунорадіометричного аналізу. Пацієнток розподіляли, враховуючи вік, використання ЗГТ, гормональний статус пухлини	2250 з інвазивним РМЗ (пре- і постменопаузальні), і контрольна група	Гіперпролактинемія у жінок в менопаузі, які використовували ЗГТ на початку дослідження, пов'язана з підвищеним ризиком РМЗ. Статистично незначний зворотний зв'язок рівнів Прл в пременопаузі і подальшого ризику РМЗ. Рівень Прл і ризик РМЗ не залежали від менопаузального статусу
Motamedi et al. (2020) [13]	Оцінка експресії пролактинових рецепторів методом ІГХ	80 пацієнток із трипл-негативним РМЗ, із них 50 — з позитивною експресією пролактинових рецепторів	Експресія рецепторів Прл була пов'язана зі стадією; кореляції між експресією і розміром пухлини, диференціацією, станом лімфатичних вузлів і експресією Ki-67 не спостерігалось. Позитивна експресія пролактинових рецепторів — незалежний прогностичний маркер для нижчого ризику рецидиву ($P = 0,0027$) і більш високого загального виживання ($P = 0,0285$)
Agarwal N. et al. (2016) [27]	Визначення максимальної переносимої дози і/або рекомендованої дози для дослідження безпечності LFA 102 і для оцінки фармакокінетики, фармакодинаміки, протипухлинної активності	73 пацієнти з PRLR-метастатичним РМЗ і PRLR-метастатичним кастраційно-резистентним раком простати	Рівень Прл у відповідь на введення моноклонального гуманізованого антитіла підвищився. Протипухлинної активності LFA102 не було виявлено

слідженнях *in vitro* це АТ викликає активацію і міграцію Т-клітин, продукцію ними Th-1-асоційованих цитокінів (IFN- γ і TNF- α), які призводять до загибелі клітин, що експресують рецептори Прл. На мишиних моделях РМЗ з використанням клітинних ліній (T47D, NOD/SCID) інтраперитонеальне введення АТ інгібувало ріст пухлини і більш тривалу виживаність порівняно з мишами, які не отримували моноклональне АТ PRLR (mLb PRLR), що може стати перспективою для лікування [30].

Епідеміологічні дослідження

З'ясування ризику Прл завдячує двом великим проспективним дослідженням Nurses' Health Study і Nurses' Health Study II, які були проведенні у 1989–1995 роках. При координації вчених декількох провідних медичних центрів, зокрема Гарвардської медичної школи, були відібрані медичні сестри віком 35–55 років, які погодились на участь у дослідженні й обробку персональних даних. Дослідження почалося у 1976 році. Вивчався вплив різних факторів, зокрема методу контрацепції, фізичної активності, менопаузального статусу, вагітності й лактації, тютюнопаління [16, 39].

У рамках дослідження S.S. Tworoger та співавт. (2013) було вивчено зв'язок концентрації Прл з ризиком РМЗ у жінок 42–55 років (з яких 68 % перебували в пременопаузі). Після забору зразків крові й до червня 2000 року було діагностовано 377 випадків РМЗ. Була виявлена незначна позитивна кореляція між рівнем Прл і ризиком РМЗ. Оцінка ризику не залежала від менопаузального статусу, інвазивності пухлини й наявності

естрогенових рецепторів у ній. В об'єднаному аналізі з іншими когортами жінок NHS I і NHS II ($n = 1539$ випадків, 2681 — у контрольній групі, вік 32–70 років) встановлено, що відносний ризик становив 1,3 (95% ДІ 1,1–1,6; $p = 0,002$) і не залежав від менопаузального статусу, збільшуючись при ER-позитивних пухлинах [16]. При додатковому аналізі (Tworoger S.S. і співавт., 2007) було з'ясовано, що відносний ризик РМЗ корелює з підвищенням рівня Прл протягом 10 років після постановки діагнозу. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між протоковим і часточковим раками, інвазивним і раком *in situ* [39].

К. Tikk і співавт. (2015) методом «випадок — контроль» дослідили європейську когорту EPIC, що включала 366 521 жінку у 1992–2000 роках з 10 європейських країн. Був вивчений зв'язок між рівнем Прл і ризиком неінвазивного РМЗ з урахуванням менопаузального статусу й використання замісної гормональної терапії (ЗГТ). У загальній когорті жінок був знайдений статистично вірогідний зв'язок між високим рівнем циркулюючого Прл і ризиком РМЗ *in situ* незалежно від менопаузального статусу й застосування ЗГТ. Згаданий статистичний зв'язок був більш виражений у постменопаузальних жінок, які використовували ЗГТ, порівняно з тими, які її не використовували, а також у жінок, у яких неінвазивний РМЗ був діагностований < 4 років порівняно з > 4 років після здачі аналізу, і в пацієнток, які не народжували. Відомо, що наявність пологів в анамнезі є захисним фактором, пов'язаним з повільним зниженням рівня Прл після вагітності [37].

У метааналізі [36] результати 7 досліджень виявили позитивний зв'язок між рівнями Прл у плазмі й ризиком РМЗ серед пацієнок у постменопаузі, але не в пременопаузі. Крім того, існує позитивна кореляція між рівнями Прл у плазмі й ризиком РМЗ серед пацієнок з ER+/PR+ (відносний ризик (БР) (95% довірчий інтервал (ДІ)) — 1,26, хоча ER–/PR– (БР (95% ДІ) — 1), що, ймовірно, вказує на синергичний ефект Прл та естрадіолу на проліферацію клітин.

Дані епідеміологічних досліджень подані в табл. 2.

Висновки

Прл — це не лише плейотропний гормон передньої частки гіпофізу, але й молекула із широким спектром регуляторної активності, що має також властивості нейропептиду, цитокіну. Існують численні тканинні локуси позагіпофізарної секреції Прл.

Прл залучений у різні ланки канцерогенезу, зокрема ріст, проліферацію пухлинних клітин, їх диференціацію і апоптоз, метастазування, у механізмі ангіогенезу й медикаментозної резистентності.

Встановлено зв'язок експресії Прл у пухлинній тканині з клініко-морфологічними формами, молекулярно-генетичними варіантами, стадією РМЗ, віком хворих і їх менопаузальним статусом.

Експресія пролактинових рецепторів може бути прогностичним фактором сприятливого прогнозу в пацієнок із РМЗ. На даний момент триває низка досліджень, направлених на уточнення ролі Прл у механізмах прогресування пухлини в молочній залозі та пошук пролактин-опосередкованих впливів для оптимізації результатів протипухлинного лікування РМЗ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. <http://ncru.inf.ua> (National Cancer Registry of Ukraine).
2. Frantz A.G., Kleinberg D.L. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. *Science*. 1970. 170(3959). 745-747. DOI:10.1126/science.170.3959.745.
3. Татарчук Т.Ф., Гуньков С.В., Ефименко О.А. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1. С. 26-44. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.3.26-44>.
4. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина (молекулярные формы пролактина). *Акушерство и гинекология*. 2000. № 6. С. 3-6.
5. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Пролактин, его антагонисты и неопластический процесс в молочной железе. *Новоутворення*. 2007. С. 3-13.
6. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А. и др. Влияние пролактина на состояние молочной железы. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2011. № 3-1(43). С. 29-37.
7. Subramani R., Nandy S.B., Pedroza A.D. et al. Role of Growth Hormone in Breast Cancer. *Endocrinology*. 2017. Vol. 158. Issue 6. P. 1543-1555. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1928>.
8. O'Shea J.J., Gadina M., Shreiber R.D. Cytokine Signaling in 2002: New Surprises in JAK/STAT Pathway. *Cell*. 2002. Vol. 109. Suppl. S. 121-131.
9. Watson C.J., Burdon T.G. Prolactin Signal Transduction Mechanisms in the Mammary Gland: The Role of the Jak/Stat Pathway. *Reviews of reproduction*. 1996. 1(1). P. 1-5.
10. Clapp C. et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015. Vol. 846. P. 83-95.
11. Булатов А.А., Мартынов А.В., Смирнова Н.Б. Биохимическая природа пролактина сыворотки крови человека. *Биохимия*. 1997. Т. 62. № 9. С. 1212-1220.
12. Ginsburg E., Alexander S., Lieber S. et al. Characterization of ductal and lobular breast carcinomas using novel prolactin receptor isoform specific antibodies. *BMC Cancer*. 2010. 10. 678. DOI: 10.1186/1471-2407-10-678.
13. Motamedi B., Rafie-Pour H.A., Khorsavi M.R. et al. Prolactin receptor as a novel prognostic biomarker for triple-negative breast cancer patients. *Ann. Diag. Path.* 2020. Vol. 46. 15507. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151507>.
14. Ben-Jonathan N. et al. Prolactin as an Autocrine/Paracrine Growth Factor in Human Cancer. *Trans Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 13(6). P. 245-250. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00603-3](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00603-3).
15. Clevenger C.V. et al. The Role of Prolactin in Mammary Carcinoma. *Endocrine Reviews*. 2003. Vol. 24. P. 1-27.
16. Tworoger S.S. et al. A 20-Year Prospective Study of Plasma Prolactin as a Risk Marker of Breast Cancer Development. *Prevention and Epidemiology*. 2013. Vol. 73(15).
17. Hachim I.Y. et al. Concomitant Expression of Prolactin Receptor and TGFβ Receptors in Breast Cancer: Association With Less Aggressive Phenotype and Favorable Patient Outcome. *International Journal of molecular sciences*. 2019. 20(7). 1640.
18. Hachim I.Y. et al. A favorable role of prolactin in human breast cancer reveals novel pathway-based gene signatures indicative of tumor differentiation and favorable patient outcome. *Human Pathology*. 2016. Vol. 53. P. 142-152.
19. Holloran S.M. Reciprocal fine-tuning of progesterone and prolactin-regulated gene expression in breast cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2020. Vol. 511(110859).
20. Rasmussen L.M. et al. Prolactin and Oestrogen Synergistically Regulate Gene Expression and Proliferation of Breast Cancer Cells. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010. Vol. 17(3). 809-22.
21. Naderi A. Prolactin-induced protein in breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. 846. 189-200. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_8.
22. Baniwal S.K., Chinge N.O., Jordan V.C. et al. Prolactin-induced protein (PIP) regulates proliferation of luminal A type breast cancer cells in an estrogen-independent manner. *PLoS One*. 2013. 8(6). e62361. Published 2013 Jun 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0062361.
23. Naderi A., Vanneste M. Prolactin-induced protein is required for cell cycle progression in breast cancer. *Neoplasia*. 2014. 16(4). 329-342.e14. DOI: 10.1016/j.neo.2014.04.001.
24. Jablonska K., Grzegorzolka J., Podhorska-Okolow M. et al. Prolactin-induced protein as a potential therapy response marker of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Am. J. Cancer Res.* 2016. Vol. 6(5). P. 878-893.
25. Goffin V. Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: New insights into an old challenge. *Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 179. P. 111-126. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.009.

26. Jacobson E.M., Hugo E.R., Borcherdig D.C. et al. Prolactin in breast and prostate cancer: molecular and genetic perspectives. *Dis-cov. Med.* 2011. Vol. 11(59). P. 315-324.
27. Agarwal N., Machiels J.P., Suárez C et al. Phase I Study of the Prolactin Receptor Antagonist LFA102 in Metastatic Breast and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist.* 2016. Vol. 21(5). P. 535-536. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0502.
28. Kalinina T.S., Kononchuk V.V., Sidorov S.V. et al. Analysis of prolactin receptor expression in breast cancer subtypes. *Biomed. Khim.* 2020. Vol. 66(1). P. 89-94. DOI: 10.18097/PBMC20206601089.
29. Hachim I.Y., López-Ozuna V.M., Hachim M.Y. et al. Pro-lactin hormone exerts anti-tumorigenic effects in HER-2 overexpres-sing breast cancer cells through regulation of stemness. *Stem. Cell. Res.* 2019. Vol. 40. 101538. DOI: 10.1016/j.scr.2019.101538.
30. Zhou Y., Zong H., Han L. et al. A novel bispecific antibody targeting CD3 and prolactin receptor (PRLR) against PRLR-expres-sion breast cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020. Vol. 39(1). 87. DOI: 10.1186/s13046-020-01564-4.
31. Luciano A.A. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J. Reprod. Med.* 1999. Vol. 44. P. 1085-1090.
32. Molitch M.E. Prolactinomas. *The Pituitary.* Ed. S. Melmed. Cambridge MA: Blackwell Sci, 1995. P. 443-477.
33. Григорян О.Г. и др. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Проблемы репродукции.* 2013. 4. С. 14-20.
34. Мельниченко Г.А. и др. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. *Пособие для врачей.* 2007.
35. Fuh G., Colosi P., Wood W.I. et al. The pole of fat cells in Prolactin synthesis. *J. Biol.Chem.* 1993. Vol. 268. P. 5376-5381.
36. Wang M. et al. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 25998. DOI: 10.1038/srep25998.
37. Tikk K., Sookthai D., Fortner R. et al. Circulating prolactin and in situ breast cancer risk in the European EPIC cohort: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2015. Vol. 17(1). 49. DOI:10.1186/s13058-015-0563-6.
38. López-Ozuna V., Hachim I., Hachim M. et al. Prolactin Pro-Differentiation Pathway in Triple Negative Breast Cancer: Im-pact on Prognosis and Potential Therapy. *Sci Rep.* 2016. 6. 30934. <https://doi.org/10.1038/srep30934>.
39. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Sluss P. et al. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007 Apr 20. 25(12). 1482-8. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.6356.
40. Tworoger S.S., Sorensen B., Chubak J. et al. A. Effect of a 12-month randomized clinical trial of exercise on serum prolactin con-centrations in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007 May. 16(5). 895-9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0701.
41. Faupel-Badger J., Sherman M., Garcia-Closas M. et al. Pro-lactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br. J. Cancer.* 2010. 103. 097-1102. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605844>.
42. Hachim I.Y., Hachim M.Y., Lopez V.M. et al. Prolac-tin Receptor Expression is an Independent Favorable Prognostic Marker in Human Breast Cancer. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology.* 2016 Apr. 24(4). 238-245. DOI: 10.1097/pai.0000000000000178.

Отримано/Received 09.08.2020

Рецензовано/Revised 01.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 05.10.2020 ■

Лигостаєва В.В., Зотов А.С., Брайцара М.В.

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Пролактин, его физиологическая функция и роль в канцерогенезе молочной железы (обзор литературы)

Резюме. Рак молочной железы относят к наиболее распро-страненным среди женщин онкологическим заболеваниям, он поражает ежегодно 2,1 млн человек и является причиной наибольшего числа смертей от рака среди женского насе-ления. Известно, что пролактин является не только гормоном, участвующим в нормальном развитии молочной железы и лактации, но и цитокином, который играет важную роль в этиологии рака молочной железы. Обзор литературы вклю-чает данные о физиологической роли пролактина, механиз-мах его синтеза и регуляции, патогенезе, клинике гиперпро-

лактинемических состояний. Освещены данные актуальных эпидемиологических исследований относительно роли про-лактина в канцерогенезе молочной железы, в частности при разных молекулярных типах рака молочной железы. Про-анализированы обзоры литературы, оригинальные статьи, данные доклинических и клинических исследований, мета-анализы с использованием поисковых баз Pubmed, Medline, Medscape.

Ключевые слова: рак молочной железы; пролактин; про-лактиновые рецепторы; гиперпролактинемия; обзор

V.V. Lihostaiava, O.S. Zotov, M.V. Braitsara

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Prolactin, its physiological function and role in breast oncogenesis (a review of the literature)

Abstract. Breast cancer is the most frequent cancer among wo-men, impacting 2.1 million individuals each year, and also causes the greatest number of cancer-related deaths among women. Prolactin, known as not only a hormone involved in normal breast develop-ment and lactation, but also a cytokine, has been hypothesized to be important in the etiology of breast cancer. The literature review contains the data regarding the physiological role of prolactin, as well as its synthesis, regulation, pathogenesis, and clinical manifestations

of hyperprolactinemic states. We have described the results of the relevant epidemiological trials on the role of prolactin in breast on-cogenesis, particularly in different molecular types of breast cancer. The publications (reviews, original articles, results of *in vitro*, *in vivo* and clinical studies, meta-analyses) used in this work were analyzed using the search databases such as PubMed, MEDLINE, Medscape.

Keywords: breast cancer; prolactin; prolactin receptors; hyper-prolactinemia; review



Постреліз

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Безпечно. Активно. Традиційно плідно й продуктивно 16–18 вересня в Києві відбувся Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — головна медична подія України!

Уперше в Україні за карантинних умов групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 000 спеціалістів!

Зважаючи на перешкоди, зумовлені пандемією COVID-19, організатор створив усі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів і гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та дезінфектори для рук, що були розміщені на території виставкового центру ACCO International, не завадили знайомствам, спілкуванню й підтриманню бізнес-зв'язків.

Як реалізується медична реформа? Які інноваційні технології впроваджуються в медичних закладах? Наскільки суттєво зміниться система безперервної медичної освіти? Ці та інші питання обговорювали фахівці, діяльність яких безпосередньо пов'язана з медициною. До обговорення були запрошені вчені й лікарі різних спеціальностей, керівники закладів охорони здоров'я різних форм власності, медичні директори і їх заступники, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медзакладів.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги й медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній

LMT. **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися профільні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Посол IMF — Іван Миколайович Сорока.

Партнери-учасники: Protech Solution Ukraine, RH, Philips, «Амбулаторія.com», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Віола Медтехніка», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОПГСИНТЕЗ», «Медапаратура» та інші.

Почути, побачити, випробувати

Під час Міжнародного медичного форуму відбулася **Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO**, на якій компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення тощо. Як кажуть самі учасники, зона експозиції — це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко й безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — майданчик, де були представлені лікарські препарати, парафармацевтична продукція, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

Серед учасників виставок — провідні вітчизняні виробники, постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного профілю: 3DDevice, «4Life Україна», CHEROKEE UKRAINE, crutch.tips, Dana Medical, «DEKA Лазер», EUROMED, Inherent Simplicity Baltic, Likarni.com, «ІНТЕРНЕШНЛ МЕДІКАЛ ЕКВІПМЕНТ» (OMRON), RH, «АСАП ГРЕЙД», «АТІС Фарма», «ВЕГА МЕДІКА», «ВЕСТМЕД», «ДЕЙЛІ-ТРЕЙД», «Доппельгерц», «ЕКСІМ», «ЕКСКЛЮЗИВ», «ІМЕСК», «Каммед», «КАРДІО», «КАСКАД МЕДІКАЛ РЕГІОНИ», «КОЛПЕКС», «ЛАЙФМЕДИКА», «Масантра», «Мед Ексім», «МЕД ТЕХНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕД-АПАРАТУРА», «МЕДІНОВА», «Медістор», «Меді-терра», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «МІЗ-МА», корпорація «МІРС», «МК Сономедика», «Модем 1», «МРІЯ-МЕДІКАЛ», «МУКОС Фарма», «Нафталан Фарм Груп», «Нектар», «Нікатор», «Ортомед», «ОСД Східна Європа», «Партнер Декор», «Провіденс Медіка», «Протек Солюшнз Україна», «РедМед», «Роял Інтеграція», «Салютіс Прінт», «Сінево», «Спентіс», «Спец-Ком-Сервіс», «СПІКАРД», «Спілка Автоматизаторів Бізнесу», «ТІ ДЖІ ХЕЛС», «Топлайн», «УКРОРГСИНТЕЗ», «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН», «Ультрасайн», «ФАРМЛІНК», «Хелсівей» та багато інших.

Ідеї. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках **IX Міжнародного медичного конгресу** «Упровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році».

Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та, головне, спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулися понад 25 науково-практичних заходів і 20 майстер-класів за напрямками «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діагностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності ор-

ганів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика, відбувся діалог між медичними директорами та їх заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Спілкувалися учасники про особливості підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань при підвищенні кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання, обговорювали особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

З успіхом пройшов семінар-практикум «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). На семінарі розглянули останні зміни нормативних актів, які регламентують провадження медичної практики; умови й порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання у закладах охорони здоров'я у зв'язку з пандемією COVID-19; планові й позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та інші не менш важливі питання.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я було розглянуто на семінарі, організованому ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні актуальних тем, таких як акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015, нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні, практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі та ін.

З успіхом пройшла науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Цього року конференція відбулася online та offline, що дозволило приєднатися до обговорення понад 700 спеціалістам із різних куточків України.

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Не менш цікавою для спеціалістів була науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Спонсором школи стала медична лабораторія «Сінево Україна».

Школа проходила online та offline. Учасники дводенної школи, а це понад 5500 спеціалістів з України

та зарубіжжя, дізналися про поточний стан ультразвукової діагностики в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатоцеребральну дистрофію, УЗД післяопераційних і післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання доплерометрії в акушерстві. Завдяки online-трансляції своїми знаннями поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Компанії бізнесу продемонстрували слухачам школи своє сучасне обладнання в дії.

Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку.

Уперше було організовано **Всеукраїнську школу ультразвукової і функціональної діагностики для сімейних лікарів**, у рамках якої експерти розповідали про УЗД у практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД-апарати, ультразвукові системи штучного інтелекту. Організатори: Інститут сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», група компаній LMT, компанії ринку.

Шостий рік поспіль терапевтів і сімейних лікарів збирає **VI терапевтична школа** «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозиумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозиум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф», що цього року проходив у форматі online та offline. Організаторами заходу стали: НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф і військової підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, було розглянуто й продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах і в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протоколи POCUS, BLUE, FAST), особливості протоколів TCCC і TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

За напрямом **«Хірургія, нейрохірургія»** відбулася низка насичених заходів — науково-практична конференція «Інтервенційне лікування болю 2020» (організатори: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Pain Medicine Journal, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, ДУ «Інститут урології НАМН України», ГО «Український інститут дослідження болю», Медичне товариство «DoctorThinking» («ДокторДумає») і науково-практична конференція «Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу» від ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України». Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, перирадикулярні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болю: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю, і багато інших питань.

Нові технології в ортопедії та травматології було розглянуто на конференції спеціалістами ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

На науково-практичній конференції «Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень у ділянці гомілковостопного суглоба» ділилися своїми знаннями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин» (організатор — науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку).

Актуальні та важливі питання розглянули на своїй науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань» експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу й залучили до жвавої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок». Не менш цікавою була науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Як завжди, з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та група компаній LMT.

Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим при надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також було проведено низку майстер-класів з надання домедичної допомоги травмованим і при раптовій зупинці серця.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримали СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Міжнародний медичний форум 2020 у цифрах:

- 3000 м² виставкової площі;
- 75 компаній-учасниць;
- відвідали й долучилися online понад 12 000 фахівців;
- 25 науково-практичних заходів (online та offline);
- 20 майстер-класів (online та offline).

Три насичені дні. Три дні виступів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей зі старими друзями, сотні фото, особлива атмосфера, піднесений настрій. Висновки, що базуються на попередніх спостереженнях, та окреслені плани на майбутнє.

Міжнародному медичному форуму вкотре вдалося об'єднати під одним дахом експертів різних напрямів, які ділилися своєю таємною силою — знаннями й унікальним досвідом — і залишили незабутні спогади.

**До зустрічі на XII Міжнародному медичному форумі
20–22 квітня 2021 року!
Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини!
WWW.MEDFORUM.IN.UA ■**

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа **обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю**) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПISY

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе

актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоци-

тування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/questquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву
періодичного видання,
у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Зотов Олексій Сергійович):
zotov.phd@gmail.com ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Онкологія		
001109	Биотерапия опухолей / С.И. Ялгут, Г.П. Потеня. — 472 с.	100,00
001022	Видеолапароскопия с применением интраоперационного ультразвукового исследования в абдоминальной онкологии / Г.Т. Синюкова. — 88 с.	50,00
001064	Видеоторакоскопия в онкологической практике / В.Н. Клименко, А.С.Барчук, В.Г.Лемехов. — 144 с.	91,00
001074	Високочастотне біологічне зварювання тканин в онкогінекології: Монографія / Г.В. Бондарь, М.В. Купрієнко, Л.І. Волос та ін. — 264 с.	80,00
001149	Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга / Бохман Я.В. — 23 с.	50,00
001131	Детская онкология: национальное руководство / Под ред. М.Д.Алиева. — 684 с.	621,00
001133	Диагностика и терапия онкологических заболеваний / Д.Кьюкир. — 304 с.	154,00
001127	Доброкачественные заболевания молочных желез / И.А.Гилязутдинов. — 216 с.	77,00
001119	Злокачественные новообразования гемопоетической системы / Под редакцией В.Ф.Чехуна. — 590 с.	108,00
001103	Злокачественные опухоли гортани / Ф.Д. Евчев. — 323 с.	200,00
001124	Интегральные подходы к лечению опухолевой болезни / В.С.Мосиенко, Л.К.Куртсеитов. — 448 с.	80,00
001011	Клинические лекции по детской онкологии. Часть I. Гриф УМО / Л.А. Дурнов. — 271 с.	70,00
001012	Клинические лекции по детской онкологии. Часть II. Гриф УМО / Л.А. Дурнов. — 240 с.	111,00
001122	Комплексная клинично-лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития и опухолевых поражений пищевода, желудка и пилорoduodenальной зоны / Р.Ф.Акберов, К.Ш.Зыятдинов, М.К.Михайлов. — 413 с.	304,00
001132	Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / под ред. В.А. Горбуновой. — 288 с.	360,00
001027	Лекарственные растения в онкологии / В.Ф. Корсун, К.А. Трескунов, Е.В. Корсун и др.	175,00
001104	Лікування хронічного больового синдрому в онкологічних хворих. Навчальний посібник / Г.В. Бондар, В.І. Черній, М.В. Крюков та ін. — 128 с.	60,00
001039	Лучевая терапия в лечении неоперабельного местно-распространенного рака пищевода / Ю.С. Мардынский, М.Ю.Вальков. — 160 с.	140,00
001150	Метаболический синдром и рак молочной железы / Любота Р.В., Зотов А.С., Верещако Р.И., Любота И.И. — 62 с.	50,00
001079	Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И. Тарутинов. — 480 с.	130,00
001067	Неoadьювантне и адьювантне лечение рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель. — 288 с.	159,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

001052	Онкология: модульный практикум: учебное пособие / М.И. Давыдов, Л.З. Вельшер, Б.И. Поляков и др. — 320 с.	204,00
001128	Онкология: национальное руководство. Краткое издание / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — 576 с.	520,00
001080	Онкологія / За редакцією професора І.Б. Щепотіна. — 496 с.	210,00
001082	Онкоотоларингологія / Р.А. Абизов. — 272 с.	60,00
001120	Онкоурология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова. — 688 с.	1114,00
001115	Опухоли женской репродуктивной системы / Чистякова С.С.	115,00
001108	Опухоли спинного мозга и позвоночника / Под редакцией Зозули Ю.А. — 512 с.	851,00
001086	Острый промиелоцитарный лейкоз: руководство / Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. — 208 с.	189,00
001047	Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей (3-е изд., испр. и доп.) / К.А. Агамова. — 768 с.	526,00
001001	Первичный и метастатический рак печени /Р.К.Ташиев. — 336 с.	150,00
001143	Підтримуюча терапія онкологічних хворих / Зотов О.С. — 98 с.	50,00
001036	Почему лучевое исследование необходимо в диагностике современного рака желудка / Л.М. Портной.	322,00
001007	Природные средства против рака. — 112 с.	50,00
001081	Профилактика опухолей / С.И. Ялут. — 456 с.	100,00
001126	Профилактическое питание в онкологии / Под редакцией В.И.Циприяна. — 148 с.	90,00
001043	Рак желудка. Лимфогенное метастазирование / А.А. Лойт.	52,00
001084	Рак и питание (3-изд., доп. и перераб.) / Ю.Б. Жвиташвили. — 368 с.	142,00
001100	Рак легких: Наружные симптомы. Учебное пособие / В.С. Крутько, П.И. Потейко, Э.М. Ходош. — 64 с.	80,00
001005	Рак легкого / А.З. Довгалюк.	74,00
001134	Рак легкого / А. Х. Трахтенберг, К. И. Колбанов ; под ред. В. И. Чиссова. — 160 с.	296,00
001028	Рак легкого. Пер. с англ. / П. Лориган.	312,00
001049	Рак легкого: руководство, атлас / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. — 656 с.	1022,00
001083	Рак пищевода. Руководство для онкологов и хирургов / В.Л. Ганул, С.И. Киркилевский. — 200 с.	55,00
001032	Рак толстой кишки. Пер. с англ. / Дж. Мейерхардт, М. Сандерз.	312,00
001123	Рак: пути в незнание, разочарования и надежды / В.С.Мосиенко. — 352 с.	100,00
001110	Реабилитация после удаления молочной железы / Кристина А. Мика.	93,00
001087	Руководство по клинической лимфологии / Бородин Ю.И.	238,00
001070	Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанов, Н.И. Дергунова, А.А. Дмитращенко, Е.М. Михайловская. — 128 с.	309,00
001154	Современные методы диагностики и лечения рака молочной железы / Ташиев Р.К., Абраменко И.В. — 264 с.	300,00
001072	Фитоадаптогены в онкологии и геронтологии / О.А. Бочарова, А.Ю.Барышников, М.И. Давыдов. — 224 с.	123,00
001090	Фотодинамическая терапия. Перевод с английского под ред. Виссарионова В.А. / Под ред. М.П. Голдмана.	832,00
001139	Хронические миелоидные лейкозы. Атлас-справочник / Барбара Дж. Бейн, Эстелла Матутес. — 58 с.	296,00
001114	Хронический болевой синдром у онкологических больных / Под общей ред. Г.В.Бондаря. — 236 с.	200,00
001113	Хронічний больовий синдром в онкологічних хворих / За ред. Г.В.Бондаря. — 236 с.	140,00
001144	Электромагнитное поле радиоволн в онкологии / Орел В.Э., Смоланка И.И., Коровин С.И., Пливец А.Ю. — 152 с.	50,00

Терапія, сімейна медицина		
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю. — 348 с.	280,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	230,00
T01277	Актуальні питання внутрішніх хвороб в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Хомін Л.В. — 602 с.	380,00
T01265	Актуальні питання геронтології і гериатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	380,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 130 с.	220,00
T01272	Актуальні питання медицини катастроф у практиці сімейного лікаря / Рошчін Г.Г., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 288 с.	180,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	180,00
T01280	Актуальні питання офтальмології у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Риков С.О. — 258 с.	350,00
T01273	Актуальні питання паліативної та хоспісної допомоги у практиці сімейного лікаря / Губський Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 208 с.	180,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	230,00
T01278	Актуальні питання психіатрії / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Мішиєв В.Д. — 144 с.	180,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В. — 208 с.	180,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	380,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	180,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки — ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С. Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. — 128 с.	50,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М. Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: WWW.BOOKVAMED.COM.UA**