

## Онкологія

## Гематологія

## Хіміотерапія



№ 6-7 (85-86) 2023 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



Конгрес

UP TO DATE 4.0:  
актуальне  
в онкології – 2023

Читайте на сторінці 8



Доктор медичних наук,  
професор  
Олексій Ковальов

Рак і прискорене  
біологічне старіння

Читайте на сторінці 3



Кандидат медичних наук

Ілона Дюдін

Онкоасоційована  
кардіологічна  
патологія: венозні  
тромбоемболії

Читайте на сторінці 18

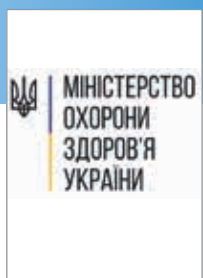


Лікар-уролог

Іван Клявзуник

Вплив хіміотерапії  
на репродуктивну  
систему чоловіка

Читайте на сторінці 14



Стандарт  
медичної допомоги

Гліобластома

Читайте на сторінці 26

КІТРУДА®  
(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

MSD  
MSD Oncology

КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ  
У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:  
КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН<sup>1</sup>



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01.

**КІТРУДА®. Склад:** діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу шляхом катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування пембролізумабу. У разі передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення ознак або симптомів побічних реакцій та розпочати відповідне симптоматичне лікування. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, які можуть бути тяжкими або летальними, можуть виникати в будь-якій системі органів або тканинах і вражати більше ніж одну систему організму одночасно. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникнути в будь-який час після початку лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку: імуноопосередкованого пневмоніту, імуноопосередкованого коліту, гепатотоксичності та імуноопосередкованого гепатиту, імуноопосередкованих ендокринопатій (наднирковозалозної недостатності, гіпофізиту, порушень функції щитовидної залози, цукрового діабету 1 типу), імуноопосередкованого нефриту і порушення функції нирок, імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозованих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2 % із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Ембріофетальна токсичність:** препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Необхідно проконсультувати жінку щодо потенційного ризику для плода. Слід проконсультувати жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози. **Діти.** Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з меланою, cHL, PMBCL, MCC, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands. **Реєстраційне посвідчення:** UA/16209/01/01. Наказ МОЗ України №1134 від 21.06.2023. **Термін дії РП:** 02.07.2022 по 02.07.2027. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам за номером +38 044 393 74 80 або напишіть на [pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com](mailto:pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [dproc.ukraine.cis@merck.com](mailto:dproc.ukraine.cis@merck.com). Матеріал затверджений: листопад 2023. Матеріал дійсний до: листопад 2025. Авторські права © [2023] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. [www.msd.ua](http://www.msd.ua) UA-KEY-00442

MSD

## Рак шийки матки

Сучасні рекомендації щодо скринінгу

### 21-29 років

ПАП-тест через кожні 3 роки



### 30-65 років

ПАП-тест + тест на ВПЛ (котест) через кожні 5 років (рекомендовано) або лише ПАП-тест кожні 3 роки



### 66+ років

Скринінг не потрібний, якщо в анамнезі відсутні зміни епітелію шийки матки чи тричі поспіль результати ПАП-тесту негативні або двічі поспіль негативні результати котесту протягом останніх 10 років



## Січень — місяць обізнаності про рак шийки матки



Традиційно січень є місяцем обізнаності про рак шийки матки (РШМ) — однієї з найпоширеніших патологій у структурі онкогінекологічних захворювань. Протягом цього місяця світ забарвлюється в палітру бірюзового та білого з метою привернення уваги громадськості до проблеми РШМ.

РШМ — поширене онкогінекологічне захворювання, яке є четвертим за поширеністю злоякісним новоутворенням у жінок в Україні. Станом на 2018 р. серед злоякісних новоутворень у жінок у європейських країнах РШМ посідав 7-ме місце як за поширеністю (11,2 на 100 тис. населення), так і за смертністю (3,8 на 100 тис.), а в Україні — 4-те місце за поширеністю (17,1) та 6-те — за смертністю.

Така поширеність призвела до того, що РШМ визнано глобальною проблемою громадської охорони здоров'я. І хоча в економічно розвинутих країнах світу, де вакцинація проводиться на державному рівні тривалий час, захворюваність на РШМ вдалося знизити на 70%, в країнах, що розвиваються, ця проблема й досі є критичною. Вважається, що РШМ — проблема системи охорони здоров'я, яка відображає соціальну нерівність між групами населення, оскільки прослідковується пряма залежність між захворюваністю та наявністю в країні національних програм вакцинації, скринінгу і доступу до якісного лікування.

Майже всі (99%) випадки РШМ пов'язані з інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого ризику — надзвичайно поширеним сімейством вірусів, які передаються статевим шляхом. Хоча більшість інфекцій, спричинених ВПЛ, минають спонтанно і не викликають симптомів, стійка інфекція може зумовити РШМ у жінок.

### Ознаки та симптоми РШМ



НЕТИПОВА ВАГІНАЛЬНА КРОВОТЕЧА  
(у тому числі після менопаузи, статевого акту або між регулярними менструаціями)



ЗМІНИ  
ВАГІНАЛЬНИХ ВИДІЛЕНЬ



БІЛЬ АБО ДИСКОНФОРТ  
ПІД ЧАС СТАТЕВОГО АКТУ



НЕЗРОЗУМІЛИЙ БІЛЬ У ПОПЕРЕКУ  
АБО В ДІЛЯНЦІ ТАЗА

Інфікування ВПЛ виявляють у 90% пацієнток, які зіткнулися з РШМ. Відомо понад 100 різних типів ВПЛ, однак не всі мають властивість викликати РШМ; найчастіше онкогенними є 16-й, 18 і 31-й серотипи. Захворіти може кожна дівчина і жінка, яка веде статеве життя. На жаль, бар'єрна контрацепція лише зменшує ризик, але не позбавляє від нього повністю.

Додаткові фактори ризику:

- зміна статевих партнерів частіше ніж двічі-тричі на рік;
- початок статевого життя до 16 років;
- куріння;
- імунодефіцит, викликаний прийомом імуносупресорів або вірусом імунодефіциту людини;
- захворювання, що передаються статевим шляхом;
- надлишкова маса тіла;
- три і більше доношених вагітностей; перша доношена вагітність до 17 років;
- прийом пероральних контрацептивів довше 5 років;
- спадкова схильність.

До методів профілактики РШМ належать обов'язковий профілактичний огляд гінеколога жінкам віком від 18 років (або з початком статевого життя) до 60 років, не рідше 1 разу на рік, та цитологічне дослідження мазка з шийки матки не рідше 1 разу на 3 роки;

РШМ — одна з форм раку, яка найкраще піддається профілактиці та лікуванню, за умови, що виявлена на ранній стадії захворювання та чутлива до терапії. Відсутність скринінгових програм і вакцинації проти ВПЛ — два ключові фактори високої поширеності та смертності від РШМ.

У 2020 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) поставила за мету усунути РШМ як глобальну проблему системи охорони здоров'я до 2120 року. Щоб досягти цієї мети, держави-члени мають прагнути досягти таких проміжних цілей збільшення масштабів до 2030 року:

- 90% дівчаток віком до 15 років мають бути повністю щеплені вакциною проти ВПЛ;
- 70% жінок щонайменше двічі в житті до 35 і 45 років мають брати участь у скринінгу РШМ із застосуванням вискоєфективного ВПЛ-тесту;
- 90% жінок із виявленим передпухлинним захворюванням шийки матки мають отримати ефективне лікування.

В Україні наразі не існує державної програми вакцинації від ВПЛ, проте її можна провести індивідуально в спеціалізованих закладах.

# CERVICAL CANCER

О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

# Рак і прискорене біологічне старіння

**Люди з раком старіють дуже швидко. Це зумовлено біологією злякисного росту та механізмами впливу протипухлинних препаратів на здорові клітини. Прискорене старіння проявляється зниженням працездатності, слабкістю, хронічною дисфункцією органів, когнітивними розладами, розвитком раку *de novo*, передчасною смертю від прогресування атеросклерозу й інших серцево-судинних захворювань. У XXI столітті виживання онкологічних пацієнтів збільшилося, проте після завершення лікування більшість із них зазвичай мають кілька хронічних захворювань, характерних для людей похилого віку. Сьогодні лише 20% лікарів звертають увагу на цю проблему та обговорюють її зі своїми пацієнтами.**

Вплив раку на траєкторію прискореного старіння людини досліджено недостатньо. Для вивчення сценаріїв прискореного старіння клініцистам потрібні доступні тести для оцінювання біологічного віку, який може істотно відрізнитися від хронологічного віку пацієнтів. Українцям необхідно розробити режими реабілітації жінок із раком молочної залози під час тривалої ад'ювантної ендокринної терапії для пом'якшення у них наслідків прискореного біологічного старіння.

## Маркери старіння за кардіальним фенотипом

Кардіальний фенотип старіння проявляється прискоренням прогресування коронарного атеросклерозу й інших серцево-судинних захворювань, які підвищують ризик смерті від інфаркту міокарда та серцевої недостатності. Для розрахунку ступеня серцево-судинного ризику, що корелює з біологічним віком людини, найчастіше використовують Фремінгемську шкалу, в якій враховується стать, вік, історія куріння, наявність систолічної гіпертензії, історія прийому ліків, рівень загальної холестерину та ліпопротеїдів, наявність діабету [1].

Біологічний вік людини також можна оцінити за допомогою геріатричних досліджень, вивчення показників серцево-судинного здоров'я, індексу слабкості, однак загальним недоліком таких тестів може бути суб'єктивна оцінка учасників.

## Біологічний годинник прискореного старіння

Для діагностики прискореного старіння використовують молекулярні біологічні тести – набір молекул у крові чи тканинах, які можуть вказувати на біологічний вік людини незалежно від її хронологічного віку. Для цього вивчають довжину теломер, досліджують біомаркери хронічного запалення, оцінюють максимальне споживання кисню, ступінь саркопенії, фенотипічний вік, алостатичне навантаження, а також специфічні маркери – епігенетичний і протеомний біологічний годинник клітинного старіння.

Біомаркери, що ґрунтуються на метилюванні ДНК (епігенетичні годинники Horvath's або Hannum), є найдавнішими та найчастіше використовуваними предикторами хронологічного віку, проте результати їх дослідження у проєкті Women's Health Initiative (WHI) виявилися суперечливими. Протеомний годинник з 23 або 83 білків крові показав високу кореляцію з хронологічним віком людини, проте необхідні додаткові дослідження, перш ніж ці прогностичні тести можна буде рекомендувати для клінічного застосування.

## Сироваткові біологічні маркери клітинного старіння

Найбільш перспективним прогностичним сироватковим біомаркером клітинного старіння є білок p16(INK4a), який уповільнює клітинний цикл через складні механізми під час переходу від фази G1 до фази S [2]. Експресія білка p16(INK4a) у T-лімфоцитах периферичної крові може бути ефективним маркером біологічного віку. Було встановлено, що цей маркер не залежить від статі або індексу маси тіла, але значною мірою пов'язаний із концентрацією інтерлейкіну-6 у плазмі крові, споживанням тютюну, відсутністю фізичної активності. Уміст p16(INK4a) завжди підвищений при хронічній втомі та старінні. Підраховано, що висока експресія цього білка є свідченням збільшення біологічного віку в середньому на 15 років.

У пацієнтів, які отримували хіміотерапію з приводу раку, експресія p16ink4a після лікування збільшувалася експоненційно та залишалася підвищеною протягом 12 місяців після закінчення терапії. Вимірювання рівнів p16ink4a до та після протипухлинного лікування може допомогти виявити пацієнтів з високим темпом прискореного старіння. Експресія p16ink4a у периферичних T-лімфоцитах людини є доступним вимірюваним маркером молекулярного віку, однак в онкологічних пацієнтів цей метод потребує подальшого вивчення.

## Уміст кальцію у коронарних артеріях як показник біологічного віку людини

Пацієнти, що вижили після раку, мають 18-разове збільшення ризику серцево-судинних захворювань, гіпертензії, цукрового діабету, дисліпідемії та 3-разове підвищення ризику смерті від ішемії міокарда. Прогресуюче атеросклеротичне ураження коронарних артерій є не тільки проявом терапевтичної кардіотоксичності, а й свідчить про прискорений розвиток метаболічного синдрому та старіння пацієнтів.

Для оцінювання кардіального ризику після лікування з приводу раку слід мати простий і доступний тест, яким є визначення рівня солей кальцію в коронарних артеріях. Під час старіння людського організму та під впливом різних екзогенних

факторів розчинений у крові кальцій може відкладатися у стінках артерій і брати участь у формуванні атеросклеротичної бляшки. Відкладенню кальцію в ендотелії судин сприяють компоненти тютюнового диму, високий рівень жирів та глюкози в організмі, а також дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> та зниження рівня естрогенів. Багато протипухлинних цитостатиків та ендокринних препаратів також можуть впливати на цей процес.

Уміст кальцію в коронарних артеріях чітко корелює з прогнозом виживання та може використовуватися для оцінювання біологічного віку людини [3]. Наявність кальцію у коронарних артеріях виявляють за допомогою неконтрастної мультидетекторної комп'ютерної томографії серця. Це швидкий, відтворюваний та порівняно дешевий спосіб визначення наявності та ступеня коронарної кальцифікації. Після отримання зображення ступінь кальцифікації кількісно оцінюють за шкалою Агатстона [4]. Наявність кальцифікації є маркером атеросклерозу та показником істинного біологічного віку людини.

## Терапія при раку та кальцифікація коронарних артерій

Відомо, що променева терапія як частина лікування раку молочної залози може спричинити атеросклероз коронарних артерій і призвести до потенційних побічних кардіальних ускладнень. Вплив хіміотерапії на розвиток коронарної атеросклеротичної кальцифікації лише починають вивчати [5, 6]. Результати попередніх досліджень показали, що деякі види хіміотерапії з приводу раку пов'язані зі збільшенням факторів ризику атеросклерозу, включаючи гіпертензію та метаболічний синдром [7, 8].

Доведено, що застосування декількох режимів хіміотерапії, включаючи антиметаболіти 5-фторурацил та капецитабін, асоціювалося з розвитком гострої ішемії міокарда з частотою від 3 до 68% [9]. Причиною цих ускладнень були вазоспазм, артеріїт, тромбоз, пряме пошкодження міокарда та ендотелію судин, міокардит [10]. Цитотоксичні протипухлинні препарати можуть сприяти вивільненню кардіотоксичних цитокінів, пошкоджувати міоцити, викликати перевантаження клітин кальцієм і провокувати розвиток кальцифікації коронарних артерій [11].

Застосування антрациклінів характеризується дозозалежною кардіотоксичністю, яка може призвести до серцевої недостатності як під час лікування, так і через роки після завершення терапії [12]. Вважається, що кардіотоксичність антрациклінів пов'язана з прямим пошкодженням кардіоміоцитів через поєднання впливу вільних радикалів і внутрішньосерцевих метаболічних порушень [13].

В інших дослідженнях показано, що хіміотерапія може збільшити кількість кардіальних подій у пацієнтів із фоновою ішемічною хворобою серця. Було доведено також, що серцево-судинні захворювання, наявні у пацієнтів раніше, включаючи коронарний атеросклероз, можуть збільшити у них ризик серцевої недостатності під час курсу хіміотерапії [14].

Пацієнти з початковою оцінкою I за шкалою Агатстона не мали значного збільшення відкладання солей кальцію після проведених курсів хіміотерапії. Водночас у пацієнтів з оцінками III або IV за шкалою Агатстона після завершення лікування відзначалося істотне збільшення кальцифікації коронарних артерій, що могло сприяти розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень.

Вважається, що інформація про початковий аномальний вміст солей кальцію повинна братися до уваги при подальшому виборі менш кардіотоксичних хіміотерапевтичних препаратів [15].

На підставі результатів проведених досліджень було зроблено три важливі висновки. По-перше, початкова поширеність кальцифікації коронарних артерій була вищою в онкологічних пацієнтів порівняно з популяцією без злякисних новоутворень. По-друге, протипухлинне лікування пов'язане з підвищеною частотою розвитку кальцифікації коронарних артерій *de novo* як у чоловіків, так і у жінок. По-третє, терапія раку може сприяти розвитку атеросклерозу.

## Антиестрогени та прискорене біологічне старіння при раку молочної залози

Вплив ад'ювантної терапії на частоту кальцифікації коронарних артерій і прискорене біологічне старіння у пацієнок із раком молочної залози у пре- та постменопаузі поки що не вивчений. Жінки, які вижили після раку молочної залози, наражаються на вищий ризик смерті від серцево-судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда, гіпертонічну хворобу, оклюзії коронарних артерій і метаболічний синдром. Ризик смерті підвищується приблизно через 7 років від початку



О.О. Ковальов

ад'ювантної терапії і головною причиною цього є атеросклероз, а не серцева недостатність. Це свідчить про відсутність зв'язку з імовірним впливом антрациклінів. Слід особливо турбуватися про кардіальні ускладнення протипухлинної терапії жінкам віком до 50 років, які до початку лікування не мали інших серйозних супутніх захворювань.

У деяких дослідженнях було показано, що гормональний антиестроген тамоксифен безпосередньо пошкоджує теломери та скорочує теломери у здорових клітинах. Це може бути поясненням того факту, чому жінки, які отримують тривалу ад'ювантну терапію тамоксифеном, зазнають підвищеного ризику розвитку несприятливих побічних ефектів прискореного біологічного старіння [16].

Є підстави вважати, що інший антиестрогеновий препарат з покращеними фармакодинамічними властивостями та м'якшим токсичним профілем, тореміфен, позбавлений подібних негативних ефектів, проте для остаточних висновків необхідно провести пряме порівняльне дослідження двох препаратів не з погляду їх протипухлинної активності, а щодо впливу на потенційні віддалені ускладнення. Подібні дослідження вже заплановані та проводяться на кафедрі онкології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Комбінація радіологічних, сироваткових і генетичних маркерів може відобразити справжню картину біологічного віку пацієнта та дозволить оцінити траєкторію аномального прискореного старіння у жінок із раком молочної залози, які отримують ескалаційну ад'ювантну ендокринну терапію.

## Профілактика прискореного біологічного старіння в онкологічних пацієнтів

Враховуючи актуальність проблеми, необхідно розробити стратегію профілактики прискореного біологічного старіння в онкологічних пацієнтів, яка має включати вплив на індивідуальні фактори ризику хворого: виключення вживання тютюнового диму, зміна дієти, обмеження калорійності продуктів, збільшення фізичної активності за рахунок аеробних вправ, медикаментозна терапія за допомогою кардіотропних препаратів, статинів і сенсолітиків.

Важливим є усунення негативних психосоціальних факторів (депресії, тривоги, хронічного стресу, відсутності соціальної підтримки), а також покращення доступу до якісної ранньої діагностики можливих ускладнень протипухлинної терапії на всіх етапах захворювання, у тому числі під час реабілітації.

Слід провести порівняльний аналіз впливу препаратів ад'ювантної ендокринної терапії (тамоксифен, тореміфен, інгібітори ароматази) на ризик прискореного біологічного старіння у жінок, які завершили радикальне лікування з приводу раку молочної залози і мають хороші перспективи щодо одужання.

## Висновки

Дедалі більше даних свідчать, що протипухлинна терапія має ще один побічний ефект – спричиняє прискорене біологічне старіння онкологічних пацієнтів.

Було запропоновано кілька клінічних, біологічних і генетичних показників, які можуть стати потенційними маркерами біологічного віку, однак у клінічній онкології це питання ще слабо вивчено.

Планується провести аналіз ступеня вираженості кальцифікації коронарних судин за допомогою неконтрастної мультидетекторної комп'ютерної томографії серця у поєднанні з визначенням сироваткового молекулярного маркера біологічного віку – білка p16(INK4a), довжини теломер і деяких генетичних поліморфізмів схильності до розвитку атеросклерозу.

Вивчення механізмів прискореного біологічного старіння може допомогти у прогнозуванні кардіальних ризиків у жінок із раком молочної залози після завершення радикальної програми протипухлинної терапії та у виборі оптимального режиму тривалої ад'ювантної лікування, який може знизити ймовірність прогресування серцево-судинних ускладнень, асоційованих із віком.

Глибше розуміння наслідків раку, пов'язаних із біологічним старінням, призведе до розроблення нових терапевтичних стратегій, збільшення виживання та покращення якості життя пацієнтів, які перенесли онкологічні захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.



# Інгібітори PD-1: нові горизонти в лікуванні меланоми та тричі негативного раку грудної залози

**23-24 листопада 2023 року у м. Києві на базі Виставкового центру «Парковий» відбулася наймасштабніша подія у сфері онкології – конгрес «UPTODATE 4.0 + Молекулярні зустрічі». Захід об'єднав фахівців різних спеціальностей – онкологів, хірургів, радіологів, морфологів – для обміну досвідом, обговорення даних новітніх досліджень і технологій у галузі онкології. Відбулося кілька цікавих симпозіумів з актуальних питань онкології, серед яких хотілося б виділити два – присвячені сучасним аспектам лікування меланоми та тричі негативного раку грудної залози.**

## Сателітний симпозіум «Меланома»

Рак шкіри залишається вкрай актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку реєструється понад 130 тисяч нових випадків меланоми. Саме тому питання профілактики, ранньої діагностики та ефективного лікування меланоми набуває особливого значення. На жаль, в Україні спостерігаються не найкращі показники щодо захворюваності та смертності як від меланоми, так і від інших злоякісних новоутворень шкіри. З метою покращення ситуації компанія MSD ініціювала проведення сателітного симпозіуму «Меланома», на якому провідні фахівці у цій сфері поділилися власним баченням сучасних підходів до діагностики та лікування меланоми.



**Максим Сергійович Єрмаков, клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ)** представив доповідь «Важливість етапів діагностики та стадіювання у виборі тактики лікування пацієнтів з меланою ранніх стадій».

– Меланома шкіри – одна з найнебезпечніших форм раку шкіри. Захворювання становить лише близько 1% усіх випадків раку шкіри, але при цьому спричиняє більшість смертей. В Україні меланома посідає 11-те місце серед усіх злоякісних пухлин. Щорічно реєструється понад 2800 нових випадків цієї хвороби. Станом на 2022 рік на обліку перебувало близько 30 000 пацієнтів з меланою. При цьому у більшості з них діагностується I-II стадія захворювання, але майже у 10% випадків стадія меланоми на момент встановлення діагнозу не визначена. Це вказує на недостатню якість діагностики та стадіювання цієї форми раку в нашій країні. Адже саме від правильного визначення стадії залежать подальша тактика лікування пацієнта та прогноз щодо його виживаності.

Діагностика меланоми базується на:

- 1) візуальному огляді підозрілих утворень за правилом ABCDE (асиметрія, край, колір, діаметр, еволюція);
- 2) дерматоскопії – сучасному цифровому методі, що дозволяє проводити регулярний скринінг шкіри та відстежувати динаміку змін підозрілих утворень;
- 3) біопсії та гістологічному дослідженні для верифікації діагнозу.

Після встановлення діагнозу меланома важливо провести стадіювання – визначити поширеність пухлинного процесу в організмі за системою стадіювання TNM Американського об'єднаного комітету з вивчення раку (AJCC). Стадіювання меланоми має вирішальне значення для визначення прогнозу та виживаності пацієнтів. Так, меланома ІВ, ІІС та ІІІ стадій характеризується дуже високим ризиком рецидиву та прогресування, у зв'язку з чим потребує особливо ретельної діагностики та лікування.

Ретельне вивчення стану сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) та регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ) є обов'язковим елементом адекватного стадіювання меланоми та подальшого вибору оптимальної тактики лікування. Виділяють мікро- та макростази в лімфатичних вузлах (ЛВ). Клінічно приховані метастази (мікростази) – метастази у сторожових ЛВ, які

не визначаються клінічно або за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), ультразвукового дослідження (УЗД), позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ), підтверджені гістологічно та/або імуногістохімічно після виконання біопсії СЛВ. Метастази, що клінічно визначаються (макростази) – метастази в РЛВ, що визначаються клінічно або за допомогою КТ, УЗД, ПЕТ-КТ, підтверджені гістологічно та/або імуногістохімічно.

Важливо також зазначити, що статус ЛВ впливає на виживаність пацієнтів з меланою. Так, 10-річна виживаність при різних категоріях N складає 75% для N1 (метастази в 1 ЛВ); 68% для N2 (метастази в 2-3 ЛВ) та 47% для N3 (метастази в ≥4 ЛВ). Відповідно при менеджменті пацієнтів з меланою необхідно приділяти значну увагу саме адекватній діагностиці та оцінці статусу ЛВ, оскільки це є критичним фактором, що впливає на прогноз та вибір тактики лікування.

Отже, згідно з сучасними клінічними рекомендаціями, при веденні пацієнтів з меланою вкрай важливо відповідально поставитися до стадіювання захворювання, оскільки від цього залежить вибір тактики лікування та життя пацієнта.



Тему сучасних підходів до менеджменту хворих на меланому у своїй доповіді продовжила **Марія Миколаївна Кукушкіна, кандидат медичних наук, керівниця центру онкодерматології Медичної мережі «Добробут» (м. Київ)**.

– За останні роки досить активно оновлювалися рекомендації щодо ведення пацієнтів з меланою, адже цей напрям перебуває у стані перманентного розвитку – з'являються результати нових досліджень, описуються ефективні схеми лікування. Так, настанови Європейського товариства медичної онкології (ESMO) доповнили двома консенсусними рекомендаціями щодо лікування локорегіонарної хвороби та метастатичної меланоми, оновлюються рекомендації Європейської асоціації дерматоонкології (EADO) з діагностики та ведення меланоми, а також Національної онкологічної мережі США (NCCN). Що стосується українських реалій, то 9 червня 2023 року МОЗ України затвердило клінічну настанову з ведення меланоми та уніфікований клінічний протокол щодо неї. Ці документи містять узагальнені сучасні світові підходи, адаптовані до нашої системи охорони здоров'я.

Фокусуємо увагу на останніх оновленнях рекомендацій, слід детальніше розглянути ключові моменти. Ексцизійна біопсія є абсолютно обов'язковим і визначальним етапом у встановленні діагнозу меланоми. Адже саме результати гістологічного дослідження біопсійного матеріалу дозволяють верифікувати наявність злоякісної пухлини та визначити її основні характеристики. При проведенні біопсії ми отримуємо інформацію про два ключових параметри: товщину пухлини за Бреслоу та наявність чи відсутність звиразкування. Саме ці показники є визначальними для вибору подальшої тактики лікування. Це пов'язано з тим, що по-перше, від товщини пухлини залежить обсяг хірургічного втручання; по-друге, саме ці параметри є визначальними при прийнятті рішення щодо доцільності

виконання біопсії СЛВ. І від її результатів значною мірою залежить подальша лікувальна тактика.

Відповідно до наявних рекомендацій, пацієнти з меланою товщиною за Бреслоу <0,8 мм без звиразкування потребують лише хірургічного лікування у вигляді широкого висічення післябіопсійного рубця із відступом по 1 см; біопсія СЛВ та ад'ювантна терапія не показані. При меланомі з товщиною за Бреслоу 0,8-1,0 мм без звиразкування або ≤1,0 мм зі звиразкуванням виконання біопсії СЛВ може обговорюватись, у тому числі може бути прорахований індивідуальний ризик ураження СЛВ,

Якщо товщина пухлини за Бреслоу >1,0 мм (T2-T4), біопсія СЛВ є обов'язковою діагностичною процедурою, яка дозволяє визначити наявність прихованих метастазів у лімфатичних вузлах та уточнити стадію захворювання: за відсутності ураження СЛВ пацієнту встановлюють I або II стадію, за наявності прихованих метастазів – III стадію.

**За сучасними поглядами, при ІВ, ІІС та ІІІ стадіях меланоми наявний високий ризик розвитку рецидивів. Зокрема, при ІВ стадії частота рецидивів становить 30%, ІІС стадії – 45%, а при ІІІС – майже 75%; при цьому середній час до розвитку рецидиву дорівнює 23; 15 та 5 місяців відповідно. Саме тому для контролю захворювання та покращення виживаності цієї категорії пацієнтів своєчасне призначення ад'ювантної терапії набуває вирішального значення.**

У контексті вибору оптимальної тактики лікування хворих на меланому досить гостро стоїть питання доцільності виконання біопсії СЛВ. Адже деякі дослідники пропонують відмовитися від цієї процедури та одразу розпочинати ад'ювантну терапію після хірургічного втручання. Проте наявні докази свідчать, що знання статусу СЛВ може істотно вплинути на прийняття рішення щодо подальшого лікування.

C. Sharon та співавт. (2023) у дослідженні щодо користі визначення статусу СЛВ для надання рекомендацій щодо ад'ювантної терапії визначили, що порівняно з ад'ювантним лікуванням усіх пацієнтів статус СЛВ був пов'язаний із інформуванням про чисту користь у ширшому діапазоні порогових значень від 30 до 78%. Важливість виконання біопсії СЛВ продемонстровано і в дослідженні A.N.R. Vargey та співавт. (2023), в якому проаналізовано дані Australian Melanoma Genome Project щодо ефективності ад'ювантної терапії та ролі біопсії СЛВ у пацієнтів з меланою II (ІВ-ІІС) стадії. Беручи до уваги отримані дані, можна з упевненістю стверджувати, що на сьогодні немає підстав для виключення процедури біопсії СЛВ з алгоритму обстеження та подальшого ведення хворих на меланому. Тому оптимальне лікування зони регіонарного лімфоколектору для первинних меланом високого ризику T2-T4 може бути досягнуто шляхом поєднання біопсії СЛВ та ад'ювантної імунотерапії, а не окремими методами.

Важливим елементом стадіювання та вибору тактики при поширених формах меланоми є оцінювання поширеності захворювання, зокрема за допомогою методів візуалізації. Віддалені метастази за наявності прихованих метастазів у СЛВ (N1a або N2a) виявляються менш ніж у 2% випадків, при метастазах у РЛВ, що визначаються клінічно, частота ураження внутрішніх органів збільшується до 4-16%, а при II стадії захворювання частота наявності віддалених метастазів значно нижча.

Дослідження KEYNOTE-716 було присвячене оцінці ефективності ад'ювантної імунотерапії у пацієнтів із ІВ-ІІС стадіями захворювання. У дослідженні взяли участь 976 пацієнтів з меланою ІВ та ІІС стадій, які були рандомізовані у групи ад'ювантної терапії пембролізумабом або плацебо. Результати дослідження продемонстрували зниження ризику розвитку рецидиву

на 38% у групі пембролізумабу порівняно з плацебо та зниження ризику виникнення віддалених метастазів у групі пембролізумабу на 41%. При цьому при застосуванні пембролізумабу частота утворення віддалених метастазів як першого рецидиву виявилася меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Меланома III стадії характеризується наявністю метастазів у РЛВ. Зважаючи на ризик подальшого прогресування, ведення таких пацієнтів потребує комбінованого підходу. Першим етапом залишається радикальне хірургічне втручання. При метастатичному ураженні СЛВ пацієнтам не рекомендують виконувати повну регіонарну лімфодисекцію, а за наявності метастазів у РЛВ, що визначаються клінічно, проведення повної регіонарної лімфодисекції обов'язкове. У разі відсутності даних про ураження внутрішніх органів пацієнтам з III стадією показана ад'ювантна системна терапія. Як ад'ювантне лікування може застосовуватися і таргетна терапія інгібіторами BRAF/MEK для носіїв мутації в гені *BRAF*, й імунотерапія інгібіторами PD-1 (пембролізумаб). Результати дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054 щодо вивчення ефективності ад'ювантної терапії пембролізумабом порівняно з плацебо у пацієнтів з меланою III стадії продемонстрували статистично значуще та клінічно важливе покращення безрецидивної та загальної виживаності в групі ад'ювантної терапії пембролізумабом порівняно з плацебо. Зокрема, частка пацієнтів без рецидиву захворювання склала 55% у групі пембролізумабу проти 38% у групі плацебо. П'ятирічна виживаність до розвитку віддалених метастазів становила 61% у групі пембролізумабу і 44% – плацебо.

Проведений аналіз сучасних підходів до ведення пацієнтів з меланою шкіри дозволяє констатувати таке. По-перше, прогноз захворювання та вибір оптимальної терапевтичної стратегії залежать від низки факторів, серед яких визначальне значення мають характеристики пухлини, статус РЛВ і наявність віддаленого метастазування. По-друге, результати рандомізованих клінічних досліджень переконливо демонструють високу ефективність імунотерапії з використанням препарату пембролізумаб як ад'ювантного лікування хворих на меланому II та III стадій.

Отже, реалізація сучасної концепції мультидисциплінарного ведення онкологічних хворих із використанням доказово ефективних схем лікування дає можливість досягти вагомому прогресу у боротьбі з меланою шкіри.

#### Сателітний симпозиум «Тричі негативний рак грудної залози»

Тричі негативний (ТН) рак грудної залози (РГЗ) становить приблизно 10-15% усіх випадків РГЗ. Він характеризується агресивним перебігом, швидким ростом і високою ймовірністю метастазування. На жаль, донедавна можливості терапії таких пухлин були обмеженими. Проте останні роки принесли певні зрушення у розумінні біологічних механізмів і лікуванні ТНРГЗ. З'являються обнадійливі дані щодо застосування імунотерапії, зокрема інгібіторів PD-1 у цієї категорії пацієнток. У рамках сателітного симпозиуму, присвяченого менеджменту пацієнток з ТНРГЗ, обговорювалися новітні підходи до терапії цього захворювання.



**Денис Володимирович Поміничук, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», хірург-онколог, пластичний хірург, керівник Verum Mammology Expert Center (м. Київ)** представив доповідь «Алгоритм ведення пацієнтки з ТНРГЗ: від діагностики до хірургії».

– При менеджменті пацієнток з ТНРГЗ важливим є саме комплексний підхід на всіх етапах – від скринінгу та ранньої діагностики до хірургічного лікування й подальшого динамічного спостереження, – який є запорукою успіху в боротьбі з цією хворобою. На етапі діагностики дуже важливо не пропустити можливості для виявлення ТНРГЗ на ранній стадії шляхом якісної маммографії, УЗД та, за потреби, магнітно-резонансна томографія грудних залоз.

Обов'язковим етапом обстеження кожної пацієнтки з ТНРГЗ є проведення комплексного генетичного аналізу методом секвенування наступного покоління (NGS). Генетичне дослідження дозволяє визначити наявність мутацій у «генах схильності до РГЗ», зокрема *BRCA1*, *BRCA2* та інших, і є обов'язковим для всіх пацієнток з ТНРГЗ будь-якого віку. Мутаційний статус цих генів істотно впливає на вибір терапевтичної, хірургічної тактики та прогноз захворювання. Зокрема, ризик розвитку раку контралатеральної грудної залози протягом 8 років після первинної діагностики становить 18% для носіїв мутації *BRCA1* та 12% – мутації *BRCA2*, за відсутності мутації *BRCA* ризик значно нижчий – лише 4%.

Відповідно до наявних рекомендацій, неоад'ювантна хімотерапія (НАХТ) визначається як основний і першочерговий етап специфічної терапії ТНРГЗ та призначається навіть при ранній стадії захворювання, виняток складають пухлини розмірами <5 мм без ураження пахвових ЛВ. Зазвичай застосовується комбінація антрациклінів, таксанів і похідних платини за різними схемами. Вибір схеми НАХТ базується на особливостях пухлини, мутаційному статусі *BRCA*, віці пацієнтки, наявності супутніх захворювань та інших факторах. Зокрема, за наявності мутації *BRCA* рекомендовано включати у схему неоад'ювантної терапії препарати платини. При ураженні ЛВ в доопераційному режимі найефективнішою є схема хімотерапії (ХТ) із включенням інгібіторів PD-1 (пембролізумаб). Після завершення НАХТ її ефективність оцінюється за допомогою інструментальних та лабораторних методів. На підставі цієї оцінки та інших даних про пухлинний процес приймається рішення про обсяг хірургічного втручання. Такий підхід дає можливість персоналізувати терапію та покращити її результати.

Проведення хірургічного лікування після НАХТ вимагає дотримання низки умов для досягнення найкращих результатів, а саме:

- трепанобіопсія первинної пухлини та маркування центру пухлини рентгеноконтрастним кліпсом/маркером на етапі діагностики;
- обов'язкова тонкоголова аспіраційна біопсія/трепанобіопсія пахвових ЛВ за підозри метастатичного ураження за даними фізикального огляду та/або УЗД і встановлення кліпсів в уражений ЛВ;
- інтраопераційний рентгенологічний контроль зразка, видаленого під час операції, для підтвердження адекватного висічення позначеної рентгеноконтрастним кліпсом ділянки ложа пухлини; наявність обладнання для біопсії СЛВ;
- інтраопераційне гістологічне експрес-дослідження та остаточний патогістологічний висновок щодо країв резекції та багато інших методів.

Наразі у підходах до хірургічного лікування РГЗ виділяють окремо хірургію грудної залози та ЛВ. Хірургія грудної залози передбачає вирішення питання об'єму резекції тканини залози або видалення всієї паренхіми зі збереженням естетичного вигляду органа. Спектр оперативних втручань варіює від органозбережних операцій до радикальних масктектомій. Перелік варіантів хірургічних втручань залежить від кваліфікації хірурга та матеріально-технічного забезпечення медичного закладу. Вибір методу залежить від розміру та локалізації пухлини, співвідношення з об'ємом грудної залози, наявності або відсутності мутації *BRCA*, а також бажання пацієнтки. На етапі хірургії РЛВ приймається рішення про обсяг оперативного втручання на лімфоколекторі (лімфодисекція, біопсія СЛВ чи комбіновані варіанти). Ключовим моментом є маркування ЛВ до початку НАХТ. Такий поділ дозволяє чітко структурувати хірургічну тактику, індивідуалізувати підхід та оптимізувати локорегіонарний контроль при лікуванні ТНРГЗ.

Важливо також зазначити, що хірургічна тактика щодо аксиллярних ЛВ залишається провідним компонентом лікування будь-якого підтипу РГЗ, незважаючи на проведення попередньої ХТ. Основна мета полягає в забезпеченні локорегіонарного контролю пухлини, а також стадіювання захворювання. Біопсія СЛВ на сьогодні залишається золотим стандартом хірургії РГЗ, оскільки дає найповнішу інформацію про стан регіонарних лімфатичних колекторів. В окремих випадках за наявності позитивної відповіді уражених ЛВ на попереднє лікування можливе виконання біопсії СЛВ, а у разі повної відповіді на ХТ – збереження лімфатичного колектору.

Отже, при менеджменті пацієнток з ТНРГЗ важливо дотримуватися комплексного підходу та мультидисциплінарної взаємодії на всіх етапах лікувально-діагностичного процесу для досягнення найкращих результатів у боротьбі з онкологічним захворюванням.



Продовжила тему сучасних підходів до терапії ТНРГЗ **Наталія Миколаївна Отченаш, лікар-онколог, хімотерапевт, завідувачка хімотерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології»** у доповіді «Досвід застосування імунотерапевтичної терапії для пацієнтів з ранніми стадіями ТНРГЗ».

– Пацієнтки з ТНРГЗ мають нижчу виживаність, ніж при інших підтипах РГЗ. Чотирирічна виживаність залежно від підтипу РГЗ складає 92,5% у групі HR+/HER-; 90,3% у групі HR+/HER-; 82,7% у групі HR-/HER+ та 77,0% при ТНРГЗ.

Важливо дотримуватися мультидисциплінарного підходу до лікування пацієнток з ТНРГЗ, який включає співпрацю онкомамолога, патологоанатома, рентгенолога, радіаційного та медичного онколога. Саме така команда має приймати рішення щодо плану лікування конкретної пацієнтки на основі клінічного обстеження та гістологічного дослідження біоптату пухлини.

Згідно з останньою версією рекомендацій NCCN, для лікування ТНРГЗ високого ризику (наявність метастазів у ЛВ, великі розміри пухлини, інвазія в шкіру чи строму) найефективнішою є така схема:

- 1-й етап: передопераційна терапія (НАХТ) пембролізумабом (анти-PD-1 імунотерапія) в комбінації з карбоплатином і паклітакселом;
- 2-й етап: передопераційна ХТ пембролізумабом в комбінації з циклофосфамідом і доксорубіцином/епірубіцином;
- 3-й етап: післяопераційна (ад'ювантна) терапія пембролізумабом. Така комбінація імунотерапії та ХТ з використанням кількох ліній лікування дозволяє значно покращити безрецидивну та загальну виживаність при цьому агресивному підтипі РГЗ.

У дослідженні KEYNOTE-522 оцінювали ефективність застосування пембролізумабу в комбінації з ХТ в неоад'ювантному та ад'ювантному режимах у пацієнток із раннім ТНРГЗ. Загалом до дослідження було включено 1174 пацієнтки із ТНРГЗ. Пембролізумаб застосовували протягом восьми циклів через кожні 3 тижні у поєднанні з ХТ. Для ХТ використовували паклітаксел з карбоплатином упродовж 4 циклів із наступним застосуванням доксорубіцину або епірубіцину у поєднанні з циклофосфамідом. Після оперативного втручання пацієнткам було проведено дев'ять додаткових циклів ад'ювантної терапії пембролізумабом або плацебо тривалістю 27 тижнів. Основними критеріями ефективності терапії визначалися виживаність без подій (EFS) та частота досягнення повної патоморфологічної відповіді (pCR). Пацієнток спостерігали в середньому 41 місяць.

Були отримані такі результати щодо ефективності: 3-річна EFS склала 84,5% у групі пембролізумабу проти 76,8% у контрольній групі; частота досягнення pCR становила 64,8 проти 51,2% на користь пембролізумабу; перевага пембролізумабу зберігалася незалежно від статусу ЛВ та стадії захворювання. Водночас наголошується, що навіть у разі досягнення pCR пацієнткам з ТНРГЗ все одно показана подальша ад'ювантна ХТ для запобігання рецидиву. Адже аналіз 5-річної виживаності у дослідженні KEYNOTE-522 показав переваги групи хворих, які продовжували отримувати пембролізумаб після операції. Також зазначається, що комбінація пембролізумабу з ХТ мала прийнятний профіль безпеки без істотного підвищення ризику небажаних явищ порівняно з лише ХТ.

Таким чином, результати сучасних клінічних досліджень свідчать, що додавання інгібітора PD-1 пембролізумабу до стандартної ХТ у неоад'ювантному та ад'ювантному режимах дозволяє значно покращити виживаність цих хворих. Крім того, така комбінована імунотерапія має прийнятний профіль безпеки.

Підготувала **Анна Сочнева**



## З М І С Т

## ГЕМАТОЛОГІЯ

Інгібіторна форма гемофілії: періопераційне планування та результати хірургічного втручання в ретроспективному когортному дослідженні .....	13
--	----

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Оптимальне застосування гільтеритинібу для лікування пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та FLT3+ Проект резолюції ради експертів А. Вежбовська, С. Клименко, Т. Перехрестенко та ін. ....	11
Ефективність акалабрутинібу у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією та цитогенетичними факторами несприятливого прогнозу І.А. Крячок, С.В. Клименко, А.О. Товстоган та ін. ....	23-24

## ОНКОЛОГІЯ

Рак і прискорене біологічне старіння О.О. Ковальов .....	3
Інгібітори PD-1: нові горизонти в лікуванні меланоми та тричі негативного раку грудної залози М.С. Єрмаков, М.М. Кукушкіна, Д.В. Помінчук та ін. ....	4-5
UPTODATE 4.0: актуальне в онкології – 2023 О. Єфіменко, А. Безносенко, О. Ковальов та ін. ....	8-10
Вплив хіміотерапії на репродуктивну систему чоловіка І.Я. Клявзунік .....	14
Гліобластома Стандарт медичної допомоги .....	26-29

## НОВИНИ МОЗ

Затверджено цикли спеціалізації й удосконалення  
для професіоналів у сфері охорони здоров'я

Відтепер цикли спеціалізації та тематичного удосконалення запроваджені не лише для лікарів, фармацевтів і медсестер, а й для інших професіоналів у сфері охорони здоров'я. Наприкінці січня Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) затвердило Номенклатуру спеціальностей професіоналів у галузі охорони здоров'я і Перелік циклів спеціалізації та тематичного удосконалення за спеціальностями професіоналів у галузі охорони здоров'я та професіоналів з вищою немедичною освітою. Підставою прийняття такого наказу стала вимога постанови Кабміну щодо безперервного професійного розвитку не лише для лікарів, фармацевтів і медсестер, а й інших професіоналів системи охорони здоров'я. Крім того, проходження спеціалізації за певною післядипломною спеціальністю є обов'язковою кваліфікаційною вимогою для працевлаштування у закладі охорони здоров'я.

Ще торік у закладах вищої освіти, що належать до сфери управління МОЗ, розпочалася робота із запровадження відповідних циклів спеціалізації та тематичного удосконалення.

Для яких груп професіоналів запроваджують такі цикли?

1. Професіонали у галузі охорони здоров'я у медзакладах:

- професіонали з реабілітації: ерготерапевти, фізичні терапевти, протезисти-ортезисти, терапевти мови і мовлення тощо;
- професіонали з трансплант-координації: трансплант-координатори, трансплант-координатори патолого-анатомічного бюро (бюро судово-медичної експертизи) тощо;
- професіонали медико-фармацевтичного профілю: експерти з оцінки медичних технологій, професіонали з клінічних досліджень, професіонали з фармаконагляду тощо.

2. Професіонали з вищою немедичною освітою, які працюють у системі охорони здоров'я та перелік посад яких затверджено наказом МОЗ № 346 від 24.02.2021, а саме:

- професіонали лабораторного та медико-профілактичного профілю: бактеріологи, вірусологи, генетики, ентомологи, біохіміки, імунологи, мікробіологи, паразитологи, цитоморфологи, фахівці з громадського здоров'я, фахівці з довілля та здоров'я, фахівці з дослідження факторів навколишнього середовища;
- професіонали судово-медичного профілю: судові експерти-імунологи, експерти-токсикологи, експерти-цитологи;
- професіонали з психологічної допомоги та духовної опіки: клінічні психологи, психотерапевти, капелани в охороні здоров'я.

Завдання та обов'язки вищезгаданих професіоналів у сфері охорони здоров'я передбачають великий обсяг роботи та широкі сфери професійної відповідальності, безпосередньо пов'язаної з наданням медичної, фармацевтичної, реабілітаційної та психологічної допомоги пацієнтам. Це визначають затверджені професійні стандарти та кваліфікаційні характеристики. Тож представники таких спеціальностей також мають долучатися до безперервного професійного розвитку, щоб українські пацієнти отримували сучасну медичну допомогу.

<https://moz.gov.ua/>

Анкета  
читача

Здоров'я® України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Анкету також  
можна заповнити тут:



Для нас важливо знати  
вашу думку!

Заповніть анкету  
та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я  
України. Медичні видання»,  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного  
номера «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Прізвище, ім'я, по батькові .....

Спеціальність, місце роботи .....

Індекс .....

місто .....

село .....

район ..... область .....

вулиця ..... будинок .....

корпус ..... квартира .....

Телефон контактний: .....

E-mail: .....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис .....

Чи сподобався вам тематичний номер  
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»? .....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....
2. ....
3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять? .....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера  
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»? .....

На яку тему? .....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

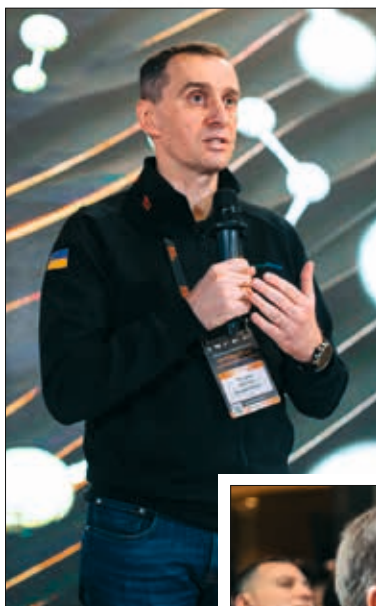
# UP20DATE 4.0: актуальне в онкології – 2023



23 та 24 листопада 2023 року в Києві проходив 4-й щорічний онкологічний конгрес «UpToDate 4.0 + Молекулярні зустрічі», в якому взяли участь понад 800 лікарів різних спеціалізацій у сфері онкології. Захід об'єднав хірургів, клінічних онкологів, патоморфологів, генетиків і громадських активістів. Конгрес відбувся завдяки плідній співпраці провідних медичних установ, його організаторами виступили Міністерство охорони здоров'я України, Українська спілка клінічних онкологів (УСКО) – OncoHUB, ДНП «Національний інститут раку» (НІР), Медична лабораторія CSD LAB та Глобальний альянс медичних знань (GMKA). Були розглянуті важливі питання щодо сучасних методик діагностики, нові настанови авторитетних міжнародних медичних спільнот, досягнення світової науки в сфері онкології.

На відкритті конгресу виступили міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко, генеральна директорка НІР Олена Єфіменко, керуючий партнер Медичної лабораторії CSD LAB Олександр Дудін та голова OncoHUB Андрій Безносенко.

Віктор Ляшко акцентував увагу на потребі забезпечення в Україні якісної та сучасної медичної допомоги, яка відповідає сьгоднішнім викликам. В умовах російсько-української війни зростає кількість онкохворих унаслідок невчасного обстеження населення, недоступності медичної допомоги або неможливості дотримуватися здорового способу життя й уникати стресів. Тому залишається нагальною потреба в оновленні клінічних настанов, стандартів і протоколів, у розвитку технічного оснащення медичних установ, а також у вдосконаленні знань та компетенцій лікарів, залученні кращих практик і методів діагностики.



і новими можливостями. Такі зусилля мають допомогти лікарю бути більш ефективним, а пацієнту – отримати шанс на виживання та покращення якості життя. І це дуже важливо, оскільки, незважаючи на наявність можливостей для точної діагностики та лікування, Україна все ще є країною із високою смертністю від раку. Тому залишається актуальним спонукати людей дбати про своє здоров'я, щоб запобігати хворобам або виявляти їх на ранніх стадіях з набагато вищим шансом на одужання.

Андрій Безносенко також наголосив, що захід спрямований на зближення лікарів України, адже він надає унікальну можливість обмінюватися даними нових досліджень і персональним досвідом. Вперше розширено представлені програма

– Якщо залишити поза увагою ранні випадкові спостереження, то припущення про те, що бактерії можуть спричиняти рак, було зроблене в кінці XVIII століття. Проте протягом майже 100 років після цього все ще неможливо було сформулювати і науково обґрунтувати теорію бактеріального канцерогенезу, оскільки випадкові спостереження та розрізнені факти виявлення різних патогенних бактерій у нормальних і пухлинних тканинах організму не давали такої змоги. У 1790-х роках патологоанатом В. Рассел (Шотландія) вперше виділив із клітин пухлин людини мікроорганізми, які він назвав фуксиновими тільцями. У 1920 році акушер Дж. Янг (Шотландія) неодноразово виділяв і вирощував плеоморфні бактерії зі зрізів різних пухлин, а хірург М. Скотт (США) підтвердив знахідку Дж. Янга та вказав, що досліджуваний ним мікроорганізм проходить стадію кока, палички та спори. У 1930 році В. фон Бремер (Німеччина) описав мікроорганізми, виявлені в крові онкологічних хворих. Пізніше



На сьогодні можна виділити декілька основних механізмів, що беруть участь у виникненні чи прогресуванні раку під впливом бактерій або продуктів їх метаболізму: хронічне запалення, порушення нормального функціонування імунної системи організму хазяїна, модуляція проліферативних – антипроліферативних та інших шляхів сигнальної трансдукції, а також індукція нестабільності геному хазяїна. Але якщо розглядати канцерогенний вплив на організм людини окремого виду бактерій, то стає очевидним, що реалізуються не всі механізми. Один із цих механізмів може бути провідним, а інші – опосередковано задіяними у здійсненні різних етапів бактеріального канцерогенезу.

Доведено, що бактерія *Salmonella enterica*, яка спричиняє черевний тиф (*Serovar typhi*), здатна призводити до підвищення ризику розвитку раку жовчних проток і печінки, а також злоякісних новоутворень інших локалізацій, серед яких пухлини підшлункової залози, легень і прямої кишки. Питання щодо ролі *Chlamidia psittaci* у виникненні й розвитку лімфоми ока до кінця не з'ясоване, незважаючи на те що її ДНК була знайдена майже в 90% зразків тканини лімфоми придатків ока. Більшість епідеміологічних досліджень не дозволяють встановити чіткий зв'язок між інфекцією *Chlamidia psittaci* та розвитком лімфоми та вказує на надзвичайно високу варіабельність цього

Олена Єфіменко привітала учасників заходу та коротко представила останні досягнення НІР, зокрема, отримання нового діагностичного обладнання: 3 комп'ютерних томографів, ангиографа та другого апарата для МРТ. Виконано ремонт і реконструкцію приміщень, в яких буде розміщений апарат для МРТ, що дасть змогу зробити обстеження доступнішими та надавати високоспеціалізовану медичну допомогу населенню. НІР також проводить широку інформаційну кампанію про наявні безкоштовні сервіси та послуги. В інституті працює потужна команда наукових співробітників, онкологів, хірургів, що дозволяє надавати консультації не лише онкологічним диспансерам, а й обласним лікарням і відділенням, які приймають онкологічних пацієнтів. Запрошуючи учасників відвідати НІР, спікерка наголосила, що це буде одним із кроків для об'єднання зусиль щодо впровадження спільних інноваційних науково-практичних, освітніх проєктів, які є життєво важливими у поліпшенні результатів лікування та якості життя пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

На думку Олександра Дудіна, «UpToDate 4.0 + Молекулярні зустрічі» є важливим новим кроком до підвищення рівня обізнаності щодо вчасної діагностики та персоналізованої тактики лікування. Для цього необхідна постійна комунікація з медичною спільнотою та громадськістю. Разом з колегами з OncoHub Медична лабораторія CSD LAB прагне об'єднати лікарів для обміну знаннями, передовими технологіями, досвідом



молекулярної онкології та секція з радіаційної онкології для мультидисциплінарного підходу в щоденній клінічній практиці лікарів-онкологів. Захід забезпечує унікальну можливість для лікарської спільноти отримувати нові рішення в сучасних тенденціях і взаємодіяти з визнаними експертами.

Член правління Національної асоціації онкологів України, завідувач кафедри онкології, онкохірургії та променевої діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов розповів про рак як інфекційну хворобу, висвітливши результати експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень щодо участі бактеріальних інфекцій в ініціації або промочії раку. Основою тезою виступу стала цитата Роберта Вайберга: «Як тільки з'являються багатоклітинні організми і починається їх розмноження, рак стає неминучим».

вчені з Франції знайшли бактерії в крові хворих на лімфому Ходжкіна та інші форми злоякісних новоутворень, включаючи лейкемію. У 1970-х роках мікробіолог Тадеші з колегами (Італія) виділили в еритроцитах хворих на рак «гранули», що виявилися бактеріями та були культивовані в лабораторних умовах.

Молекулярно-біологічні механізми індукції злоякісної трансформації і розвитку пухлини в організмі під впливом бактерій не лише не з'ясовані, а й не зовсім зрозумілі. На сьогодні достовірно відомо, що бактерія *Helicobacter pylori* призводить до формування виразки, а потім до виникнення раку шлунка або пухлин лімфоїдної тканини, асоційованих зі слизовою оболонкою – MALT-лімфом. У 1994 році робоча група Міжнародного агентства з дослідження раку включила *H. pylori* до канцерогенних агентів I класу. Таким чином, нині *H. pylori* є єдиною бактерією, участь якої в процесі канцерогенезу людини доведена і визнана.







застосування в онкології зараз активно досліджується. Таким чином, результати багатьох експериментальних і клінічних досліджень дозволяють стверджувати не тільки про причетність багатьох збудників хронічних захворювань до розвитку в організмі неопластичних змін, а й про їх належність до субстанцій, які проявляють виражену протипухлинну дію.

З доповіддю «Стратегія покращення якості: де ми зараз» виступила лікар-онколог НІР, виконавча директорка ГМКА Інеса Гуйванюк.

Програма покращення якості медичної допомоги в українських лікарнях насамперед включає якісну хірургічну допомогу, що повинна бути своєчасною, доступною, ефективною, безпечною та орієнтованою на пацієнта. Якщо допомога оптимізована, вона потребує менше ресурсів і скорочує терміни госпіталізації та фінансове навантаження. Важливим аспектом програми є збір даних і внесення їх до електронної бази RedCap в режимі реального часу, стандартизація прискорення відновлення після операції (ERAS), інфекційний контроль та антибіотикопрофілактика, аналіз ускладнень і летальності на основі медико-діагностичного контролю, а також освіта для лікарів і пацієнтів. Такі підходи дозволяють використовувати менше ресурсів медичних закладів, зменшити кількість ускладнень у пацієнтів і забезпечити належну онкологічну допомогу. Отже, якісна хірургічна допомога – це робити правильні речі у правильний

явища. Достатньо успішним можна вважати вивчення асоціації між *Chlamidia pneumoniae* і раком легені щонайменше у 8 незалежних епідеміологічних дослідженнях в осіб із серологічно підтвердженою інфекцією *Chlamidia pneumoniae* в анамнезі. Інфікованість цією бактерією також підвищує ризик виникнення раку легені у курців, що свідчить про синергізм канцерогенної дії двох різних етіологічних чинників.

Однак слід наголосити, що для мікробних симбіонтів характерний також позитивний вплив на організм людини. Так, мікробіоценоз кишечника забезпечує максимальні умови нормальної життєдіяльності організму за рахунок утворення біологічно активних речовин: вітамінів, амінокислот, антибіотичних речовин. Мікрофлора кишечника виконує низку важливих функцій: проявляє антиоксидантну, антимутагенну й антиканцерогенну активність, забезпечує колонізаційну резистентність слизових оболонок, підтримує оптимальний рівень метаболічних і ферментативних процесів. Симбіоз облигатних представників нормальної мікрофлори регулює множинні біохімічні реакції та фізіологічні функції кишечника людини: газовий склад, морфогенез тканин, водно-сольовий, енергетичний, білковий і жировий обмін, детоксикацію енд- й екзогенних токсичних субстанцій та низку інших фізіологічних процесів гомеостазу макроорганізму. Дисбаланс мікрофлори в організмі призводить до порушення метаболізму різноманітних субстратів рослинного, тваринного та мікробного походження.

Бактеріальні протеази гідролізують білки і пептиди, а останні під дією бактерій гідролізуються до амінокислот і пептидних залишків. Мікрофлора травного тракту бере участь у деградації ліпідів і в їх синтезі та відіграє важливу роль у метаболізмі холестерину й жовчних кислот. Їх розчинні форми під дією біфідо- та лактобактерій переводяться в нерозчинні сполуки, випадають в осад і виводяться з калом, таким чином знижується рівень холестерину й жовчних кислот у крові, печінці та жовчних шляхах, що має значення в профілактиці атеросклерозу та холелітіазу. Представники нормальної флори продукують лізоцим та інші антибіотикоподібні речовини, зумовлюючи антагоністичну активність цих бактерій і захищаючи кишечник від колонізації патогенними мікроорганізмами. Представники нормофлори в кишечнику конкурують з патогенною флорою за аргінін, треонін, аспарагінову кислоту, серин та екологічні ніші.

Для мікробних симбіонтів характерний імуностимулюючий ефект, який проявляється в посиленні фагоцитарної активності макрофагів, моноцитів, підтриманні необхідного тону протиухлинної «оборони». Тому новітні наукові дані вказують на новий предмет інтересу – цитотоксичні продукти, що продукують мікробні гени, які містяться в певних бактеріях і мають потужну летальну здатність. Можливість маніпулювання мікробіомом/мікробіотою для терапевтичного



час і спосіб правильному пацієнту та при цьому отримувати найкращий можливий результат.

Про досвід пацієнтів з онкологічними захворюваннями щодо молекулярних досліджень розповіла віцепрезидентка ГО «Афіна. Жінки проти раку» Вікторія Романюк.

Нещодавно наша громадська організація за підтримки Міжнародної протиракової спілки (UICC) реалізувала два проекти, в рамках яких пацієнтам з онкологічними захворюваннями проводились безкоштовні молекулярно-генетичні дослідження методом секвенування нового покоління (NGS). У межах першого проекту для пацієнток з раком молочної залози дуже швидко було виконано заплановану кількість досліджень на мутації генів *BRCA1/2*. Другий проект для пацієнтів з раком легені розтягнувся на багато місяців. У цих проектах для досліджень використовували різний біоматеріал: у першому – кров, у другому – біопсійний матеріал, з якого у 61% випадків провели дослідження методом NGS не вдалося через неналежну якість. Тому дослідження були виконували іншими методами – полімеразної ланцюгової реакції та імуногістохімії. В 1/3 протестованих пацієнтів були виявлені мутації. Пацієнти отримали консультації онколога щодо лікування та прийняли рішення щодо зміни терапії.



Під час реалізації проекту для пацієнтів з раком легені ми зіткнулися з тим, що таких хворих дуже рідко направляють на молекулярні дослідження, нерідко пацієнти дізнаються про необхідність їх проведення не від лікаря. Хоча молекулярне профілювання пухлини дає шанс отримати ефективне лікування, один із таргетних препаратів для лікування певного типу раку легені навіть закуповується за державні кошти, а саме дослідження входить до онкологічних пакетів послуг Програми медичних гарантій Національної служби здоров'я України, а значить має проводитись безоплатно,

регіонах його не замовляли зовсім, в деяких інших планують пролікувати за рік ерлотинібом 0,36 (!) пацієнта. Чому не замовляють? Бо не лікують цим препаратом. А не лікують, бо не роблять дослідження на виявлення мутацій.

Рівень смертності від раку легені у світі найбільший, а в Україні взагалі не використовуються навіть наявні можливості. Нещодавно в Європейському парламенті презентували 8-й звіт щодо фінансового тягаря раку легень на пацієнтів і їхні сім'ї. В опитуванні взяв участь 1161 пацієнт із раком легені та ті, хто здійснює догляд за ними. Серед усіх європейських респондентів найбільша частка пацієнтів з України.

Наступного року до специфікацій медичних гарантій буде внесено пункт про те, що лікар повинен інформувати пацієнта та/або його законного представника щодо його стану, всіх можливих методів лікування, їх переваг, асоційованих ризиків та потенційних ускладнень.

Нещодавно опубліковано наказ МОЗ про включення низки препаратів до переліку тих, за якими рекомендується провести перемовини щодо закупівлі за договорами керованого доступу. Чекаємо від МОЗ України та компаній-виробників лікарських засобів на подальші кроки, які допоможуть пацієнтам отримати ефективне лікування.

Об'єднавши зусилля усіх, від кого залежить надання медичної допомоги в Україні, ми можемо поліпшити доступ пацієнтів із раком легені до ліків і медичних послуг і таким чином змінити статистику смертності від цього захворювання.

Про оновлення 2023 року у класифікації раку ендометрію Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO) розповіла лікар-онкогінеколог НІР Ольга Хоптяна.

Для класифікації стадії раку ендометрію використовується система FIGO, що враховує розмір пухлини, поширення в лімфатичні вузли та віддалені внутрішні органи і структури. Переглянута система класифікації FIGO 2023 року включає основні зміни до I стадії. У більшості випадків I стадія характеризується пухлинами, обмеженими тілом матки, з неагресивними гістологічними типами, відсутністю екстенсивної інвазії лімфоваскулярного простору (LVSI) або агресивними гістологічними типами без інвазії міометрію.

До пухлин IA1 стадії належать такі, що обмежені поліпом ендометрію або новоутворення ендометрію неагресивного гістологічного типу. IA2 стадія включає пухлини неагресивного гістологічного типу, що охоплюють до 50% міометрію, без LVSI або фокальної LVSI. Пухлини IA3 стадії – це ендометріодні карциноми низького ступеня злоякісності, обмежені маткою, з одночасним ураженням яєчників низького ступеня злоякісності, якщо виконуються такі критерії: 1) наявна лише поверхнева інвазія



Продовження на стор. 10.

# UP2DATE 4.0: актуальне в онкології – 2023



Продовження. Початок на стор. 8.

на протигагу екстенсивній LVSI в аденокарциномах низького ступеня злоякісності, обмежених маткою. Критерії LVSI відповідають правилам BOO3, тому LVSI має належати до однієї з таких трьох категорій: LVSI негативна (0 судин); LVSI фокальна (<5 судин) або LVSI значна/екстенсивна (≥5 судин).

Оновлена система стадіювання також включає основні зміни в II стадії. За новою системою пухлини ІІА стадії включають неагресивні гістологічні субтипи, для яких характерна інвазія цервікальної строми. ІІВ стадія тепер представлена новоутвореннями неагресивних гістологічних типів зі значною LVSI, як визначено у звіті BOO3 за 2021 рік, незалежно від локального поширення пухлини. Велика кількість літератури підтверджує ці висновки. Рандомізовані клінічні дослідження, проспективні когортні дослідження, великі серії баз даних та звіти одноцентрових досліджень послідовно демонструють, що LVSI є незалежним та значущим прогностичним фактором рецидиву карциноми ендометрію.

міометрію (<50%); 2) відсутність значної/екстенсивної LVSI; 3) відсутність додаткових метастазів; 4) односторонні пухлини яєчників, обмежені яєчником, без інвазії/розриву капсули (еквівалентно рТ1а).

Пухлини ІВ стадії – неагресивні гістологічні типи з інвазією 50% і більше міометрію та відсутністю або фокальною LVSI. Пухлини ІС стадії – це агресивні пухлини всередині поліпа або обмежені ендометрієм без інвазії міометрію.

Обґрунтування встановлення цих категорій ґрунтується на фактичних даних. Карциноми ендометрію, обмежені поліпами ендометрію або ендометрієм (будь-які гістологічні підтипи), асоціюються зі сприятливим прогнозом. Для встановлення цієї категорії необхідне додаткове стадіювання, тому що значна частина (≥40%) пухлин високого ступеня злоякісності (особливо серозних карцином), які, як припускається, обмежуються поліпом або ендометрієм, мають приховане ураження лімфатичних вузлів та/або очеревини і насправді є захворюваннями ІІІ стадії.

Низькодиференційовані аденокарциноми характеризуються сприятливим прогнозом, коли вони обмежені тілом матки без LVSI або фокальної LVSI.

В окремі підгрупи пацієнток з ендометріюїдними карциномами низького ступеня злоякісності, що уражають ендометрій і яєчники, теж мають сприятливий прогноз. Раніше ці пухлини були описані як синхронні незалежні, але молекулярний аналіз встановив спільне клональне походження. FIGO схвалила критерії рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (BOO3), Європейського товариства онкогінекологів, Європейського товариства променевої терапії та онкології і Європейського товариства патологів для ідентифікації цієї групи злоякісних новоутворень, які тепер класифікуються як пухлини ІА3 стадії.

Відсутність LVSI та фокальної LVSI асоціюється зі сприятливим прогнозом



Ретроспективне дослідження за участю понад 1500 пацієнток зі Швеції з І-ІІІ стадією визначило LVSI як потужний незалежний фактор ризику розвитку метастазів у лімфатичних вузлах і зниження виживаності (навіть за відсутності метастазів у лімфатичних вузлах) у пацієнток з ендометріюїдними аденокарциномами.

Пухлини ІІС стадії представляють агресивні гістологічні типи з будь-яким ураженням міометрію, тоді як новоутворення агресивних гістологічних типів без ураження міометрію належать до ІС стадії. Агресивні гістологічні типи включають ендометріюїди високого ступеня злоякісності, серозні аденокарциноми, прозороклітинні аденокарциноми, муцинозні карциноми ендометрію шлунково-кишкового типу, недиференційовані карциноми та карциносаркоми. Знову ж таки, дані рандомізованих, проспективних когортних досліджень, великих серій баз даних і ретроспективних звітів постійно демонструють, що агресивні гістологічні

типи мають помітно вищий рівень рецидивів. Покращена оцінка ризику шляхом інтеграції молекулярних і клініко-патологічних факторів при карциномі ендометрію на ранніх стадіях була продемонстрована у багатьох дослідженнях.

На ІІІ стадії пухлина поширюється локально або регіонарно. Переглянуті підкласифікації мають на меті краще відобразити клінічну картину та прогноз, а також забезпечити відповідний процес прийняття рішень щодо лікування. Відмінності від попередньої системи стадіювання узагальнені нижче. По-перше, диференціація між інфільтрацією яєчників (ІІА1) та інфільтрацією серозної оболонки матки (ІІА2) на ІІІА стадії визначається як така, що краще відображає поведінку пухлини, особливо при карциномах високого ступеня злоякісності та неендометріюїдних карциномах.

По-друге, ІІІВ стадія тепер поділяється на дві підстадії. ІІІВ1 стадія узгоджується з попередньою стадією захворювання (ІІІВ) і характеризується ураженням піхви та/або

параметрію. Ураження тазової очеревини тепер класифікується як ІІІВ2 (попередня стадія – ІV), щоб краще відобразити клінічні рішення щодо показань до хірургічного втручання порівняно з нехірургічним лікуванням першої лінії для пацієнток із пізньою стадією захворювання. Ці рішення щодо лікування значно відрізняються у випадках обмеженого тазового та екстенсивного/екстратазового перитонеального карциноматозу.

По-третє, ІІІС стадія поділяється на мікрорастази (ІІІС1і, ІІІС2і) і макрометастази в лімфатичних вузлах (ІІІС1іі, ІІІС2іі), тоді як ізольовані пухлинні клітини не вважаються метастатичними і розглядаються як рN0(i+). Обґрунтування засноване на кращому прогнозі у тих пацієнтів, у яких є мікрорастази в лімфатичних вузлах. Ця підкатегорія також відображає зростаюче використання техніки сторожових лімфатичних вузлів, що дозволяє покращити ідентифікацію уражень невеликого об'єму, включаючи мікрорастази. Обґрунтованим підходом для хірургічного призначення ІІІ стадії проти ІV стадії є верхня межа білатерального метастазування парааортально-го лімфатичного вузла в ниркових судини.

Низькодиференційовані аденокарциноми, що уражають як ендометрій, так і яєчники і відповідають специфічним критеріям, класифікуються як пухлини ІА3 стадії, оскільки мають докази клонального зв'язку і можуть вважатися такими, що мають загальний сприятливий прогноз. У таких випадках не рекомендується ад'ювантне лікування. ІА3 стадія виключає випадки ураженням придатків матки та інвазії понад 50% міометрію, наявність вираженої LVSI, ураження обох яєчників і додаткові метастатичні ураження. Такі випадки входять до ІІІ стадії та, як і раніше, потребують ад'ювантного лікування.



Основною зміною в цій частині системи стадіювання FIGO є включення додаткової підстадії у разі екстратазових перитонеальних метастазів, які зараз класифікуються як ІVВ стадія, на відміну від відсутності ураження очеревини за межі таза, що є ІІІВ2 стадією. Місцева інвазія слизової оболонки сечового міхура та/або слизової оболонки кишечника класифікується як ІVА стадія, тоді як віддалені метастази, у тому числі в будь-яких позачеревних лімфатичних вузлах або внутрішньочеревних лімфатичних вузлах вище від ниркових судин – у легенях, печінці, мозку або кістках – тепер ІVС стадія. Карциноматоз очеревини виявляється в цілому рідко – приблизно у 2% всіх пацієнток з карциномами ендометрію, і таких пацієнток слід відрізнити від пацієнток з віддаленими метастазами.

Таким чином, поточні модифікації системи стадіювання пухлин ендометрію були внесені для подальшого визначення відмінностей щодо прогнозу та виживаності, про які повідомлялося з моменту публікації у 2009 році. При виконанні молекулярного тестування може змінюватися стадіювання раку ендометрію у І і ІІ стадіях. Жодних змін при молекулярному стадіюванні у ІІІ і ІV стадіях не відбувається. Випадки ІІІ і ІV стадій, для яких відома молекулярна класифікація, потрібно включати до ІІІm і ІVm стадії з уточненням молекулярного класу. На основі результатів молекулярного аналізу завжди потрібне позначення m, щоб



вказати зміни у разі ранніх або більш пізніх стадій. Для готовності сприйняття оновлених рекомендацій з лікування раку ендометрію слід позиціонувати стадію та групу ризику. Адаптоване визначення ризику у гістологічному висновку потребує кооперації гістологів і онкогінекологів, оскільки такий висновок буде впливати на стадію та стратегію лікування пацієнток з раком ендометрію.

Підготувала **Валентина Момот**



А. Вежбовська, доктор медицини, професор; С. Клименко, д. мед. н., професор; Т. Перехрестенко, д. мед. н., професор; І. Гартовська, к. мед. н.; О. Міщенко, к. мед. н.; О. Лисиця; У. Мельник; І. Коренькова; Ю. Кароль, к. мед. н.; Л. Ногаєва

# Оптимальне застосування гільтеритинібу для лікування пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією та FLT3+

## Проект резолюції ради експертів

28 листопада 2023 р. за підтримки компанії «Астеллас» відбулося засідання міжнародної ради експертів з питань лікування гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ) та оптимального застосування гільтеритинібу у пацієнтів з ГМЛ та позитивним статусом щодо мутації в гені FMS-подібної тирозинкінази 3 (FLT3+). До складу ради експертів увійшли провідні іноземні (Польща) й українські фахівці.

ГМЛ – злоякісне швидкопрогресуюче захворювання, що зумовлює високу летальність протягом кількох тижнів або місяців без проведення специфічного лікування. Мутації в гені FLT3 є найпоширенішими мутаціями при ГМЛ. У цілому приблизно 30% пацієнтів мають мутації FLT3 – внутрішні тандемні подвоєння (приблизно 23%) або мутації ТК-домену (приблизно 7%).

FLT3-ITD є незалежним фактором, що чинить виражений негативний вплив на прогноз на всіх стадіях ГМЛ.

Статус наявності мутації в гені FLT3 може змінюватися між діагностикою та прогресуванням ГМЛ. У зв'язку з тим, що мутації в гені FLT3 пов'язані з несприятливим прогнозом при ГМЛ, підтвердження мутаційного статусу при рецидиві може допомогти у виборі цільової стратегії лікування. У клінічних настановах Національної онкологічної мережі США щодо лікування ГМЛ усім пацієнтам рекомендується проходити тестування на наявність мутацій у гені FLT3 у кожному випадку прогресування захворювання.

Успіх терапії хронічної мієлоїдної лейкемії з використанням інгібіторів специфічної тирозинкінази став передумовою апробації інгібіторів тирозинкінази й у хворих на ГМЛ з мутацією FLT3. Після проведення великих рандомізованих досліджень інгібітори FLT3 поповнили арсенал засобів боротьби з лейкемією. У клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність використання інгібіторів FLT3 першого та другого покоління у комбінації з хіміотерапією в першій лінії терапії ГМЛ або при лікуванні рефрактерних/рецидивних форм захворювання. Інгібітори FLT3 другого покоління ефективні у комбінації з інтенсивною хіміотерапією в першій індукційній ремісії ГМЛ.

Рада експертів дійшла згоди щодо такого.

### 1. Впровадження обов'язкового тестування усіх пацієнтів з ГМЛ для визначення типу мутації.

- Розроблення та затвердження національних стандартів діагностики ГМЛ на основі сучасних міжнародних рекомендацій.

- Внесення в національний протокол лікування ГМЛ.

- Широке інформування онкогематологів про можливість тестування пацієнтів з ГМЛ (лабораторія НДСЛ «ОХМАТДИТ», лабораторія City Doctor за підтримки «Астеллас», лабораторія MLL (Німеччина)).

**При встановленні діагнозу:** щоб зробити точний вибір інтенсивної терапії серед доступних варіантів, слід прискорити результати молекулярного і цитогенетичного аналізів на наявність мутацій, наприклад, у гені FLT3 (ITD і TKD), що вимагають негайних заходів.

**У разі рецидиву:** молекулярний аналіз слід повторювати при кожному рецидиві і прогресуванні захворювання. У дорослих пацієнтів визначають статус мутації гена (FLT3-ITD або FLT3-TKD) для підбору оптимальної терапії ГМЛ.

### 2. Критерії призначення та відхилення/застереження терапії гільтеритинібом.

**Критерії відхилення/застереження.** Якщо один з пунктів нижче відповідає дійсності, то пацієнт НЕ повинен отримувати гільтеритиніб:

- вихідний QTcF > 500 мс, незважаючи на корекцію гіпокаліємії або гіпомагніємії;
- пацієнт постійно отримує терапію комбінованим P-gp та сильним індуктором CYP3A (наприклад, рифампіцином) і така терапія не може бути припинена або замінена;

- тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлдом – П'ю) – застосування не вивчалось;

- вагітність (підтверджена вагітність або позитивний тест на вагітність);

- грудне вигодовування, яке не можна припинити.

**Критерії призначення.** Щоб задовільняти критерії, необхідно відповідати ВСІМ наведеним нижче умовам:

- діагноз рецидивуюча або рефрактерна ГМЛ з мутацією FLT3 (тобто ITD або TKD);

- профіль лікування переглянуто на предмет супутнього застосування інгібіторів CYP3A, які можуть підвищувати концентрацію гільтеритинібу та потенційну токсичність;

- перегляд медикаментозного профілю при постійній терапії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (наприклад, есциталопрамом, флуоксетином, сертраліном), оскільки гільтеритиніб може знижувати їх ефективність;

- для пацієнок репродуктивного віку – консультування щодо ефективної контрацепції та співвідношення ризику й користі від лікування. Продовжувати контрацепцію протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози гільтеритинібу;

- пацієнтам чоловічої статі з партнерами дітородного віку – консультування з питань ефективної контрацепції та співвідношення ризику й користі від лікування. Продовжувати контрацепцію протягом щонайменше 4 місяців після прийому останньої дози гільтеритинібу.

Найпоширенішими причинами відміни гільтеритинібу є відсутність ефективності/прогресування/рецидив гострої мієлоїдної лейкемії (54%), смерть (13%, переважно через побічні реакції – ПР – 11% або прогресування захворювання – 3%) та ПР (13%). Причинами відміни гільтеритинібу протягом 1 року були ПР, пов'язані з лікуванням, рішенням лікаря, досягнення повної ремісії після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) і прогресування захворювання.

### 3. Перевага використання інгібітора FLT3 гільтеритинібу над хіміотерапією порятунку.

Гільтеритиніб є високоселективним інгібітором FLT3 другого покоління з активністю проти клітин ГМЛ, що мають мутації FLT3.

Результати дослідження III фази ADMIRAL, у якому гільтеритиніб порівнювали з хіміотерапією порятунку у 371 пацієнта, сприяли схваленню гільтеритинібу як монотерапії для пацієнтів із рефрактерною/рецидивною ГМЛ і мутацією FLT3. Було показано, що гільтеритиніб є більш ефективним, ніж хіміотерапія порятунку. Дослідження ADMIRAL надало переконливі докази клінічної ефективності монотерапії гільтеритинібом, оскільки:

- медіана загальної виживаності була значно довшою у пацієнтів групи гільтеритинібу, ніж хіміотерапії (9,3 проти 5,6 місяця; p<0,001).

- Відносний ризик смерті при застосуванні гільтеритинібу порівняно з хіміотерапією становив 0,64 (95% довірчий інтервал 0,49–0,83). Збільшення медіани ЗВ на 3,7 місяця вважається клінічно значущим у цій популяції пацієнтів з досить поганим прогнозом, таких як пацієнти з рецидивуючою/рефрактерною ГМЛ та мутацією FLT3;

- частка пацієнтів, які були живі протягом 1 року, становила 37,1% у групі гільтеритинібу та 16,7% у групі хіміотерапії;

- аналіз ЗВ у підгрупах показав перевагу гільтеритинібу над хіміотерапією за кількома прогностичними факторами, такими як вік,

категорія відповіді на першу лінію терапії, оцінка ризику розвитку гострої мієлоїдної лейкемії, а також для пацієнтів, які придатні до лікування низької та високої інтенсивності;

- більшість пацієнтів у групі гільтеритинібу порівняно з групою хіміотерапії порятунку досягли відповіді на лікування, в тому числі у 21,1 проти 10,5% досягнута повна ремісія. У порівнянні пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу препарату (ІТТ), медіана (95% ДІ) тривалості повної ремісії становила 14,8 місяця в групі гільтеритинібу та 1,8 місяця в групі хіміотерапії порятунку. Результати були подібними при аналізі тривалості повної ремісії з повним або частковим гематологічним відновленням (CR/CRh) – медіана 11,0 проти 1,8 місяця відповідно. Частка пацієнтів, які мали повну ремісію з CR/CRh, становила 34,0% у групі гільтеритинібу та 15,3% у групі хіміотерапії.

Результати дослідження CHRYSALIS узгоджуються з результатами дослідження ADMIRAL. Медіана ЗВ у пацієнтів з мутацією гена FLT3 становила приблизно 8,2 місяця. Загальна частота відповіді (ЗВ) на лікування становила 55,4%, включаючи повну ремісію у 12,5% пацієнтів.

Загальна частота ПР була вищою у групі гільтеритинібу (34,0 проти 15,3%). Однак в аналізі, скоригованому на тривалість терапії, ПР 3 ступеня або вище та серйозні ПР траплялися рідше у групі гільтеритинібу, ніж у групі хіміотерапії порятунку. Крім того, зі 197 пацієнтів, які залежали від гемотрансфузій на початку лікування, 34,5% (68) пацієнтів **позбулися необхідності переливання крові** протягом 56 днів від початку лікування.

Пацієнти з рецидивною/рефрактерною FLT3+ ГМЛ продовжують отримувати користь від тривалої терапії гільтеритинібом через роки після рандомізації.

**4. Гільтеритиніб є «мостом» до алогенної ТГСК для пацієнтів з рефрактерною/рецидивуючою ГМЛ, оскільки пацієнти, які отримували гільтеритиніб, мали більше шансів досягти повної ремісії та пройти ТГСК.** Також аналіз даних показує, що у пацієнтів, які відновили терапію гільтеритинібом після ТГСК, медіана ЗВ вища, ніж у тих, які не відновили терапію.

ЗВ після ТГСК становила 16,2 місяця у пацієнтів, які відновили терапію гільтеритинібом після трансплантації, порівняно з 8,4 місяця у пацієнтів, які не відновили терапію гільтеритинібом.

Велика частка пацієнтів у групі гільтеритинібу, які **прожили без рецидиву ≥2 роки**, отримали ТГСК з подальшою підтримуючою терапією гільтеритинібом. У пацієнтів обох груп, яким проводили ТГСК під час дослідження, показники ремісії до ТГСК і виживаності після ТГСК були подібними.

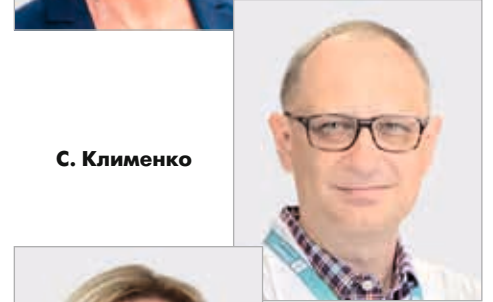
Підтримуюча терапія гільтеритинібом після ТГСК може асоціюватися з низькою частотою рецидивів у групі гільтеритинібу.

Профіль безпеки гільтеритинібу був стабільним протягом 2 років без нових або значущих повідомлень щодо безпеки.

5. Враховуючи доведену клінічну ефективність гільтеритинібу, рекомендується розглянути можливість надання пацієнтам доступу до лікування гільтеритинібом шляхом включення його до національної та регіональних програм лікування.



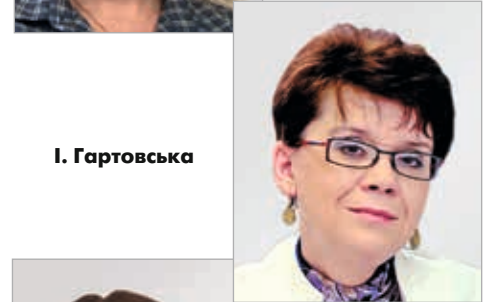
А. Вежбовська



С. Клименко



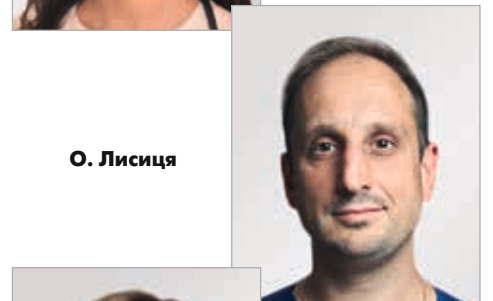
Т. Перехрестенко



І. Гартовська



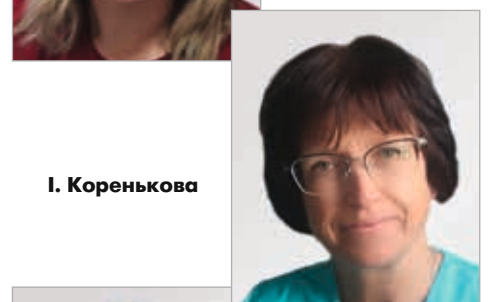
О. Міщенко



О. Лисиця



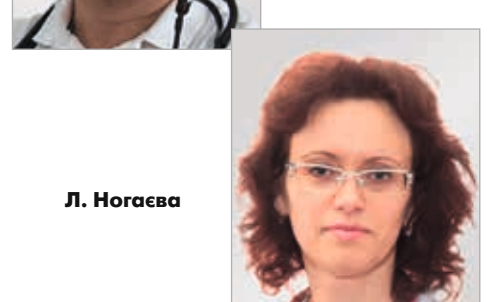
У. Мельник



І. Коренькова



Ю. Кароль



Л. Ногаєва

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Що потрібно знати про Програму медичних гарантій?

Низка медичних закладів в Україні уклали договори про медичне обслуговування й отримують фінансування від Національної служби здоров'я України за Програмою медичних гарантій.

Програма медичних гарантій включає пакети медичних послуг, що пов'язані з наданням за принципом екстериторіальності та нейтральності бюджету екстреної, первинної, спеціалізованої та паліативної медичної допомоги, реабілітації у сфері охорони здоров'я, медичної допомоги дітям до 16 років, а також медичної допомоги у зв'язку з вагітністю та пологами.

Перевірка стану свого здоров'я є безоплатною для будь-якої людини, яка підписала декларацію із сімейним лікарем, терапевтом або педіатром.

У пакет безоплатних медичних послуг у лікаря первинної ланки входить низка профілактичних обстежень. Їх оплачує Національна служба здоров'я України.

Нагадаємо, що у сімейного лікаря можна безоплатно:

- пройти діагностику й отримати лікування найбільш поширених хвороб;
- пройти профілактичний огляд та отримати медичну довідку;
- здати аналізи – загальний аналіз крові, сечі, перевірити рівень глюкози, загально-го холестерину в крові, електрокардіограму, виконати швидкі тести на вагітність, наявність вірусу імунодефіциту людини, вірусні гепатити;
- отримати поради щодо свого здоров'я, харчування, способу життя;
- проходити планові огляди дітей до 3 років;
- пройти вакцинацію за Календарем щеплень;
- отримати електронний рецепт на «Доступні ліки».

Такі регулярні обстеження і тести дозволяють виявити проблеми зі здоров'ям до перших їхніх візуальних проявів.

Медичні огляди учнів входять до Програми медичних гарантій, передбачених пакетами медичних послуг «Первинна медична допомога» та «Амбулаторна вторинна (спеціалізована) медична допомога дорослим та дітям».

У свого сімейного лікаря можна безоплатно здати такі лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкозу крові. Якщо в закладі первинної медичної допомоги немає своєї лабораторії, то вказані аналізи можна здати безоплатно за електронним направленням від сімейного лікаря у тій клініко-діагностичній лабораторії, з якою підписаний договір на ці послуги.

Батьки або законні представники дитини, якій необхідно пройти медогляд, мають звернутися до лікаря з надання первинної медичної допомоги (педіатра), з яким укладено декларацію, він надасть направлення до лікарів-спеціалістів, регламентованих для проходження медогляду.

Не потребує направлення звернення до лікаря-гінеколога, лікаря-психіатра, лікаря-нарколога, лікаря-стоматолога, а також звернення до лікаря, у якого пацієнт перебуває під медичним наглядом із хронічними захворюваннями.

Медичні заклади можуть проводити медичні огляди і на платній основі. Для таких медоглядів направлення не потрібне. Пацієнт звертається в обраний медичний заклад і платить за послугу офіційно. Це стосується випадків, коли довідка про медогляд потрібна:

- для отримання віізної візи (крім службових відряджень держслужбовців та в разі віізду на лікування);
- для влаштування на роботу;
- для отримання посвідчення водія транспортних засобів;
- для одержання дозволу на право отримання та носіння зброї громадянами;
- періодичні профілактичні огляди у певних категоріях.

Програмою медичних гарантій проведення обов'язкового медогляду працівників бюджетних установ не передбачено. Тож воно має бути оплачене коштами замовника або ж місцевого бюджету.

За матеріалами <https://phc.org.ua/>

Імуноонкологія в реаліях сьогодення: конференція молодих учених

У грудні 2023 року на базі ДНП «Національний інститут раку» відбулася наукова конференція молодих учених «Імуноонкологія в реаліях сьогодення. Чи готові ми до змін?» Основною метою конференції був обмін досвідом і досягненнями між молодими науковцями, що працюють у медичній галузі, зокрема, за напрямом онкології.

На відкритті конференції виступили генеральний директор ДНП «Національний інститут раку» Олена Єфіменко, заступник генерального директора з наукової роботи Андрій Лукашенко, голова товариства молодих вчених Іван Смоланка.

Учасники конференції мали змогу прослухати пленарні доповіді запрошених лекторів про нові досягнення медичної науки та взяти участь у роботі наукової секції клінічних випадків з метою підвищити якість і ефективність діагностики та лікування онкопатології, ознайомитися з сучасними інноваційними технологіями діагностики й імунотерапії онкологічних захворювань різних органів і систем.

Під керівництвом науково-освітнього відділу ДНП «Національний інститут раку» як провідного наукового закладу разом з кураторами з перших днів практичної підготовки майбутніх лікарів в інтернатурі відбувається також їх підготовка та орієнтація на науково-дослідницьку роботу. Це важлива складова якісної підготовки спеціалістів, що розвиває пошукові здібності, творче мислення, формує ініціативних лікарів, вагома частина з яких активно орієнтовані на науку. Основну роботу за цим напрямом проводить авторитетний професорський склад, активно залучають молодих лікарів і лікарів-інтернів до участі в науково-практичних конференціях, написання тез, наукових публікацій тощо. Так, з доповідями на науковому заході молодих учених виступили 9 співробітників ДНП «Національний інститут раку», зокрема лікарі-інтерни: Артем Микитюк (керівники доктори медичних наук А.В. Лукашенко та А.А. Бурлака), Валентина Мовчан, Віталій Козенко, Олександр Худенко (керівник член-кореспондент НАМН України, професор Е.О. Стаховський), Данило Єрющкін та Карина Швець (керівники професор В.С. Свінціцький та Т.В. Дерменжи), Марина Бондар (керівники професор С.А. Лялькін та О.М. Мартинюк).

За матеріалами <https://unci.org.ua/>

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,  
електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634  
Періодичність виходу – 7 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 620,80 грн, на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!



[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



# Інгібіторна форма гемофілії: періопераційне планування та результати хірургічного втручання в ретроспективному когортному дослідженні

**Замісна терапія препаратами факторів згортання крові, спрямована на нормалізацію гемостазу, є обов'язковою умовою будь-якого хірургічного втручання. Проте у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії розвиток антитіл до фактора VIII (FVIII) або фактора IX (FIX) унеможливує проведення адекватної факторозамісної терапії. Тому оперативні втручання у таких хворих пов'язані з високим ризиком тяжких геморагічних ускладнень як під час, так і після операції. Проведено ретроспективне когортне дослідження, метою якого було оцінити вплив інгібіторів на досягнення періопераційного гемостазу, розвиток ускладнень і необхідність змін передопераційного планування у хворих на гемофілію.**

Розвиток інгібіторних антитіл до FVIII при гемофілії А або до FIX при гемофілії В є тяжким ускладненням, що унеможливує проведення адекватної факторозамісної терапії [1, 2]. Ризик розвитку інгібіторів протягом життя становить від 25 до 40% при тяжкій формі гемофілії А, тоді як при помірній і легкій формах кумулятивний ризик упродовж життя сягає 5-15% [3, 4]. Розвиток інгібіторів відбувається рідше при гемофілії В і майже винятково спостерігається при тяжкій формі із позитивним ризиком від 1 до 10% [1, 4-6].

Окрім тяжкості захворювання, з розвитком інгібіторів асоційовані й інші генетичні та негенетичні фактори ризику: вік і режим введення при першій експозиції, тип лікування (профілактика чи лікування за потребою), імунні фактори ризику (хірургічне втручання, травма чи інфекція) [7, 8].

Залежно від пікових титрів антитіл виділяють інгібітори з низькими титрами (ІНТ) та інгібітори з високими титрами (ІВТ). ІНТ характеризуються сталим рівнем антитіл  $\leq 5$  одиниць Бетезда (БО)/мл, незважаючи на повторну експозицію препаратами факторів згортання, тоді як у разі ІВТ у будь-який час вміст інгібіторів  $> 5$  БО/мл [12-15]. Інгібітори до концентратів FVIII при гемофілії А можна усунути за допомогою індукції імунної толерантності, що передбачає часте та регулярне введення концентратів фактора протягом тривалого часу (від кількох місяців до років) [12, 16].

Хоча розвиток інгібіторів у хворих на гемофілію В трапляється рідше, інгібітори можуть бути асоційовані з анафілактоїдними реакціями на замісну терапію FIX та нефрозом під час індукції імунної толерантності [18]. Це обмежує застосування та загальну ефективність індукції імунної толерантності у пацієнтів з гемофілією В. Інші методи лікування, описані в літературі, включають плазмаферез для зниження рівня інгібіторів і десенсибілізацію для пригнічення розвитку реакцій, щоб дати змогу використати індукцію імунної толерантності [18-20].

Пацієнти зі стабільно високими титрами інгібіторів потребують введення препаратів обхідної (шунтуючої) дії, таких як концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК) [21] та рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa) [22].

Наявність інгібіторів впливає на можливість контролю гемостазу й ускладнює виконання хірургічних втручань [23]. До 1990 року хірургічні операції у пацієнтів з інгібіторами проводилися рідко і часто були невідкладними. Проте відтоді накопичився значний хірургічний досвід у цієї категорії пацієнтів [24, 25]. Завдяки удосконаленню опцій лікування та ретельному плануванню хірургічні втручання сьогодні часто безпечно виконуються у хворих на гемофілію з інгібіторами [24].

У пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії вивчали безпеку й ефективність шунтуючих агентів для досягнення періопераційного гемостазу. При цьому повідомлялося про досягнення періопераційного гемостатичного контролю під час 70-100% хірургічних процедур із застосуванням або КАПК [26, 27], або rFVIIa [28, 29]. Післяопераційні ускладнення (транзиторні післяопераційні гематоми, інфекції рани та смерть) зафіксовано приблизно у 15% процедур [27, 29].

Хоча періопераційний гемостаз і ускладнення оцінювали у хворих з інгібіторною формою гемофілії, періопераційні результати за аналогічними процедурами та подібними групами пацієнтів відповідно до статусу наявності інгібіторів не порівнювали. Проведено ретроспективне когортне дослідження, метою якого було оцінити вплив інгібіторів на досягнення періопераційного гемостазу, розвиток ускладнень і необхідність внесення змін до передопераційного планування, що можуть бути пов'язані з розвитком як гемостатичних, так і негемостатичних ускладнень.

## Методи

Використовуючи дані, зафіксовані в хірургічній базі даних Центру гемофілії та тромбозу Індіани (США), проведено ретроспективне когортне дослідження.

## Учасники

Могли бути включені в дослідження всі пацієнти з основним діагнозом гемофілія А або В, які перенесли хірургічне втручання. Операції у пацієнтів з хворобою фон Віллебранда та іншими геморагічними розладами були виключені. Також були виключені записи про операції з відсутньою датою втручання або без унікального ідентифікатора операції.

## Змінні дослідження

Наявність інгібіторів оцінювалась як присутні або відсутні на момент хірургічного втручання. При цьому операції за наявності інгібіторів категоризувалися як ІНТ у разі передопераційних титрів інгібіторів  $\leq 5$  БО/мл, незважаючи на повторну експозицію препаратами факторів згортання, або ІВТ, якщо передопераційні титри інгібіторів були  $> 5$  БО/мл у будь-який час. Третя категорія – з титрами інгібіторів, не визначеними перед операцією через наявність в анамнезі стійких інгібіторів, коли як гемостатичний агент використовували шунтуючі препарати.

Досягнення адекватного періопераційного гемостатичного контролю оцінювали як первинний результат [1]. Гемостатичний контроль визначався як адекватний, якщо він був відмінним або добрим, і як неадекватний, якщо був задовільним, поганим або взагалі відсутнім, на основі рекомендацій Всесвітньої федерації гемофілії (WFH) щодо мінімальної періопераційної крововтрати та переливання компонентів крові, порівнянних з популяцією без гемофілії [13].

Вторинні результати включали як гемостатичні, так і негемостатичні ускладнення (наприклад, інфекції, лихоманку, алергічні реакції, тромбоемболії), а також відхилення від передопераційного плану. Дані про післяопераційні ускладнення збирали протягом 2 тижнів спостереження шляхом перегляду карт, телефонних контактів та інформації з виписок із клінічної карти пацієнта. Дані про спостереження тривалістю понад 2 тижні також брали зі звітів пацієнтів.

Характеристики пацієнтів на момент операції (вік, маса тіла, стать, тип та тяжкість гемофілії), а також характеристики процедури (тип планування – планове чи екстрене, тип операції – велика чи мала, умови – стаціонар або амбулаторно), період збору даних (ретроспективний чи проспективний) та рекомендації щодо антифібринолітиків були ідентифіковані як потенційні фактори змішування і контролювалися в аналізі. Хірургічні процедури класифікувалися як великі або малі з урахуванням рівня хірургічної інвазивності (визначеної за необхідністю загально-го чи спинномозкового знеболювання, потреби в дихальній підтримці та проникнення в основну порожнину тіла), клінічного судження та рекомендацій WFH щодо запланованої кількості послідовних періопераційних днів гемостатичної підтримки [32, 33].

## Результати

### Опис хірургічних втручань в осіб з гемофілією А та В

Протягом 22 років дослідження (1998-2019) у центрі було проведено 1492 хірургічні процедури в 539 осіб з гемофілією. Більшість популяції склали дорослі (69,2%); чоловіки (91,2%), хворі на гемофілію (67,8%), з тяжкою формою захворювання (44,3%), яким була проведена мала процедура (63,8%). Більшість втручань були виконані

в стаціонарних умовах, головним чином у період проспективного збору даних (2006-2019).

Загалом 72 (4,8%) процедури були проведені в 20 (3,7%) пацієнтів з інгібіторами. ІВТ були в 37,5% (27/72) із них, ІНТ – у 18,1% (13/72), а титр інгібіторів на час операції не тестувався у 44,4% (32/72) пацієнтів, які мали стійкі інгібітори в анамнезі.

### Періопераційний гемостаз, ускладнення та відхилення від плану операції

Адекватний гемостаз був досягнутий у 88,7% усіх процедур. Відносний ризик (ВР) неадекватного періопераційного гемостазу був вищим для процедур за наявності інгібіторів порівняно з процедурами без інгібіторів (ВР 4,10; 95% довірчий інтервал – ДІ – 2,89-5,83;  $p < 0,001$ ). З урахуванням віку, діагнозу, стаціонарного чи амбулаторного лікування, періоду збору даних, застосованого гемостатичного препарату та типу хірургічного планування (екстрена чи планова операція) скоригований ВР (сВР) неадекватного періопераційного гемостазу був у 3,78 разу вищим при процедурах із наявністю інгібіторів (сВР 3,78; 95% ДІ 1,89-7,56;  $p < 0,001$ ). Фактори, асоційовані з неадекватним періопераційним гемостазом, включали екстрені операції (ВР 1,88; 95% ДІ 1,04-3,41;  $p = 0,037$ ) порівняно з плановими та стаціонарними втручаннями (ВР 3,02; 95% ДІ 1,25-7,23;  $p = 0,014$ ).

Ускладнення (гемостатичні, такі як венозна тромбоемболія, та негемостатичні, наприклад, інфекції й інфаркт міокарда) частіше виникали після процедур за наявності інгібіторів, ніж без них (31,7 проти 14,6%; сВР 1,25; 95% ДІ 0,63-2,49;  $p = 0,526$ ). Однак не було статистично значущої різниці між операціями за наявності інгібіторів та без них. Загалом про ускладнення повідомлялося після 96 (16,3%) процедур, вони включали кровотечу ( $n = 28$ ), лихоманку ( $n = 22$ ), тромбоз ( $n = 5$ ), анемію ( $n = 6$ ), розвиток інгібіторів ( $n = 6$ ), інфекції ( $n = 14$ ) та біль ( $n = 22$ ). Стаціонарні операції асоціювалися з вищою частотою ускладнень порівняно з амбулаторними процедурами (сВР 4,86; 95% ДІ 1,86-12,69;  $p = 0,001$ ). У процедурах у період проспективного збору даних спостерігалася менша частота ускладнень порівняно з тими, що були виконані за час ретроспективного збору даних (сВР 0,5; 95% ДІ 0,32-1,92;  $p < 0,001$ ).

Відхилення від хірургічного планування також траплялися частіше при процедурах за наявності інгібіторів (70,8 проти 39,5%; сВР 1,47; 95% ДІ 1,12-1,93;  $p = 0,005$ ). Стаціонарні операції асоціювалися з вищою частотою відхилень від хірургічного планування, ніж амбулаторні (сВР 1,45; 95% ДІ 1,02-2,07;  $p = 0,041$ ), а процедури, виконані протягом періоду проспективного збору даних, були пов'язані з вищою частотою відхилень від хірургічного планування порівняно з тими, що були проведені за час ретроспективного збору даних (сВР 1,52; 95% ДІ 1,21-1,92;  $p < 0,0011$ ).

## Висновки

Розвиток інгібіторів становить ризик для ефективності замісної терапії факторами згортання, а також для успішного періопераційного ведення хворих на гемофілію, які потребують хірургічного втручання. У даному дослідженні оцінки 1492 хірургічних втручань у пацієнтів з гемофілією наявність інгібіторів на момент операції була пов'язана з несприятливими клінічними наслідками, включаючи підвищений ризик неадекватного періопераційного гемостазу, ризик виникнення ускладнень і підвищений ризик відхилення від передопераційного планування. Тому стратегії, спрямовані на протидію розвитку інгібіторів, мають бути пріоритетними при менеджменті пацієнтів цієї групи, щоб уникнути небажаних періопераційних наслідків.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд: Olasupo O.O., Nakar C., Haddix C. et al. Inhibitors in hemophilia: association with surgery plans and outcomes in a retrospective cohort study. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2023; 7(7): 102228. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102228>.

Підготувала Анна Хиць

І.Я. Клявзунік, лікар-уролог, медичний центр Medical Plaza, м. Київ

# Вплив хіміотерапії на репродуктивну систему чоловіка

Сучасна медицина вже не розглядає онкопатологію як вирок, оскільки такі методи протипухлинного лікування, як хіміо- і променева терапія, дозволяють пацієнтам впоратися із хворобою і повернутися до повноцінного життя після лікування. Найбільш поширеними пухлинами у чоловіків є рак шлунка, передміхурової залози, нирки, сечового міхура та яєчка. Хіміотерапія при цих захворюваннях часто стає причиною короткочасного, тривалого і навіть повного безпліддя, впливаючи на якість сперми, хоча еректильна функція може не порушуватися. Стратегія відкладеного батьківства набуває особливої актуальності не лише серед онкохворих, а й через війну в Україні, коли гинуть люди репродуктивного віку і тим самим переривається родовід багатьох сімей.



І.Я. Клявзунік



Хіміотерапія, яка призначається пацієнтам зі злякисними новоутвореннями, покликана знищувати пухлинні клітини, збільшуючи тим самим тривалість життя пацієнта. Відомо, що прийом протипухлинних препаратів викликає низку побічних ефектів і негативно позначається на організмі у цілому, оскільки призводить до загибелі і здорових клітин, які активно проліферують. Однак слід зазначити, що здорові клітини більш стійкі до дії хіміопрепаратів і зберігають здатність до відновлення, тому їх ураження зазвичай є тимчасовим. При проведенні хіміотерапії страждають клітини – попередники еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, що містяться у кістковому мозку, а також клітини слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, шкіри та репродуктивної системи, у тому числі сперматогенний епітелій.

З початком ери застосування комбінованої хіміотерапії багато наукових робіт було присвячено вивченню її токсичної дії, завдяки чому стало відомо про гонадотоксичні ефекти багатьох цитостатичних препаратів. Однією з найбільш репротоксичних груп препаратів (такі, що спричиняють розлади репродуктивної функції) є алкілувальні, які пошкоджують клітини трьома шляхами:

- приєднуються до основи ДНК – у результаті репарації відбувається фрагментація ДНК, порушується її синтез і транскрипція РНК зі зміною ДНК-матриці;



- пошкоджують ДНК за рахунок утворення поперечних містків, або «зшивок», між атомами молекули ДНК, що унеможливує процеси транскрипції;

- викликають індукцію некомплементарного спарювання нуклеотидів, що призводить до постійних мутацій. Легко проникаючи у тканину яєчка, алкілувальні речовини здатні порушувати функцію гермінативного епітелію.

**Використання цитостатичних препаратів у період статевого дозрівання порушує диференціювання клітин Сертолі, зменшує тестикулярний об'єм і спричиняє тяжкі дефекти сперматогенезу.**

Спроби захистити клітини сперматогенного епітелію зосереджуються на застосуванні препаратів тестостерону і фолікулостимулювального гормону під час хіміотерапії або ж одразу після неї. До методів збереження чоловічої

фертильності належить кріоконсервація сім'яної рідини. Якщо якість сперми і до лікування була незадовільною, найкращим шляхом реалізації репродуктивних планів у чоловіків є інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда, яка застосовується в рамках програм лікування безпліддя методами екстракорпорального запліднення.

Після завершення терапії з приводу онкологічного захворювання в багатьох чоловіків здатність до запліднення відновлюється, проте термін тимчасового безпліддя у них може бути різним, на що впливає багато індивідуальних факторів.



тому рекомендовано використовувати механічні контрацептиви (презерватив).

Кріоконсервація є загальноприйнятим методом збереження репродуктивного матеріалу в пацієнтів зі злякисними новоутвореннями. Іноді лікарі-онкологи рекомендують хворим вдатися до кріоконсервування вже після початку променевої або хіміотерапії, оскільки з кожним наступним курсом лікування якість сперми буде погіршуватися, тому для уникнення незворотних наслідків вкрай важливо заморозити її якомога раніше.

**Лікарі-репродуктологи радять зберегти сім'яну рідину ще до початку хіміо- чи променевої терапії. Таким чином, успішне лікування онкологічних захворювань та завчасно кріоконсервованій репродуктивній матеріалі дають пацієнтам шанс на батьківство.**

Використання замороженої сперми не обмежене у часі, і парі, яка планує народження дитини, не потрібно чекати роками, доки у чоловіка повністю відновиться сперматогенез, адже термін зберігання кріоматеріалу не обмежений, а якість кріоконсервованих репродуктивних клітин не змінюється.

У разі розвитку безпліддя необхідно використовувати методи відновлення сперматогенезу індивідуально, оскільки, наприклад, стимуляція сперматогенезу препаратами хоріонічного гонадотропіну при пухлинах яєчка або передміхурової залози протипоказана і загрожує ростом пухлини та розвитком метастатичного процесу.

Отже, завдяки сучасним методам допоміжних репродуктивних технологій, таким як кріоконсервація та екстракорпоральне запліднення, успішно вирішується проблема чоловічого безпліддя в пацієнтів з онкопатологією. Стратегія відкладеного батьківства набуває дедалі більшої популярності в умовах воєнних дій в Україні, оскільки дозволяє сім'ям реалізувати репродуктивні плани і мати здорове потомство.

**Сучасні технології дозволяють зберегти репродуктивні клітини завчасно з метою запобігання повному безпліддю або для вирішення питання батьківства, незалежно від того, скільки буде тривати відновлення фертильної функції.**

Слід наголосити, що статевий акт у чоловіків, які перебувають на хіміотерапії, має бути захищеним із багатьох причин,



## З М І С Т

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

#### Онкоасоційована кардіологічна патологія:

венозні тромбоемболії

Огляд літератури

I.O. Дюдїна .....18-19

#### Позиційна заява

щодо застосування альбуміну

при цирозі печінки ..... 21

#### Лікування захворювань печінки

під час вагітності

Клінічні рекомендації EASL .....30-31

### ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

#### Рак шийки матки

Сучасні рекомендації щодо скринінгу ..... 2

#### Січень – місяць обізнаності

про рак шийки матки ..... 2

### ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

#### Сучасні можливості генетики в Україні

у запобіганні розвитку

спадкових форм раку

Д.С. Козаков ..... 16

### НОВИНИ МОЗ

#### Штучний інтелект може бути використаний у медицині: рекомендації ВООЗ

**Стрімкий розвиток і впровадження технологій генеративного штучного інтелекту сприяють застосуванню його в системі охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підготувала рекомендації для органів державного управління, технологічних компаній і працівників сфери надання медичних послуг щодо забезпечення належного використання великих мультимодальних моделей для зміцнення та захисту здоров'я населення.**

Зокрема, **ВООЗ** вбачає перспективу застосування штучного інтелекту лікарями для діагностики та клінічного лікування, наприклад, відповіді на письмові запити пацієнтів. Також можливим буде використання штучного інтелекту безпосередньо пацієнтом, наприклад, для дослідження симптомів і лікування.

Великі мультимодальні системи управління даними можуть виконувати канцелярські та адміністративні завдання, такі як документування й узагальнення прийомів пацієнтів в електронних медичних записках, або бути залученими до наукових досліджень і розробки лікарських препаратів, у тому числі виявлення нових сполук.

Такі технології є унікальними через свою імітацію людського спілкування та здатність виконувати завдання, на виконання яких вони не були явно запрограмовані, та використовують кілька типів вхідних даних, таких як текст, відео та зображення.

Окремо в пропонувані рекомендаціях наголошується, що технології генеративного штучного інтелекту мають потенціал для покращення охорони здоров'я, але лише за умови, що ті, хто розробляє, регулює та використовує ці технології, повністю враховують пов'язані з ними ризики.

**ВООЗ також застерігає**, що такі системи можуть навчатися на матеріалах з інформацією низької якості або з упередженою інформацією на основі раси, етнічного чи особистого походження, статі, гендерної належності чи віку, що може завдати шкоди людям у разі використання такої інформації.

Загалом ВООЗ надала 40 рекомендацій. Ознайомитися з ними можна за посиланням: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240084759>.

#### Покращено доступ до знеболювання: збільшено допустимий обсяг наркотичних препаратів у медзакладах та для користування пацієнтами

З початку повномасштабного вторгнення в окремих регіонах України виникли труднощі з доступом пацієнтів до хоспісної і паліативної допомоги та замісної підтримувальної терапії. Також через безпекову ситуацію й руйнування інфраструктури виникають складнощі з логістикою наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, їх зберіганням і видачею пацієнтам.

Уряд прийняв рішення, яким збільшив обсяги дозволених до зберігання таких речовин у медзакладах та аптеках. Так, кількість наркотичних речовин, дозволених до зберігання в аптеках, збільшено з тримісячної до шестимісячної потреби в препаратах, а у лікувально-профілактичних закладах – з місячної до тримісячної потреби.

Також збільшено дозволений до видачі обсяг наркотичних лікарських засобів хворим під час надання паліативної та хоспісної допомоги з п'ятнадцяти- до тридцятиденної потреби.

Це рішення забезпечить розширення доступу до знеболювання у паліативних пацієнтів, що своєю чергою сприятиме ефективному купіруванню більшого синдрому. Також рішення дозволить створити буфер запасів препаратів замісної підтримувальної терапії в регіонах, що підвищить якість послуг з проведення замісної терапії і значно скоротить витрати на логістику препаратів.

Окрім того, врегульовано положення щодо впровадження електронного рецепта та контролю за відпуском рецептурних лікарських засобів. Рішенням врегульовано також можливість видачі рідких форм препаратів наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів із застосуванням зареєстрованих в Україні автоматизованих або ручних дозуючих пристроїв.

<https://moz.gov.ua/>

**Флексбумін 20%**  
людський альбумін

**Перший і єдиний в Україні людський альбумін у закритому гнучкому контейнері GALAXY<sup>1,2</sup>**

**Якість**

Досягніть міжнародного стандарту

Безпека від широкого спектру патогенів та посилений контроль

7 суворих заходів безпеки\* перед виробництвом<sup>1</sup>

**ДІЗНАЙТЕСЯ БІЛЬШЕ ЗА ПОСИЛАННЯМ**

**Безпека**

Використання закритих систем дозволяє досягнути:

Зниження частоти катетер-асоційованих інфекцій кровотоку<sup>3</sup>

Зниження ризику катетер-асоційованих інфекцій кровотоку<sup>3</sup>

Зниження рівня смертності<sup>3,\*\*</sup>

**Ефективність**

Переваги закритої системи

Легкість у використанні

3 прості кроки для налаштування<sup>4</sup>

Готовий до використання за 45 секунд\*

\* 7 заходів безпеки: 1. Збір плазми. 2. Вибір донора. 3. Тестування одноразової донаці плазми на маркери інфекції. 4. Інвартизована плазма зберігається щонайменше 60 днів. 5. ПЛІ-тестування плути Фірус муровируситу людини, гепатиту А,В та С, гепатиту В,Вс, Е, Епітеліомаїтис та вивідання вірусу, перевірені відповідно до нормативних вказівок. 7. Коначний продукт і інфузія пацієнту, який потребує альбуміну. \*\* Клінічні дані з використанням інфузійної терапії, зазначеної в інструкції до закритої інфузійної системи. Дивіться на веб-сайті flexbumin.com.ua

**Директор** 1. Патент US 9,044,959 зареєстрований в США. 2. Державний реєстр лікарських засобів України (http://www.dr.com.ua). 3. Maki DC, et al. Impact of Switching from an Open to a Closed Infusion System on Rates of Central Line-Associated Bloodstream Infection: A Meta-analysis of Time-to-Event Cohort Studies. In «Centr. Infect Control Hosp Epidemiol». 2013;38(10):1100-1105. 4. Bivalba Healthcare SA. Summary Report of Observations for Closed System Albumin and Class Bottles Albumin. MSD Data on File ID: FLEX405, 2017/03/28

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФЛЕКСБУМІН.** Склад: діюча речовина: натрій альбумін; лікарська форма: розчин для інфузії; фармакологічна група: кров та споріднені препарати; Класифікація: та біологічна плазма крові; Альбумін; Код АТХ: B05A A01. Клінічні характеристики: Показання: Відновлення і підтримання об'єму циркулюючої крові при провадженні оперативних втручань і необхідності застосування кровозамінювачів. Вибір альбуміну, а не штучних колоїдів, забезпечує від індивідуальної клінічної ситуації для кожного пацієнта на основі офіційних рекомендацій. Протипоказання: Підвищена чутливість до альбуміну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Побічні реакції: Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій препарату: дуже часто (>10%), часто (>1%), нечасто (>0,1%), рідко (>0,01%), дуже рідко (>0,001%), дуже рідко (<0,0001%), частота невідома (частота не може бути встановлена з наявних даних). Клас системи органів: з боку імунної системи – дуже рідко: анафілактичний шок; з боку шлунково-кишкового тракту – дуже часто: з боку шкіри та підшкірних тканин – рідко: гіперемія.

Містить рекламу інформації для медиків та фармацевтичних працівників для публікації у виданні, що призначено для медиків та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

© ТОВ «Тандем Україна» 2023. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та «Takeda» є зареєстрованими торговельними знаками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».

ТОВ «Тандем Україна», вул. Соляницька, 11, БЦ «Евент», Т-4 поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com

# Сучасні можливості генетики в Україні у запобіганні розвитку спадкових форм раку

У сучасному світі онкологічні захворювання становлять чи не найбільшу загрозу життю людини, поступаючи тільки серцево-судинній патології [1]. Більшість неінфекційних хвороб людини, зокрема й онкологічні захворювання, є багатофакторними, і їх розвиток пов'язаний у тому числі з генетичними чинниками. Це, з одного боку, підвищує з віком ризик виникнення хронічних захворювань, а з іншого – дає змогу разом з лікарем розробити заходи з їх профілактики, раннього виявлення й ефективного лікування [2]. Про це розповів молекулярний генетик відділу молекулярної патології і генетики Медичної лабораторії CSD LAB Денис Сергійович Козаков.



Д.С. Козаков

## Чи може рак бути генетично зумовленим?

– Так. За сучасною статистикою близько 10% всіх онкологічних захворювань є спадковими (спричинені гермінативними мутаціями) [3]. Серед факторів ризику, таких як шкідливі звички, спосіб життя, інфекційні агенти (наприклад, вірус папіломи людини), носійство спадкових мутацій у генах «критичної інфраструктури» клітини є одним з найбільш вагомих та одним з найменш зрозумілих і висвітлених у літературі [4].

## Чи дозволяє виявлення генетичних факторів ризику розвитку раку уникнути захворювання?

– Визначення генетичних ризиків уможливило запобігти розвитку раку шляхом спрямованого обмеження впливу зовнішніх факторів (персоналізована профілактика). Крім того, впровадження систематичного моніторингу дає змогу виявити рак на ранній стадії, а сучасні методи боротьби зі злоскісними пухлинами – в багатьох випадках повністю вилікувати пацієнта. Бо рак виліковний!

## Які типи раку можуть бути спадковими?

– Слід зауважити, що частота спадкових форм раку значно варіює серед різних видів злоскісних новоутворень різної локалізації. Найчастіше спадковим буває:

- рак яєчника;
- рак грудної залози;
- рак передміхурової залози;
- рак підшлункової залози;
- рак шлунка;
- колоректальний рак та ін.

## Які генетичні порушення найчастіше викликають розвиток спадкового раку?

– За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN), тестування на спадковий рак включає гени, що належать до групи генів репарації шляхом гомологічної рекомбінації (HRR), а саме: *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* та *TP53*, а також *CDH1*, *CDKN2A*, *EPCAM* і гени системи репарації помилок комплементарності (MMR), включаючи *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. При цьому вибір генів для тестування залежить від показань (локалізації, типу раку). Гени HRR є обов'язковими компонентами панелей для оцінювання спадкової схильності до розвитку раку грудної залози, яєчника, передміхурової та підшлункової залози. Наприклад, генетична панель MyGene HRR у Медичній

лабораторії CSD LAB включає весь перелік генів для вказаних спадкових форм раку. Крім того, для виявлення генетичної схильності до розвитку меланоми рекомендована оцінка *CDKN2A*, а для коло-ректального раку важливим є тестування генів MMR, які відповідають за репарацію помилок комплементарності ДНК [5].

## Як спадкові чинники підвищують ризик виникнення раку?

– Найчастіше факторами ризику розвитку спадкового раку є гермінативні (спадкові) мутації в генах, що контролюють інтактність геному, процеси поділу та загибелі клітин в організмі. Ці гени кодуєть білки, що регулюють виправлення пошкоджень генетичного коду або запобігають пухлинним процесам через регуляцію клітинного циклу й апоптозу.

Класичний приклад – спадкові мутації в генах *BRCA1* і *BRCA2*. Ці гени залучені до процесів репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. Дослідження наявності мутацій у цих генах рекомендовані для виявлення спадкової схильності до раку грудної залози, яєчника, передміхурової та підшлункової залози [5]. Саме успадкування мутацій у генах системи HRR призводить до збільшення ризику розвитку раку. Однак у процесі HRR залучені й інші гени. Вони опосередковують роль *BRCA1* та *BRCA2* у клітинних процесах, а визначення мутацій у них також рекомендоване для виявлення спадкової схильності до раку.

## Що таке HRR?

– HRR – це комплекс генів, які забезпечують складний процес відновлення ДНК шляхом гомологічної рекомбінації. Гени, залучені в цю систему, беруть участь у відновленні серйозних пошкоджень ДНК, у тому числі дволанцюгових розривів. Така репарація відбувається шляхом залучення матеріалу гомологічної хромосоми. В організмі людини міститься 46 хромосом – 23 набори парних хромосом. Кожна хромосома складається з ДНК і білків. Кожна нитка ДНК представлена подвійним ланцюжком нуклеотидів, розташованих за принципом комплементарності. Маючи один ланцюжок, можна побудувати другий. Отже, при пошкодженні одного ланцюга репарація здійснюється шляхом відтворення нормальної будови за «інструкцією», наданою у збереженому ланцюгу.

## Що робити, коли пошкоджені обидва ланцюги ДНК і первинна «інструкція» знищена?

– Саме у таких випадках на допомогу приходять гени системи HRR, що ініціюють репарацію шляхом залучення неуразрешеної другої (гомологічної) хромосоми, бо там є аналогічна «інструкція». Система HRR знаходить потрібну ділянку гомологічної хромосоми і «вирізає» фрагмент одного з двох ланцюгів ДНК, яку як латку вмонтовує у пошкоджену хромосому, і на її основі відновлюється другий ланцюжок ДНК. У результаті обидві хромосоми мають початковий генетичний код, і всі здорові.

Не дивно, що спадкові мутації в генах HRR мають серйозні наслідки. Бо при значних пошкодженнях і дволанцюгових розривах можливість відновлення пошкодженої ДНК обмежена. Помилки (мутації) накопичуються, і ризик розвитку злоскісних пухлин зростає.

## Чому ризик розвитку спадкового раку з віком підвищується?

– Навіть за наявності спадкових мутацій у генах HRR рак розвивається не у всіх і не одразу. Такі мутації визначають підвищення вірогідності розвитку раку з віком. Причина криється в механізмах внутрішньої профілактики і феномену «резервного копіювання», що забезпечує певний захист від незворотних пошкоджень за рахунок двох ланцюгів у ДНК, або двох гомологічних хромосом, у яких з однієї копії можна відтворити іншу.

У здоровій тканині при пошкодженні генів групи HRR або успадкуванні дефектного гена від батьків «непрацездатною» є лише одна копія цього гена. За таких умов друга копія цього гена буде продукувати робочий білок і підтримувати здоровий клітинний функціонал систем репарації. Вплив зовнішніх факторів щодня спричиняє тисячі генетичних мутацій в організмі, що накопичуються з віком. Системи репарації ДНК, у свою чергу, протидіють цим змінам і виправляють помилки генетичного коду. Коли більшість клітинних підсистем зазнають генетичних мутацій, зазвичай у клітині є друга копія такого ж самого гена, яка забезпечує продовження її функціонування.

Проте при пошкодженні другої та єдиної здорової копії (феномен «подвійного удару», тобто ушкодження обох алелей (копій) гена) ризик розвитку злоскісних новоутворень зростає. Якщо одна з копій пошкоджена з народження, такі мутації можуть призвести або до ліквідації пошкодженої клітини, або до неможливості відновлення пошкоджень ДНК, накопичення мутацій

у геномі та неконтрольованого розмноження/росту, що є однією з характеристик онкогенезу.

## Коли потрібне тестування на спадковий рак?

– Згідно з рекомендаціями NCCN, генетичне тестування для виявлення спадкової схильності до розвитку онкологічних захворювань показано:

- здоровим особам (без раку), якщо:
  - спадкову мутацію, що визначає схильність до розвитку раку, виявлено у кровного родича;
  - у двох і більше близьких родичів виявлено рак;
- пацієнтам з виявленим раком:
  - якщо рак діагностовано у віці до 45 років;
  - якщо аналогічний тип раку було виявлено у близького родича;
  - у разі визначення мутацій у пухлині, що належить до категорії новоутворень з високою частотою спадкового раку;
  - якщо виявлена мутація в генетичному профілі пухлини має клінічні наслідки, такі як схильність до спадкового раку;
  - які відповідають критеріям тестування синдромів Лі – Фраумені, Коудена/гамартоми PTEN або Лінча;
- особам, особистий або сімейний анамнез яких включає:
  - рак грудної залози;
  - рак яєчника;
  - рак підшлункової залози;
  - рак передміхурової залози;
  - колоректальний рак.

Тестування не показано, проте рекомендоване для євреїв ашкеназі без додаткових факторів ризику.

**Генетичне тестування на схильність до спадкового раку дозволяє вжити заходів для вчасного виявлення пухлини та збільшує шанси на успішне лікування. Інформація про генетичний спадок – це перший крок на шляху до запобігання онкологічним захворюванням.**

## Література

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Death and Mortality: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Genomics & Precision Health: [https://www.cdc.gov/genomics/famhistory/famhist\\_chronic\\_disease.htm](https://www.cdc.gov/genomics/famhistory/famhist_chronic_disease.htm).
3. National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention>.
4. World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
5. NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2022. 2022 March 9.



Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- А.П. Безносенко**, к. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини ДНП «Національний інститут раку»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- О.О. Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- І.І. Лісний**, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «Національний інститут раку»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реабілітації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасичнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, радник при дирекції Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

Медична газета «Здоров'я України».  
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**  
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс: 37634.

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

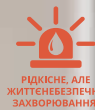
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.  
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки за дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Редакція ..... a.khyts@health-ua.com  
Відділ маркетингу ..... chaplyzhenko@health-ua.com  
Відділ передплати та розповсюдження ..... podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»  
вул. Фізкультури, буд. 30-В, м. Київ, 03150.  
Підписано до друку січень 2024 р.  
Замовлення № 1600224.  
Загальний наклад 10 200 прим.  
Юридично підтверджений наклад.



АНОМАЛЬНА КРОВТЕЧА?  
НЕ ЗВОЛКАЙТЕ!  
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —  
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!<sup>1-4</sup>

Набута гемофілія А

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:

ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. *J Gerontol Geriatr.* 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. *Blood.* 2012; 120(1): 39–46.



САРПОН/UA/FEI/0014  
листопада 2023

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданнях, що призначені для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
© ТОВ «Такеда Україна» 2023. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».  
ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна.  
Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com



СПІЛКА  
ОНКОУРОЛОГІВ  
УКРАЇНИ



НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ІНСТИТУТ РАКУ  
ЦЕНТР  
СУЧАСНОЇ  
УРОЛОГІЇ

МІЖНАРОДНА НАУКОВО-  
ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ  
**SOOU-2024**

Досягнення і перспективи в лікуванні пухлин  
та захворювань сечостатевої системи

19-20 квітня 2024

[souu.org.ua](http://souu.org.ua)



20+ спікерів

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

м. Київ

**Mercure Congress Hall**

вул. Вадима Гетьмана 6  
конференц-зал Спілберг, 5 поверх  
(м. Шулявська)

І.О. Дюдіна, к. мед. н., директор Центру симуляційного навчання Навчально-наукового інституту «Європейська медична школа» ПЗВО «Міжнародний європейський університет», м. Київ

# Онкоасоційована кардіологічна патологія: венозні тромбоемболії

## Огляд літератури

**Венозні тромбоемболії, які виникають як ускладнення численних захворювань, у тому числі онкологічних, – важлива міждисциплінарна проблема. Вони є третьою за частотою причиною смерті від серцево-судинних захворювань після інсульту та гострої ішемічної хвороби серця [1]. Серед усієї кількості венозних тромбоемболій 20% складають онкоасоційовані [2]. Онкоасоційовані венозні тромбоемболії (ВТЕ) – часте ускладнення у хворих на рак [1].**

ВТЕ є провідною причиною смерті хворих на рак, а також пов'язані з підвищенням ризику розвитку масивних кровотеч, збільшенням кількості госпіталізацій і підвищенням витрат на охорону здоров'я [3-5]. Так, хворі на рак мають у 4-7 разів вищий ризик виникнення ВТЕ, ніж пацієнти без раку, у 3 рази вищий ризик розвитку рецидивів ВТЕ, у 2 рази вищий ризик виникнення кровотечі, пов'язаної з прийомом антикоагулянтів, а також у 10 разів вищий ризик смерті, ніж пацієнти з ВТЕ без раку [4].

За результатами дослідження F.I. Mulder та співавт. (2021), яке проводилось у Данії з використанням даних 499 092 пацієнтів з уперше виявленим раком, 12-місячна сукупна захворюваність на ВТЕ становить 3% після діагностики раку, що в 9 разів вище, ніж у загальній популяції. У хворих, які отримують хіміотерапію або таргетну терапію, цей показник вищий – 5,3% (рис. 1). Автори зазначають, що за останні два десятиліття ризик ВТЕ у хворих на рак зріс у 3 рази загалом і в 6 разів у тих, хто застосовує хіміотерапію або таргетну терапію [6].

Онкоасоційований тромбоз (синдром Трюссо), або «тромботична маска раку», є другою за частотою причиною смерті онкологічних хворих після смерті безпосередньо від раку [7].

**Клінічна картина** ВТЕ залежить від локалізації тромбу. Найпоширенішими ВТЕ є тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії. Рідше виникають тромбози іншої локалізації (вен верхніх кінцівок, верхньої або нижньої порожнистої вени, центрального венозного катетера, тощо) [8]. Відомі випадки тромбозу незвичної локалізації – печінкової, селезінкової вен, вен сітківки, нирки, яєчка або яєчника, головного мозку [4]. ВТЕ може бути першим проявом раку та випереджати встановлення онкологічного діагнозу на 6 років [1].

**Фактори ризику розвитку ВТЕ та профілактика тромбозу у хворих на рак.** Основний фактор ризику розвитку ВТЕ в онкологічних хворих – наявність злоякісного новоутворення в організмі пацієнта [7]. Своєчасне оцінювання ризику виникнення ВТЕ, призначення ефективної профілактики та лікування ВТЕ знижують захворюваність і смертність пацієнтів, позитивно впливають на якість життя таких хворих [7].

N.J. Nasser та співавт. виділяють два типи гіперкоагуляції у хворих на рак. Перший тип виникає при порушенні балансу вироблення та розпаду ендogenous гепарину в бік розпаду унаслідок посилення розкладання ендogenous гепарину гепараназою, що секретується пухлиною. Другий тип розвивається у разі впливу інших факторів

ризик, пов'язаних із пацієнтом, пухлиною та/або лікуванням (рис. 2).

До методів лікування, що асоціюються з високим ризиком тромбозу, належать гормональна терапія (тамоксифен), хіміотерапія (цисплатин, талідомід, аспарагіназа), молекулярно-цільова терапія (ленватиніб, осимертиніб), моноклональні антитіла проти ангиогенезу (бевацизумаб, рамуцизумаб) [9].

Ризик виникнення ВТЕ залежить від локалізації первинної пухлини: у пацієнтів з раком легень, множинною мієломою, лімфоною, раком шлунка та підшлункової залози, кишечника, гематологічними новоутвореннями він вищий [1, 3, 10, 11].

Із ризиком виникнення ВТЕ також асоційовані оперативні втручання у хворих на рак [4]. На думку низки авторів, на частоту розвитку післяопераційних тромбоемболічних ускладнень впливає хірургічний стрес, в основі якого лежить поліфункціональний вплив на системи кровообігу, імунітету, метаболізму, а також центральну нервову, ендокринну й дихальну системи, що спричиняє розвиток гіперкоагуляції [12-14]. Пацієнтам з онкологічною патологією рекомендовано розпочинати тромбопрофілактику перед оперативним втручанням і продовжувати 7-10 днів. Пацієнтам, які перенесли оперативне втручання на органах черевної порожнини або малого таза, рекомендовано продовжити тромбопрофілактику до 4 тижнів [4].

Призначення цитостатиків – ще один фактор ризику виникнення ВТЕ [2]. Амбулаторні онкологічні пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають підвищений ризик ВТЕ [4]. Ризик виникнення ВТЕ у таких пацієнтів оцінюють за шкалою Хорана [6]. Пацієнтам з високим ризиком призначають засоби для тромбопрофілактики [3]. Для застосування з профілактичною метою в амбулаторних умовах хворим, що отримують хіміотерапію, рекомендовані препарати з групи нових пероральних антикоагулянтів. Пероральними антикоагулянтами, рекомендованими Американським товариством клінічної онкології (ASCO) і Міжнародною ініціативою з тромбозу та раку (ITAC) для тромбопрофілактики у хворих на рак, які проходять хіміотерапію в амбулаторних умовах, є апіксабан і ривароксабан [15].

Ефективність профілактики ВТЕ шляхом застосування нових пероральних антикоагулянтів вивчали в низці досліджень. Так, за результатами досліджень AVERT і CASSINI, які мали схожий дизайн, при застосуванні апіксабану та ривароксабану з метою тромбопрофілактики в онкологічних пацієнтів, що отримували хіміотерапію

в амбулаторних умовах строком до 6 місяців, частота розвитку ВТЕ знижувалася [15, 16].

**Апіксабан** був ефективним у профілактиці ВТЕ в амбулаторних онкологічних пацієнтів із кількістю балів за шкалою Хорана  $\geq 2$  та підвищеним ризиком кровотечі, які починали хіміотерапію [17]. У дослідженні AVERT апіксабан призначали в дозі 2,5 мг на добу проти плацебо [3].

A.L. Nayak та співавт. оприлюднили результати post-hoc аналізу дослідження AVERT. Вони оцінювали ефективність первинної профілактики ВТЕ апіксабаном проти плацебо в підгрупах онкологічних хворих, які отримували хіміотерапію та мали середній або високий ризик розвитку ВТЕ. Протягом дослідження випадки великих ВТЕ зафіксовано у 4,2% хворих групи апіксабану та 10,2% пацієнтів групи плацебо (коефіцієнт ризику – КР – 0,41; 95% ДІ 0,26-0,65). Автори дійшли висновку, що тромбопрофілактика апіксабаном знижує ризик великої ВТЕ у більшості пацієнтів, які брали участь у дослідженні AVERT. Найбільшу користь мали пацієнти з масою тіла  $>90$  кг, солідними пухлинами або одночасним призначенням антитромбоцитарної терапії [18].

У субдослідженні AVERT, що проводили N. Potere та співавт., вивчали тромбопрофілактику апіксабаном в онкологічних хворих з ожирінням (індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), які отримували хіміотерапію [19]. Було рандомізовано 574 пацієнти, з них 217 мали ожиріння. Порівняно з плацебо тромбопрофілактика апіксабаном була пов'язана зі зниженням ВТЕ у пацієнтів з ожирінням та без нього. Водночас ризик розвитку кровотечі був вищим у групі пацієнтів з ожирінням [19].

Хворі на рак мають підвищений ризик дисфункції нирок, що асоціюється з підвищеним ризиком тромбоутворення або кровотечі. T.F. Wang та співавт. провели аналіз підгруп дослідження AVERT. Вони з'ясували ефективність і безпеку тромбопрофілактики апіксабаном залежно від функції нирок. Було встановлено, що пацієнти з кліренсом креатиніну (КК)  $<60$  мл/хв не мали підвищеного ризику тромботичних ускладнень або кровотеч порівняно з пацієнтами з КК  $\geq 60$  мл/хв. Напаки, ризик виникнення ВТЕ був значно вищим у пацієнтів із КК  $\geq 60$  мл/хв. Серед пацієнтів із КК  $<60$  мл/хв спостерігався один випадок ВТЕ та одна кровотеча, без відмінностей у результатах між групами апіксабану і плацебо. У пацієнтів із КК  $\geq 60$  мл/хв прийом апіксабану асоціювався зі значно нижчим порівняно з плацебо рівнем розвитку ВТЕ та загальної смертності та без підвищеного ризику виникнення кровотеч [17].



І.О. Дюдіна



Рис. 1. Частота ВТЕ у пацієнтів онкологічного профілю (F.I. Mulder та співавт., 2021)

ДІ – довірчий інтервал.

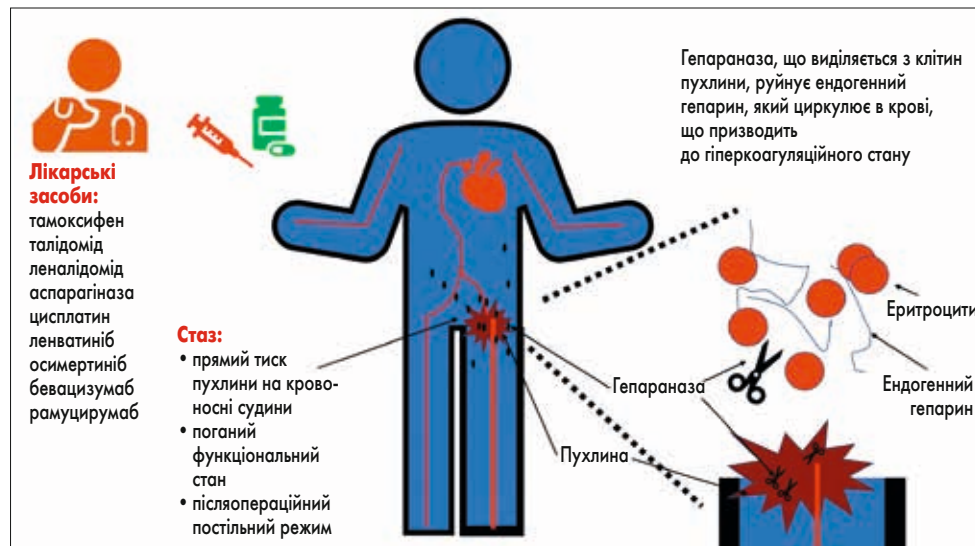


Рис. 2. Причини онкоасоційованого тромбозу (N.J. Nasser та співавт., 2020)

W. Knoll та співавт. у межах дослідження AVERT вивчали ефективність тромбoproфілактики апіксабаном у 365 пацієнтів із метастатичною хворобою. Пацієнтів було розподілено на 2 групи відповідно до наявності (n=138) або відсутності (n=227) метастатичної хвороби. Пацієнти з метастатичним захворюванням, які отримували апіксабан, мали значно нижчий ризик ВТЕ (КР 0,55; 95% ДІ 0,32-0,97) без істотного збільшення кількості великих кровотеч (КР 1,36; 95% ДІ 0,27-6,93) порівняно з тими, хто приймав плацебо. У пацієнтів без метастатичного захворювання застосування апіксабану також було пов'язане зі значно нижчим ризиком ВТЕ (КР 0,34; 95% ДІ 0,19-0,60) без істотного збільшення кількості великих кровотеч (КР 1,14; 95% ДІ 0,08-15,91). Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів з метастатичною хворобою і без неї тромбoproфілактика апіксабаном асоціювалася зі значно нижчим рівнем ВТЕ порівняно з плацебо [20].

У подвійному сліпому рандомізованому паралельно-груповому багатоцентровому дослідженні CASSINI ривароксабан (у дозі 10 мг на добу) та плацебо призначали з метою тромбoproфілактики в онкологічних пацієнтів, що отримували хіміотерапію в амбулаторних умовах [3, 5].

J.V. Mones та співавт. провели post-hoc аналіз дослідження CASSINI. Вони вивчали тромбoproфілактику ривароксабаном у пацієнтів із пухлинами шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання у порівнянні з пухлинами іншої локалізації. Встановлено, що частота великих кровотеч у пацієнтів із пухлинами шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання становила 4,6% у групі ривароксабану проти 1,2% у групі плацебо; відповідні показники у пацієнтів з пухлинами іншої локалізації становили 1,3% у групі ривароксабану проти 0,9% у групі плацебо. Тобто за відсутності пухлин шлунка та шлунково-стравохідного з'єднання досягається краще співвідношення користі та ризику від профілактичного прийому ривароксабану [21].

У подвійному сліпому дослідженні PRO-LAPS II вивчали ефективність 3-тижневого застосування ривароксабану (10 мг на добу) у порівнянні з плацебо для розширеної тромбoproфілактики у пацієнтів, які перенесли лапароскопічні операції з приводу колоректального раку [22]. У дослідженні взяли участь 650 пацієнтів, яким впродовж 7±2 дні після операції і до призначення ривароксабану чи плацебо вводили низькомолекулярні гепарини (НМГ). З'ясовано, що пероральний прийом ривароксабану був більш ефективним, ніж плацебо, для тривалої профілактики ВТЕ після лапароскопічної операції з приводу колоректального раку без збільшення серйозних кровотеч [24].

Амбулаторним пацієнтам, що отримують хіміотерапію, з помірним або високим ризиком розвитку ВТЕ (≥2 бали за шкалою Хорана) з метою профілактики тромбозів можуть також призначатись НМГ [3].

Для госпіталізованих онкологічних пацієнтів ASCO рекомендує проведення профілактики у разі наявності додаткових факторів ризику ВТЕ [4].

Для оцінювання ризику тромбоемболізму, а також ефективності лікування у хворих, які отримують антикоагулянтну терапію, визначають рівень D-димеру – одного з маркерів гіперкоагуляції [23].

**Лікування.** Для лікування ВТЕ у хворих на рак показана антикоагулянтна терапія, що підтверджується низкою клінічних досліджень та відображено в клінічних настановах: Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу (ISTH SSC, 2018), ASCO (2019), Національної онкологічної мережі США (2021), Американського товариства гематологів (ASH, 2021), Європейського товариства кардіологів (ESC, 2022), ITAC (2022) та Європейського товариства медичної онкології (2023) [8].

У всіх пацієнтів з онкологічним захворюванням тривалість початкового лікування ВТЕ має складати щонайменше 6 місяців [8]. Лікування довше 6 місяців можна призначати онкологічним хворим, у яких ризик повторної ВТЕ перевищує ризик розвитку геморагій [8].

Ефективність і безпека антикоагулянтних засобів відрізняється у хворих на рак і пацієнтів без нього. На фоні лікування антикоагулянтами у хворих на рак зберігається вищий, ніж у пацієнтів без раку, ризик ВТЕ, тяжких побічних ефектів антикоагулянтної терапії та кровотеч [1].

I.B. Riaz та співавт. провели ретроспективне дослідження даних 5100 дорослих пацієнтів з уперше діагностованим раком (за винятком раку шкіри) під час принаймні 1 стаціонарного або 2 амбулаторних відвідувань протягом 6 місяців до дати ВТЕ [25]. Пацієнти були розподілені

на 3 групи. Хворим 1-ї групи призначали прямі пероральні антикоагулянти (ППАК), 2-ї – НМГ, а 3-ї групи – варфарин. Пацієнти з ВТЕ отримували антикоагулянти протягом короткого часу в клінічних умовах: середня тривалість лікування становила 3,2 (1,0-6,5) місяця в групі ППАК, 3,1 (1,0-6,8) місяця в групі варфарину та 1,8 (0,9-3,8) місяця в групі НМГ.

У порівнянні з ППАК застосування варфарину та НМГ асоціювалося з підвищеним ризиком рецидивів ВТЕ. Призначення НМГ також асоціювалося з підвищеним ризиком кровотеч і вищою смертністю від усіх причин порівняно з застосуванням ППАК.

Таким чином, прийом ППАК сприяв меншому ризику рецидиву ВТЕ, значної кровотечі та смерті. Однак, на думку дослідників, варфарин все ще може бути розглянутий для пацієнтів з протипоказаннями до ППАК та поганою переносимістю НМГ [25].

Як відомо, пацієнти з раком шлунка та підшлункової залози мають вищий ризик виникнення ВТЕ порівняно з хворими на рак іншої локалізації через підвищену схильність до гіперкоагуляції [1, 3, 10, 11]. Y.M. Huang та співавт. вивчали потенційний вплив тривалого системного застосування антикоагулянтів на результати госпіталізації пацієнтів із раком підшлункової залози. У ретроспективному дослідженні оцінювали дані 242 903 госпіталізованих пацієнтів із раком підшлункової залози. З них 6,5% хворих тривалий час приймали антикоагулянти. Ризик таких загрозливих для життя подій, як гострий інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, сепсис, шок і гостре ураження нирок, смерть у лікарні та тривале перебування в стаціонарі, порівнювали між групами за допомогою однофакторного та багатофакторного логістичного регресійного аналізу. Дослідження показало, що тривале системне застосування антикоагулянтів пов'язане з кращими клінічними результатами щодо зниження ризику небезпечних для життя подій (сепсису, шоку, гострого ураження нирок), смертності під час госпіталізації та позитивно впливає на тривалість перебування в стаціонарі госпіталізованих пацієнтів з раком підшлункової залози [27].

Для лікування ВТЕ також рекомендовані едоксабан і ривароксабан. При їх застосуванні слід враховувати підвищений ризик виникнення кровотеч, у тому числі шлунково-кишкових [26].

G.E. Raskob та співавт. порівнювали використання едоксабану та дальтепарину. Пацієнтам з ВТЕ упродовж перших 5 днів лікування призначали НМГ, надалі їх розподіляли для продовження лікування у групі едоксабану (60 мг/добу) та дальтепарину (200 МО/кг маси тіла 1 раз на добу) протягом 1 місяця. Пізніше дозу дальтепарину зменшували до 150 МО/кг 1 раз на добу. Лікування тривало від 6 до 12 місяців. Пероральне застосування едоксабану не поступалося підшкірному введенню дальтепарину щодо комбінованого результату рецидивуючої ВТЕ або великої кровотечі. Частота рецидивуючої ВТЕ була нижчою, але частота великих кровотеч була вищою при використанні едоксабану, ніж дальтепарину [27].

У дослідженні Nokusaі ВТЕ порівнювали застосування едоксабану й дальтепарину у хворих із різними типами раку [28]. Для більшості типів раку (рак легень, уrogenітальний рак, рак грудної залози, жіночих статевих органів, крові) ризик та користь при застосуванні едоксабану та дальтепарину були зіставними. Водночас для пацієнтів із раком шлунково-кишкового тракту ризик виникнення ВТЕ був на 3,5% нижчим на фоні переваг пероральної терапії, однак потребував збалансованості через підвищений на 7,9% ризик виникнення кровотеч.

Пацієнти із раком статевих органів мають дуже високий ризик виникнення тромбозів. У дослідженні EGCAТ T. Oride та співавт. вивчали безпеку застосування едоксабану на фоні супутньої хіміотерапії паклітакселом у пацієнтів з ВТЕ онкогенезу походження. У хворих з ВТЕ і раком яєчника або тіла матки при пероральному прийомі едоксабану не відмічалось значного підвищення мінімальної концентрації едоксабану під час хіміотерапії, що свідчило про безпеку використання цього препарату в такій ситуації [33].

Застосування ривароксабану у пацієнтів з онкоасоційованим тромбозом вивчали в межах міжнародної дослідницької програми CALLISTO (Cancer associated thrombosis-exploring solutions for patients through treatment and prevention with rivaroxaban), до якої входять 12 досліджень, у тому числі PRO-LAPS II, CASSINI (профілактика ВТЕ), CASTA-DIVA, COSIMO, SELECT-D, CONKO-011, QAI, Frontline-2 (лікування ВТЕ) та інші [8, 29].

У дослідження SELECT-D були включені пацієнти з активним раком і вперше зареєстрованим епізодом ВТЕ. Порівнювали ефективність ривароксабану та дальтепарину. Виявлено зменшення кількості випадків повторних ВТЕ, але збільшення випадків кровотеч при застосуванні ривароксабану порівняно з дальтепарином для лікування гострої ВТЕ в онкологічних пацієнтів через 6 місяців [32].

У дослідженні COSSIMO взяли участь 509 пацієнтів, з яких 505 отримали принаймні одну дозу ривароксабану. З них 96,6% були переведені з лікування НМГ, 1,6% – з антагоніста вітаміну К і 1,8% – з фондапаринуксу. Більшість пацієнтів мали солідні пухлини (88,9%) і близько половини з них – метастази. Найпоширенішими причинами переходу на прийом ривароксабану були бажання припинити парентеральне введення (26,9%), покращити якість життя (18,6%), рішення пацієнта (15,0%), небажано велика відстань до свого лікаря (0,8%), рішення лікаря (34,5%). У пацієнтів з онкоасоційованим тромбозом, які перейшли на лікування ривароксабаном після ≥4 тижнів стандартної терапії, частота випадків рецидиву ВТЕ та кровотеч відповідали загальноновизнаному профілю ефективності та безпеки ривароксабану для лікування онкоасоційованих ВТЕ [34].

Для порівняння ефективності та безпеки застосування ривароксабану й дальтепарину в дослідження CASTA-DIVA були рандомізовані пацієнти з активним раком і високим ризиком рецидиву ВТЕ. Результати підтвердили висновки попередніх досліджень [35].

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому дослідженні Caravaggio вивчали ефективність апіксабану порівняно з дальтепарином для лікування гострого тромбозу проксимальних глибоких вен та/або емболії легеневої артерії у хворих на рак [30]. Одна частина пацієнтів отримувала впродовж 6 місяців дальтепарин підшкірно, а друга – апіксабан перорально. Апіксабан призначали у дозі 10 мг 2 рази на день протягом перших 7 днів з наступним зменшенням дози до 5 мг 2 рази на день. Дальтепарин застосовували у дозі 200 МО/кг на добу протягом першого місяця з наступним зниженням дози до 150 МО/кг 1 раз на добу. Результати показали, що для лікування онкоасоційованих ВТЕ застосування апіксабану та дальтепарину зіставне за ефективністю [26, 30].

W. Ageo та співавт. оцінювали випадки виникнення кровотеч у пацієнтів, яким призначали дальтепарин або апіксабан у межах дослідження Caravaggio. Велика кровотеча виникла у 22 (3,8%) із 576 пацієнтів групи апіксабану і 23 (4,0%) із 579 пацієнтів групи дальтепарину. У хворих на рак шлунково-кишкового тракту кількість випадків виникнення кровотеч була однаковою в обох групах (по 9 випадків у кожній). Дослідники дійшли висновку, що апіксабан є безпечною альтернативою НМГ для лікування пацієнтів з онкоасоційованим тромбозом. У хворих, у тому числі з раком шлунково-кишкового тракту, які отримували апіксабан, не спостерігалось посилення шлунково-кишкових кровотеч [36].

Наявність центрального венозного катетера асоціюється з підвищеним ризиком ВТЕ. W. Brandt та співавт. проаналізували в межах дослідження AVERT ефективність і безпеку апіксабану для первинної профілактики тромбоемболії у хворих на рак із встановленим центральним венозним катетером. В аналіз були включені дані 217 пацієнтів. ВТЕ розвинулась у достовірно меншій кількості пацієнтів групи апіксабану – 4,8% порівняно з 18,7% пацієнтів групи плацебо (p<0,0001). Кількість випадків значних кровотеч була зіставною в обох групах: у 1,6% пацієнтів групи апіксабану і 2,2% пацієнтів групи плацебо (p=0,556). Дослідники дійшли висновку, що первинна тромбoproфілактика апіксабаном у пацієнтів із раком і встановленим центральним венозним катетером асоціювалася зі зниженням ризику ВТЕ в досліджуваній популяції без підвищення ризику кровотечі [37].

**Резюмуючи вищевикладене, слід зазначити, що для зниження смертності від ВТЕ у хворих на рак, кількості їх госпіталізацій, витрат на лікування наслідків ВТЕ та збереження якості життя необхідно дотримуватись рекомендацій щодо призначення антикоагулянтної терапії та впроваджувати їх у клінічну практику. До спостереження за хворими на рак із ризиком розвитку ВТЕ та їх наслідками також потрібно залучати мультидисциплінарні бригади лікарів у складі онкологів, гематологів, кардіологів, хіміотерапевтів, судинних хірургів, сімейних лікарів, неврологів та фахівців інших спеціальностей у разі необхідності.**

## Внутрішньопухлинна мікробіота як нова складова у вивченні раку

У статті, нещодавно опублікованій у Signal Transduction and Targeted Therapy, дослідники представили наукові знання про концепцію внутрішньопухлинної мікробіоти. До XIX століття пухлинні тканини вважалися стерильними. У 1885 році мікробіолог Дуаєн виявив мікроорганізми в пухлинах, що започаткувало розвиток вищезгаданої концепції. Згодом дослідники визначили різні шляхи проникнення мікробів у пухлини, основні з яких – руйнування слизової оболонки, міграція прилеглих тканин і гематогенна інвазія. Щойно мікроорганізми вторгаються в мікрооточення пухлини, то починають впливати на її ріст і розвиток. Внутрішньопухлинна мікрофлора дуже різноманітна, відповідно її представники істотно відрізняються при різних типах, підтипах і стадіях онкологічних захворювань.

Експерименти показали, що пухлинні мікроби використовують шість основних механізмів впливу на виникнення та прогресування пухлин. Це нестабільність і мутація геному, епігенетичні модифікації, тривале запалення, уникнення імунного захисту, порушення метаболізму, активація метастазування та інвазії. Наприклад, Т-лімфотропний вірус людини типу 1 (HTLV-1) пригнічує шлях відновлення ДНК через білок HTLV-1 Tax, що призводить до нестабільності геному. Подібним чином фактори вірулентності бактерій безпосередньо викликають рак. Тканини раку молочної залози містять канцерогенний фермент β-глюкуронідазу. Епігенетичні модифікації, такі як неправильне метилювання ДНК, є основним шляхом від інфікування *Helicobacter pylori* до аденокарциноми шлунка.

Запалення також трансформує імуносупресивне мікрооточення для сприяння прогресуванню пухлини. Крім того, запалені клітини в місцях мікробної інфекції виробляють активні форми кисню, щоб індукувати пошкодження ДНК. Внутрішньопухлинна мікробіота також ухиляється від імунної відповіді. Наприклад, вірус папіломи людини інгібує активацію цитотоксичних Т-клітин і природних кілерів, провокуючи розвиток злоякісних новоутворень із клітин шийки матки. Подібним чином вони сприяють метастазам, як показано на мишачій моделі колоректального раку, де резидентна кишкова паличка порушила судинний бар'єр у кишечнику для подальшого поширення бактерій у печінці.

Вважається, що численні пухлини містять різні мікробні спільноти, а внутрішньопухлинна мікробіота може сприяти розвитку онкологічних захворювань через схожі механізми. Зараз цей напрям онкології набуває поширення. Розуміння складного зв'язку між мікробами та пухлинами може дати цінну інформацію про потенційні та наявні варіанти лікування. Багато бактерій, які були модифіковані для зменшення вірулентності та точнішого націлювання на певні тканини, справляли значну протипухлинну дію в доклінічних дослідженнях. Крім того, мікробні комбінації з хіміо- або імунотерапією можуть знизити стійкість до ліків і підвищити протиракову ефективність останніх.

<https://www.nature.com/articles/s41392-023-01693-0#Sec27>

## Гормони, які виділяються під час їди, можуть лікувати деякі види фіброзу печінки

Дані нещодавнього дослідження свідчать про те, що певні кишкові гормони сприятливо впливають на процеси формування рубцевої тканини в печінці. Фіброз може виникнути в результаті таких захворювань, як стеатозна хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією (MASLD), і стеатогепатит, зумовлений метаболічною дисфункцією (MASH). Сьогодні немає препаратів для цільового лікування фіброзу печінки.

Лікарі часто намагаються призупинити процес фіброутворення, впливаючи на основні причини захворювань, зокрема ожиріння та діабет. Ці методи лікування можуть призвести до покращення функції печінки на деякий час, але вони не здатні усунути вже наявні морфологічні зміни в органі. Процеси, які ініціюють утворення рубцевої тканини в печінці, є клітинними. У своєму новому дослідженні, результати якого опубліковані в Journal of Hepatology, датсько-американська дослідницька група на чолі з доцентом Кімом Равнск'єром із кафедри біохімії та молекулярної біології і центру передового досвіду ATLAS виявила раніше

не відомі зміни в клітинах, відповідальних за процес фіброзу.

Виявилось, що у процесі фіброутворення беруть участь зірчасті клітини печінки. Науковці знайшли спосіб дезактивувати ці клітини і таким чином зупинити фіброзний процес. Для цього вони використали деякі кишкові гормони. Дослідники зосередилися на гормоні, який називається вазоактивним інтестинальним поліпептидом (VIP). Він міститься у кишечнику та нейронах, звідки вивільняється під час вживання їжі. Зірчасті клітини печінки, зокрема, мають високу експресію специфічних VIP-рецепторів на своїй поверхні. Поліпептид стимулює кровопостачання печінки і крім цього також утримує зірчасті клітини неактивними. Зараз дослідники розробляють нові способи лікування пацієнтів із MASLD і MASH, створюючи синтетичні гормони, призначені для націлювання на рецептори конкретних клітин.

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)05273-X/fulltext#](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)05273-X/fulltext#)

## Виявлено новий фактор росту печінки

Здорова печінка здатна повністю відновлюватися. Дослідники з Університету імені Генріха Гейне в Дюссельдорфі, Університетської лікарні Дюссельдорфа й Німецького діабетичного центру ідентифікували фактор росту MYDGF (міелоїдний фактор росту), важливий для цієї регенеративної здатності. Вчені із Ганноверської медичної школи та Університетського медичного центру Майнца також показали, що вищий рівень MYDGF можна виявити в крові пацієнтів після часткового видалення печінки. Також відкрили, що цей фактор росту стимулює проліферацію людських гепатоцитів у культурі тканин.

Регенерація печінки є звичайною практикою в медицині: якщо хірург видаляє половину органа людини, залишок здорової половини виростає до повного розміру протягом кількох тижнів. Лікарям щодня потрібна тканина печінки для трансплантації через небезпечне для життя пошкодження, спричинене жировою хворобою, вірусними інфекціями або раком. Хоча регенеративна здатність печінки добре відома, досі не вдалося досягти розмноження гепатоцитів у культурі тканин або виростити тканину печінки поза людським організмом для подальшої трансплантації.

Ще у 2018 році дослідницька група на чолі із професором Екхардом Ламмертом з Інституту метаболічної фізіології продемонструвала, що кровоносні судини вивільняють фактори росту для гепатоцитів, коли частина печінки відсутня. У співпраці із професором Хаді Аль-Хасані професор Ламмерт і його команда лише зараз визначили MYDGF. Кровоносні судини виділяють цей фактор для активації регенерації печінки.

За словами вчених, механічне стимулювання кровоносних судин відіграє важливу роль у вивільненні факторів росту. Науковці показали, що після часткового видалення печінки у кров пацієнтів виділяється більше MYDGF. У культурах тканин було підтверджено, що фактор росту стимулює проліферацію гепатоцитів людини. З відкриттям фактора росту очікується, що лікарі зможуть досягти кращої регенерації тканини печінки в майбутньому, коли MYDGF буде додано на цільовій основі. Біологи також сподіваються, що зможуть створювати тканину синтетично.

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-44760-y>

## Лікарі використовують очі для вивчення стану печінки

Останнім часом частота метаболічних розладів різко зросла. Раніше вони були пов'язані зі старістю, але сьогодні все частіше розвиваються в молодших людей і дітей з ожирінням. Ці розлади мають схожі фактори ризику й часто проявляються разом у пацієнтів із метаболічним синдромом. Ожиріння печінки та цукровий діабет 2 типу характеризуються порушенням ліпідного обміну і регуляції рівня цукру в крові, що контролюється відповідно печінкою та підшлунковою залозою.

Дослідники Каролінського інституту у Швеції розробили метод вивчення функції та захворювань печінки без інвазивних процедур. Після трансплантації клітин печінки в око миші рогівку можна використовувати як «вікно» в організм. Вчені змогли показати, що

клітини печінки прикріплюються до райдужної оболонки ока й забезпечуються кровоносними судинами та нервами, необхідними для їх функціонування. Вони також зберігають типові характеристики печінки і відображають здоров'я органа в цілому. Наприклад, було виявлено, що сфероїди (невеликі тривимірні культури клітин) в оці зберігають жир подібно до печінки, а це означає, що імплантат може діяти як маркер жирової хвороби.

Учені демонструють використання цієї технології для моніторингу активності клітинного циклу гепатоцитів, секреції жовчі та поглинання ліпопротеїнів. Дослідницька група професора Пер-Олофа Бергрена з Каролінського інституту трансплантувала клітини та міні-органі в передню камеру ока мишам ще 2008 року. Останнім часом вищезгаданий метод виявився потужним дослідницьким інструментом для моніторингу острівців підшлункової залози, що виробляють інсулін, під час розвитку цукрового діабету 2 типу. Тепер платформу розширено для дослідження печінки, це показує, що існує потенціал для використання методу також в інших сферах медицини.

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-45122-4>

## Комбінований препарат активує канали, щоб викликати смертельний приплив іонів кальцію всередину пухлинних клітин

Команда дослідників розробила та підготувала комбінований препарат, який знищує пухлинні клітини шляхом модуляції надходження до них кальцію. Біологічні клітини потребують іонів кальцію, серед іншого, для нормального функціонування мітохондрій. Однак якщо кальцію занадто багато, мітохондріальні процеси стають незбалансованими, і клітина «задихається». Дослідницька група на чолі з Джуен Юн із Південної Кореї разом із науковцями з Китаю скористалася цим процесом і розробила синергетичний протипухлинний препарат. Він відкриває кальцеві канали й викликає смертосну кальцеву «бурю» всередині пухлинної клітини.

Дослідники націлилися на два канали: перший у зовнішній мембрані, а другий – кальцевий канал в ендоплазматичному ретикулумі, клітинній органелі, яка також зберігає іони кальцію. Канал, розташований у зовнішній мембрані, відкривається, коли вона зазнає впливу великої кількості активних форм кисню (АФК), тоді як канал в ендоплазматичному ретикулумі активується молекулами оксиду азоту. Щоб створити АФК, учені використовували барвник індоціанін зелений. Цей біологічно активний агент можна стимулювати опроміненням ближнім інфрачервоним світлом, яке не тільки запускає реакції, що призводять до АФК, а й нагріває середовище. Команда пояснила, що висока місцева температура активує інший агент, BNN-6, для вивільнення молекул оксиду азоту, які відкривають канал в ендоплазматичному ретикулумі.

Після успішного використання на лініях пухлинних клітин біологи випробували ін'єкційний склад на мишах з імплантованою пухлиною. Щоб створити біосумісний комбінований препарат, дослідники помістили активні інгредієнти у крихітні модифіковані пористі кремнеземні кульки, які не є шкідливими для організму, але можуть бути розпізнані пухлинними клітинами і транспортовані у клітину. Після введення кульок у кровообіг мишей науковці помітили, що препарат накопичується в пухлині. Вплив ближнього інфрачервоного світла успішно запустив механізм дії, і пухлина зникла через кілька днів у мишей, які отримували препарат. Автори підкреслюють, що такий іонний підхід також може бути корисним у суміжних галузях біомедичних досліджень, де подібний механізм може активувати інші іонні канали для пошуку нових терапевтичних підходів.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202317578>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

**Health-ua.com**  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



# Позиційна заява щодо застосування альбуміну при цирозі печінки

Продовження. Початок у № 5 (84), с. 30.

**Альбумін – молекула, яка зазнає структурних і функціональних змін у міру прогресування ураження печінки, що впливає на її антиоксидантні, імуномодулюючі, онкологічні та ендотеліальні стабілізуючі властивості. Знання про властивості альбуміну відкривають перед нами молекулу з багатьма варіантами лікування пацієнтів з цирозом печінки (ЦП) – від компенсованої фази до фази декомпенсації та поліорганної недостатності. У попередньому номері була розглянута патофізіологія ЦП та роль альбуміну при циркуляторній дисфункції. Ця стаття має на меті висвітлити клінічну ефективність застосування альбуміну при ЦП.**

## Доведені способи застосування альбуміну у пацієнтів з ЦП: наукова позиція

### Альбумін при об'ємному парацентезі

Асцит – найпоширеніша причина декомпенсації (його частота становить 5-10% щорічно) [34]. Абдомінальний парацентез проводиться з діагностичною або терапевтичною метою. Одноразовий парацентез об'ємом 5 літрів може бути безпечно виконаний у пацієнта з діуретико-резистентним напруженим асцитом [35]. Але об'ємний парацентез (більше 5 літрів) підвищує ризик розвитку постпарацентезної циркуляторної дисфункції (ППЦД), яка визначається як 50% збільшення активності реніну плазми крові з кінцевим значенням >4 нг/мл на 5-6-й день після парацентезу [36]. ППЦД характеризується зменшенням ефективного циркулюючого об'єму й асоціюється зі смертністю, а також розвитком гострого ураження нирок (ГУН) та гіпонатріємії [37, 38]. Частота ППЦД після об'ємного парацентезу становить 70%, але ризик може бути зменшений при проведенні інфузійної терапії [39].

#### Позиція

Для запобігання ППЦД при об'ємному парацентезі слід вводити 6-8 грамів альбуміну на кожен літр виленої рідини.

## Альбумін у пацієнтів з гострим ураженням нирок і гепаторенальним синдромом

Гепаторенальний синдром (ГРС) є ускладненням з найгіршим прогнозом у пацієнтів з ЦП: медіана виживання при цьому становить від 2 тижнів до 2 місяців [45]. Лікування ГРС базується на розширенні ефективного об'єму (зазвичай альбуміном) і використанні вазоактивних препаратів.

У настановах Європейської асоціації з вивчення печінки рекомендується, щоб реанімація при ГРС-ГУН відповідала причині та тяжкості втрати рідини [9]. У разі відсутності очевидної причини або в контексті ГРС-ГУН ІА (тобто рівень креатиніну <1,5 мг/дл), або ураження, пов'язаного з інфекцією, рекомендована доза альбуміну становить 1 г/кг маси тіла (максимально 100 г на добу) протягом двох днів поспіль. У пацієнтів з ГРС-ГУН у стадії, що перевищує ІА, рекомендується вводити вазоконстриктори разом з альбуміном.

#### Позиція

А. Відновлення об'єму рідини у пацієнтів з ГУН слід пов'язувати з причиною та тяжкістю втрати рідини. Якщо немає очевидної причини або якщо є ГРС-ГУН чи ураження, асоційоване з інфекцією, рекомендується застосування альбуміну в дозі 1 г/кг протягом 48 годин, а потім повторна оцінка.

Б. Використання вазоконстрикторів та альбуміну знижує смертність і покращує функцію нирок при ГРС-ГУН та рекомендується всім пацієнтам зі стадією >ІА.

В. Альбумін слід вводити в дозі 20-40 г на добу під час лікування вазоконстрикторами після початкового лікування альбуміном у дозі 1 г/кг протягом 48 годин.

## Альбумін у пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом

Спонтанний бактеріальний перитоніт є найпоширенішою бактеріальною інфекцією у пацієнтів з асцитом: його поширеність становить 10%, а частота серед госпіталізованих – 7-30% [9, 55]. Збудники, як правило, ентєральні і, ймовірно, походять із шлунково-кишкового тракту через бактеріальну транслокацію, але припускають, що асцитична рідина інокулюється гематогенним шляхом. У третини пацієнтів розвивається ГУН, незважаючи на розрешення інфекції, що асоціюється з підвищеною смертністю [56]. Метою використання альбуміну при спонтанному бактеріальному перитоніті є запобігання ГУН.

#### Позиція

А. Комбіноване застосування альбуміну й антибіотиків у пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом сприяє зменшенню смертності та ГУН, особливо у групах високого ризику (рівень білірубину >4 мг/дл, азоту сечовини крові >30 мг/дл та/або креатиніну >1 мг/дл).

Б. Рекомендована доза альбуміну становить 1,5 г/кг у перший день та 1 г/кг у третій день, але вона має підбиратися індивідуально та контролюватися для уникнення перевантаження рідиною. Узагальнює показання для застосування альбуміну.

## Суперечливі та нові способи застосування альбуміну у пацієнтів з ЦП: наукова позиція

### Тривале введення альбуміну

Тривале застосування альбуміну у пацієнтів з декомпенсацією вивчалось принаймні у трьох дослідженнях: Pilot-PRECIOUS, ANSWER та MACHT. У дослідженні Pilot-PRECIOUS оцінювали ефект застосування альбуміну протягом 12 тижнів через гіпоальбумінемію, порушення циркуляції, портальну гіпертензію та маркери системного запалення у пацієнтів з декомпенсацією функції печінки. Порівнювали дві дози: 1,5 г/кг на тиждень та 1 г/кг через кожні два тижні. Було виявлено, що введення високих доз альбуміну асоціюється з нормалізацією рівня альбуміну, стабільністю циркуляції у лівому шлуночку та зниженням вмісту прозапальних цитокінів, але не з якимись значними змінами портального тиску [15].

У дослідженні ANSWER, в якому 440 пацієнтів з ЦП і неускладненим асцитом були рандомізовані для отримання стандартної терапії та альбуміну по 40 г двічі на тиждень протягом перших двох тижнів, а згодом 40 г на тиждень, показано покращення виживаності та контролю асциту [21], меншу кількість подій декомпенсації та госпіталізацій, а також кращу якість життя. Введення альбуміну асоціювалося із підвищенням його сироваткового рівня, а пост-хок аналіз показав, що вміст альбуміну 40 г/л або вище через 30 днів після початку інфузій асоціювався із значною перевагою для виживаності. Також було з'ясовано, що навіть пацієнти, які не досягали цього порогу, отримували користь від введення альбуміну [22, 60]. Ця перевага щодо смертності була підтверджена у нерандомізованому клінічному дослідженні, в якому 70 пацієнтів з рефрактерним асцитом отримували альбумін по 20 г двічі на тиждень [61].

#### Позиція

А. Тривале застосування альбуміну в амбулаторних умовах у пацієнтів з декомпенсацією дуже перспективне, оскільки знижує смертність і декомпенсацію, а також полегшує ведення асциту. Однак його використання поки не може бути рекомендоване рутинно через відсутність доказів для визначення найбільш відповідної групи пацієнтів для цього втручання, розрахунку дози, способів моніторингу та досліджень, у яких оцінювалися втрати на цю стратегію.

Б. Застосування альбуміну у пацієнтів з декомпенсацією та портальною гіпертензією лише з метою зниження портального тиску не рекомендується.

## Після трансплантації печінки

У ретроспективному дослідженні 15 пацієнтам у ранній період після трансплантації виконували безперервну інфузію альбуміну (100 г/день) протягом семи днів з 15 контролями [64]. Пацієнти, які отримували альбумін, мали нижчий бал за шкалою послідовної оцінки органної недостатності (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) серцево-судинної системи та вищі колоїдно-осмотичний тиск, концентрацію альбуміну, загального білка, але відмінностей у балансі рідини, тривалості перебування у стаціонарі, лікарняної смертності, потребі у лікуванні у відділенні інтенсивної терапії або смертності через рік не було [64].

#### Позиція

Застосування альбуміну після трансплантації печінки у пацієнтів з гіпоальбумінемією можна розглядати як частину ведення балансу рідини, але немає доказів, що його використання покращує клінічні результати.

## Судоми м'язів

У пацієнтів з ЦП судоми виникають частіше. Факторами ризику називають наявність асциту, низький середній артеріальний тиск і кінцеву стадію захворювання. У дослідженні перехресного дизайну, в якому 12 пацієнтам з ЦП і судомами щотижня вводили 100 мл 25% альбуміну або плацебо, було виявлено значне зменшення частоти судом [71]. У європейських настановах для пацієнтів з декомпенсованим ЦП рекомендована щотижнева інфузія альбуміну пацієнтам із судомами м'язів [9]. У систематичному огляді повідомлялося про зменшення судом у 75% пацієнтів, які отримували альбумін, ймовірно, через поліпшення циркуляційної функції [72].

#### Позиція

Щотижневу інфузію альбуміну можна розглядати у пацієнтів з декомпенсованим ЦП і судомами м'язів, які впливають на якість життя та не усуваються іншим лікуванням.

## Гіпонатріємія

Гіпонатріємія у пацієнтів з ЦП визначається як рівень натрію <130 мЕкв/л та, як правило, є гіперволемічною і гіпоосмолярною внаслідок надлишку вільної рідини [77]. Докази на підтримку використання альбуміну для корекції гіпонатріємії обмежені [78].

#### Позиція

Застосування альбуміну можна розглядати як допоміжне у лікуванні гіпонатріємії, особливо для короткочасної, тимчасової корекції, оскільки немає доказів того, що його використання дає змогу контролювати хронічну гіпонатріємію.

## Печінкова енцефалопатія

Більшість досліджень, у яких виявлено переваги використання альбуміну при печінковій енцефалопатії, стосуються пацієнтів з асцитом [61]. В.С. Sharma та співавт. порівнювали застосування альбуміну 1,5 г/кг на добу з лактулозою проти лише лактулози у лікуванні ПЕ у 120 пацієнтів з ЦП. Вони виявили, що введення альбуміну з лактулозою є ефективнішим у усуненні ПЕ (75 проти 53%;  $p=0,03$ ); крім того, використання альбуміну асоціювалося з нижчою смертністю (18,3 проти 31,6%;  $p<0,05$ ) [79]. У метааналізі Z. Bai та співавт. застосування альбуміну асоціювалося з реверсією симптомів ПЕ (відношення шансів 2,4;  $p=0,04$ ), а також із тенденцією до зниження ризику розвитку ПЕ (відношення шансів 1,63;  $p=0,07$ ) [81].

#### Позиція

Використання альбуміну як профілактичної або лікувальної стратегії при печінковій енцефалопатії є перспективним, хоча для підтвердження цих даних потрібні подальші дослідження.

## Використання при гострій печінковій недостатності на тлі хронічної

Стан декомпенсації характеризується прозапальним і прооксидантним середовищем, яке посилюється у пацієнтів з гострою декомпенсацією і ще більше при гострій печінковій недостатності на тлі хронічної. Враховуючи патофізіологічні механізми розвитку гострої печінкової недостатності на тлі хронічної, альбумін виявляється хорошим варіантом профілактики або лікування завдяки своїм властивостям як імуномодулятора, антиоксиданта, транспортера та «захисника» ендотелію.

#### Позиція

А. Раннє введення альбуміну пацієнтам із ЦП та гострою декомпенсацією може зменшити ризик розвитку ППЗ, проте потрібні подальші дослідження.

Б. Введення альбуміну може бути корисним як додаткове лікування при ППЗ, але потрібні дослідження, сфокусовані на цьому сценарії. В особливому випадку пацієнтів з ГРС-ГУН ступінь ППЗ, оцінений за CLIF-C, є предиктором відповіді на лікування альбуміном/терліпресином. Тому вкрай важливо якомога раніше ідентифікувати цей стан, щоб своєчасно розпочати лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Castro-Narro G., Motezuma-Velazquez C., Male-Velazquez R. et al. Position statement on the use of albumin in livercirrhosis. Ann Hepatol. 2022 Jul-Aug; 27(4): 100708. DOI: 10.1016/j.aohp.2022.100708.

Підготувала Анна Хиць



**КАЛКВЕНС**  
(акалабрутиніб) капсули 100 мг

# КАЛКВЕНС – впевненість на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для вискоефективного лікування ХЛЛ на всіх етапах захворювання:

на **79%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у раніше нелікованих пацієнтів з ХЛЛ порівняно зі схемою обінутузумаб + хлорамбуцил<sup>1</sup>  
(BP = 0,21 (95 % ДІ: 0,15-0,30), p<0,0001)

**ХЛЛ**

на **76%**

зниження ризику прогресування або смерті при монотерапії КАЛКВЕНС у пацієнтів з р/р ХЛЛ порівняно зі схемою бендамустин + ритуксімаб<sup>2</sup>  
BP = 0,24 (95 % ДІ: 0,16-0,38), P<0,0001



Висока селективність щодо БТК з новим профілем безпеки для пацієнта<sup>3,4</sup>

БТК – тирозинкіназа Брутона, БТКі – інгібітор тирозинкінази Брутона, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, р/р – рецидивуючий/рефрактерний, BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.  
1. Sharman J. P. et al. Presented at: American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022. 2. Jurczak W. et al. Poster presented at: ASCO; June 3-7, 2022; Chicago, Illinois.  
3. Wu J. et al. Journal of Hematology & Oncology, 2016; 9(21),1-4. 4. Byrd J. C. et al. Journal of clinical oncology, 2021; 39(31), 3441-3452.

**Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КАЛКВЕНС (акалабрутиніб) 100 мг.**

**Фармакотерапевтична група:** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Склад: діюча речовина: acalabrutinib; 1 тверда капсула містить акалабрутинібу 100 мг. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів із раніше не лікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ). Калквенс показаний як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), які отримали принаймні один курс терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Більшість побічних реакцій відповідали критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими ( $\geq 20\%$ ) побічними реакціями будь-якого ступеня, про які повідомлялося у 1040 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Калквенс як монотерапію, були інфекція (66,7%), головний біль (37,8%), діарея (36,7%), утворення синців (34,1%), м'язово-скелетний біль (33,1%), нудота (21,7%), втомлюваність (21,3%), кашель (21%) і висип (20,3%). Найбільш частими ( $\geq 5\%$ ) побічними реакціями 3 ступеня тяжкості та вище були інфекція (17,6%), лейкопенія (14,3%), нейтропенія (14,2%) та анемія (7,8%). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза становить 100 мг акалабрутинібу двічі на добу (що відповідає загальній добовій дозі 200 мг). Див. інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінутузумабу. Інтервал між дозами повинен становити приблизно 12 годин. Терапію лікарським засобом Калквенс необхідно продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичного ефекту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Акалабрутиніб і його активний метаболіт переважно метаболізуються ферментом 3A4 цитохрому P450 (CYP3A4), і обидві речовини є субстратами P-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 6 твердих капсул у блистері; по 10 блистерів у картонній коробці або по 8 твердих капсул у блистері; по 7 блистерів у картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** UA/19138/01/01, термін дії з 23.12.2021 по 23.12.2026. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату КАЛКВЕНС, затвердженої Наказом МОЗ України №162 від 27.01.2023. **Ця інформація для лікарів.** Призначена тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com-content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

Калквенс – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2023

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»  
01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

AstraZeneca

# Ефективність акалабрутинібу у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією та цитогенетичними факторами несприятливого прогнозу

**Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) часто асоціюється з цитогенетичними аномаліями, які значно погіршують перебіг захворювання та результати лікування. Зокрема, мутації *TP53* або делеції (*del*) *17p* призводять до агресивного росту пухлини, раннього рецидиву та резистентності до терапії. Такі генетичні варіанти ХЛЛ залишаються складною проблемою у клінічній практиці. Впродовж тривалого часу основою лікування хворих на ХЛЛ була хіміотерапія (ХТ), проте у пацієнтів з цитогенетичними аномаліями вона малоефективна. Натомість останнім часом активно впроваджуються таргетні препарати, спрямовані на конкретні молекулярні мішені. Зокрема, отримано обнадійливі результати застосування інгібітора тирозинкінази Брутона (*Bru*ton tyrosine kinase – ВТКі) акалабрутинібу. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування гематологічних захворювань» провідні фахівці галузі обговорили сучасні аспекти таргетної терапії пацієнтів з ХЛЛ.**



**Ірина Анатоліївна Крячок, доктор медичних наук, професор, завідувачка клініки хіміотерапії та онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ)** представила доповідь «Безконтрольне використання ХТ – шлях формування резистентності до таргетної терапії ХЛЛ», в якій висвітлила низку важливих питань стосовно лікування цього захворювання.

– ХЛЛ є найпоширенішим видом лейкемії як у світі, так і в Україні. Так, за даними Національного канцер-реєстру, у 2020 році в Україні було зареєстровано близько 1000 нових випадків ХЛЛ. Загалом на обліку перебуває близько 10 000 пацієнтів з цією патологією.

В Україні є певні особливості ведення пацієнтів з ХЛЛ. По-перше, це обмежені можливості виконання генетичних досліджень для виявлення різних аномалій (наприклад, мутаційного статусу гена важких ланцюгів імунoglobуліну (*IGHV*), *TP53* або *del(17p)*). Держава поки що не фінансує такі аналізи, що значно ускладнює підбір адекватної терапії для конкретного пацієнта. По-друге, в Україні спостерігається недостатнє забезпечення хворих на ХЛЛ певними лікарськими засобами. Зокрема, мало доступні сучасні таргетні препарати, тому основу лікування становить ХТ і хіміоімунотерапія (ХІТ). Це призводить до призначення неоптимального лікування. Як наслідок – відзначається зменшення частки пацієнтів з тривалою ремісією порівняно з іншими країнами світу.

У світовій практиці парадигма лікування ХЛЛ сьогодні зміщується в бік застосування нехіміотерапевтичних (таргетних) препаратів. Зокрема, у рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN) ХІТ залишається опцією лише для окремої категорії пацієнтів – молодого віку, без тяжкої супутньої патології та без цитогенетичних аномалій. Для решти хворих перевагу слід віддавати таргетним засобам, наприклад, ВТКі (акалабрутинібу, занубрутинібу) або інгібіторам антиапоптозного білка В-клітинної лімфоми (anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 protein – BCL-2) венетоклаксу. Ці препарати забезпечують ефективне лікування для більшості пацієнтів з ХЛЛ, у тому числі літнього віку, із численними супутніми захворюваннями або цитогенетичними аномаліями високого ризику, включаючи *del(11q)*, *del(17p)* і комплексний каріотип. Але в Україні через проблеми із забезпеченням ліками все ще широко застосовується ХІТ, яка має обмежену ефективність, особливо за наявності несприятливих генетичних факторів, таких як *del(17p)*, мутації *TP53*, немутований статус *IGHV*.

Ефективність ХІТ прямо залежить від профілю цитогенетичних аномалій. Наприклад, 5-річна виживаність без прогресування (ВБП) при застосуванні схем флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб та флударабін + циклофосфамід становить 58 і 35 міс відповідно, тоді як для пацієнтів з *del(17p)* ВБП не перевищує 12 міс. Отже, перш ніж розпочинати лікування, а також перед кожною наступною лінійною терапією необхідно проводити тестування на наявність несприятливих генетичних маркерів: *del(17p)*, мутації генів *TP53* та *IGHV*. Важливо зауважити, що мутаційний статус *IGHV* з часом не змінюється, відповідно аналіз слід робити до лікування, а повторювати не треба. Лише після проведення таких досліджень можна раціонально підібрати схему лікування. Ця рекомендація висвітлена

в українському стандарті надання медичної допомоги пацієнтам з ХЛЛ, відповідно до якого:

- тестування на наявність *del(17p)* є обов'язковим перед початком кожної лінії лікування і від його результатів залежить вибір схеми терапії;
- у пацієнтів з *del(17p)* використання препаратів ХІТ у будь-якій лінії не рекомендоване.

Також з кожною подальшою лінійною терапією частка несприятливих генетичних змін (*del(17p)*, мутація *TP53*) збільшується. Наприклад, у разі рефрактерності до лікування поширеність *del(17p)* може сягати 30%. Це доводить, що ХІТ стимулює процес клональної еволюції пухлини та селекцію резистентних клонів клітин. Це зумовлено тим, що після завершення курсу ХІТ часто зберігається мінімальна резидуальна хвороба. І саме резистентні до терапії клітини, що залишилися, з часом починають активно розмножуватися, спричиняючи рецидив захворювання. Цей процес супроводжується накопиченням все нових генетичних аномалій, зокрема мутацій гена *TP53*, який кодує білок-супресор пухлин р53. У результаті пухлина стає все агресивнішою та резистентною до будь-якої подальшої терапії. З часом це може призвести до трансформації ХЛЛ у значно зловиякісний синдром Ріхтера. Таким чином, кожна повторна лінія ХІТ стимулює мутаційний процес, прискорює клональну еволюцію пухлини і збільшує резистентність до таргетних препаратів.

Як підтвердження цього можна навести такі приклади. У дослідженні ASCEND при аналізі ефективності застосування акалабрутинібу у другій лінії терапії ХЛЛ (тобто у раніше лікованих пацієнтів) протягом 4 років спостереження медіана ВБП не була досягнута. Це означає, що у більше ніж 50% пацієнтів, які отримували акалабрутиніб як початкову лінію терапії, протягом 4 років не відбулося рецидиву чи прогресування захворювання. Чотирирічна ВБП перевищила 50%, що є дуже високим результатом, який свідчить про ефективність призначеного лікування та досягнення стійкої ремісії у значної частини хворих. Отримані дані демонструють істотну перевагу застосування новітніх таргетних препаратів (ВТКі) порівняно з традиційною ХІТ, результати якої значно гірші.

У дослідженні ELEVATE-TN було підтверджено, що ефективність використання ВТКі акалабрутинібу у раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ залишається високою навіть через 4 роки спостереження. У ELEVATE-TN акалабрутинібу у монорежимі порівнювали з комбінаціями акалабрутинібу + обінутузумаб та хлорамбуцил + обінутузумаб як терапії першої лінії для раніше не лікованих пацієнтів. Через 4 роки ВБП у групі монотерапії акалабрутинібом становила 71 проти 87% у групі акалабрутинібу + обінутузумаб та 25% – хлорамбуцил + обінутузумаб. Таким чином, тривала ефективність акалабрутинібу в першій лінії терапії у наївних пацієнтів залишається дуже високою, що є аргументом на користь його застосування як препарату вибору у раніше не лікованих хворих.

Відповідно до сучасних настанов NCCN стосовно терапії ХЛЛ, за наявності генетичних факторів несприятливого прогнозу, таких як *del(17p)*, мутації *TP53*, рекомендовано одразу розпочинати таргетну терапію ВТКі акалабрутинібом або інгібітором BCL-2 венетоклаксом. Ці препарати забезпечують вищу ефективність та дозволяють контролювати захворювання навіть за наявності генетичних маркерів несприятливого прогнозу. Комбінувати їх рекомендовано з моноклональними антитілами – ритуксимабом чи обінутузумабом.

Таким чином, ера ХІТ поступово відходить у минуле, поступаючись місцем ефективнішим таргетним методам. А отже, при виборі терапії для хворих на ХЛЛ лікарі передусім мають орієнтуватися на застосування в тому числі ВТКі. Адже саме вони дають змогу усунути пухлинний клон і досягти стійкої ремісії.



**Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, професор, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ)** представив доповідь «Таргетна терапія ХЛЛ: механізми контролю хвороби та фактор

поліклональності при пухлинній прогресії», у якій розглянув різні класи таргетних препаратів, а також чинники, що впливають на ефективність терапії ХЛЛ.

– Наразі при ХЛЛ використовують три основні класи таргетних засобів: ВТКі (акалабрутиніб, ібрутиніб), інгібітори фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3'-kinase – PI3Ki) або інгібітор BCL-2 (венетоклакс). Ці препарати мають особливе значення, оскільки для ХЛЛ характерна значна залежність результатів терапії від мутаційного статусу гена *TP53*. Зокрема, препарати для ХТ спричиняють пошкодження ДНК пухлинних клітин і запускають складні внутрішньоклітинні процеси, важливу роль у яких відіграє білок-супресор пухлин р53. Останній може або зупинити поділ клітин та давати час на репарацію пошкоджень ДНК, або ініціювати загибель клітини шляхом апоптозу, якщо пошкодження ДНК занадто великі та не підлягають виправленню. Під час апоптозу р53 активує проапоптозичні білки, які запускають каскад реакцій всередині клітини, що в підсумку призводять до її деградації. Отже, функціональний статус білка р53 у пухлинних клітинах є вирішальним фактором ефективності протипухлинної дії ХТ, оскільки саме через нього реалізується запуск апоптозу. Тому мутації *TP53*, які часто трапляються в пухлинах, асоціюються з хіміорезистентністю та гіршими результатами лікування. Відповідно при менеджменті пацієнтів з ХЛЛ обов'язковим є визначення мутаційного статусу *TP53* перед призначенням терапії.

Сьогодні в арсеналі лікарів наявна низка малих молекул, які є ефективними у пацієнтів з ХЛЛ та цитогенетичними аномаліями, у тому числі мутацією *TP53*.

ВТКі пригнічують активність ключового ферменту В-клітинного рецепторного сигнального шляху – тирозинкінази Брутона. Це призводить до блокування проліферації та виживання пухлинних В-лімфоцитів. Найвідомішим представником ВТКі другого покоління є акалабрутиніб. ВТКі чинять виражену протипухлинну дію при ХЛЛ як у монорежимі, так і в комбінації з анти-CD20 препаратами (наприклад, обінутузумабом). Механізм дії ВТКі полягає у блокуванні шляхів передачі сигналу всередині В-клітини, наслідком чого є затримка поділу клітин та їх апоптоз. Крім того, ВТКі сприяють вивільненню пухлинних клітин з лімфатичних вузлів у периферичну кров. Це зумовлює перерозподільний лімфоцитоз. Отже, поступово відбувається елімінація клону пухлинних В-лімфоцитів. При цьому ефективність терапії ВТКі не знижується при мутаціях гена *TP53* чи інших генетичних аномаліях, що продемонстровано у низці клінічних досліджень, зокрема ELEVATE-TN.

Інгібітори BCL-2 блокують антиапоптозичний білок BCL-2, який регулює виживання та загибель клітин, що призводить до запуску каскаду клітинної смерті в пухлинних клітинах. Обмеженням застосування препаратів цієї групи є те, що на їхню ефективність впливає наявність мутацій *TP53*. Так, O. Al-Sawaf та співавт. (2020) продемонстрували, що за даними дослідження CLL14 ризик рецидиву підвищувався в 3 рази в групі

Продовження на стор. 24.

## Ефективність акалбрутинібу у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією та цитогенетичними факторами несприятливого прогнозу

Продовження. Початок на стор. 23.

венетоклаксу за наявності *del(17p)* та/або мутації *TP53* порівняно з підгрупою венетоклаксу у пацієнтів без цитогенетичних аномалій. А. Мато та співавт. (2018) з'ясували, що дані клінічної практики підтверджують зниження ефективності венетоклаксу за наявності мутації *TP53*. У дослідженні MURANO наявність *del(17p)* та/або мутації *TP53* статистично значуще погіршувало показники ефективності венетоклаксу щодо ВБП у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною (р/р) формою ХЛЛ. Відзначалося підвищення частоти прогресування або смерті в 2 рази порівняно з пацієнтами без аномалій ( $p=0,001$ ). Прогресування хвороби значно посилювалося після закінчення курсу лікування. Отже, інгібітори BCL-2 є ефективним та перспективним класом препаратів для таргетної терапії ХЛЛ, проте наявність мутацій *TP53* може впливати на відповідь на лікування цими засобами.

На противагу цьому застосування ВТКі, зокрема акалбрутинібу, у пацієнтів з цитогенетичними аномаліями не знижує ефективність терапії. J.P. Sharman та співавт. (2022) проаналізували відповідь на акалбрутиніб і ВБП залежно від наявності *del(17p)* та/або мутації *TP53*. Результати показали, що ефективність акалбрутинібу була однаково високою незалежно від статусу цих аномалій. Зіставні дані також продемонстровані в дослідженні P. Ghia та співавт. (2022), в якому порівнювали відповідь на лікування та ВБП при застосуванні акалбрутинібу в групах пацієнтів зі сприятливим і несприятливим цитогенетичним прогнозом. Зафіксована висока ефективність терапії акалбрутинібом незалежно від наявності цитогенетичних факторів ризику.

Іншим не менш важливим чинником, який може впливати на ефективність терапії та ризик прогресування ХЛЛ, є мутаційний статус *IGHV*. Мутований статус *IGHV* асоціюється з кращою відповіддю на терапію порівняно з немутованим варіантом. Проте це твердження актуальне не для всіх препаратів, показаних для лікування ХЛЛ. Наприклад, основні результати дослідження J.F. Seymour та співавт. (2022) продемонстрували, що наявність немутованого статусу *IGHV* знижує ефективність інгібітора BCL-2 (венетоклакс). ВТКі (акалбрутиніб) у дослідженні ELEVATE-TN, навпаки, демонстрував ефективність протягом 4 років лікування, незалежно від мутаційного статусу *IGHV*.

Таким чином, молекулярно-генетичне тестування пухлини має важливе значення для персоналізованого підходу й оптимізації терапії ХЛЛ. Воно дає змогу уточнити прогноз, підібрати оптимальну таргетну терапію, а також контролювати її ефективність для кожного конкретного пацієнта з ХЛЛ.



**Анжела Олександрівна Товстоган, кандидат медичних наук, онкогематолог, завідувачка відділення онкогематології Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ)** представила доповідь «Таргетні препарати як базис або рятувальний круг у терапії ХЛЛ. Гострі питання ведення пацієнтів», яку присвятила вибору оптимальної терапевтичної стратегії для хворих на ХЛЛ в умовах активного впровадження в клінічну практику нових таргетних препаратів.

— Сучасна тенденція в лікуванні ХЛЛ базується на переході від традиційної ХІТ (хлорамбуцил, флударабін, циклофосфамід та ін.) до «нехіміотерапевтичних» схем на основі таких таргетних препаратів, як ВТКі першого та другого покоління (ібрутиніб, акалбрутиніб), інгібіторів BCL-2 (венетоклакс) в монорежимі або комбінації з моноклональними антитілами CD20 (ритуксимаб, офатумаб, обінутузумаб) та CD52 (алемтузумаб). Саме таргетна терапія забезпечує відповідний варіант лікування для більшості пацієнтів з ХЛЛ, у тому числі літнього віку, які мають численні супутні захворювання або цитогенетичні аномалії високого ризику, включаючи *del(11q)*, *del(17p)* і комплексний каріотип.

Результати провідних багатоцентрових клінічних досліджень останніх років (RESONATE-2, ILLUMINATE, CLL14, ELEVATE-TN) переконливо підтверджують значно вищу ефективність нових схем з таргетними препаратами порівняно зі стандартною ХІТ як у першій лінії, так і при р/рХЛЛ. Зокрема, у дослідженні RESONATE-2 ВБП у групі ібрутинібу склала 70 проти 12% у групі хлорамбуцилу; у дослідженні CLL14 цей показник у групі венетоклакс + обінутузумаб сягав 74 проти 35% у групі хлорамбуцил + обінутузумаб. У дослідженні ELEVATE-TN ВБП при терапії акалбрутинібом з/без обінутузумабу склала 87%, акалбрутинібом у монорежимі — 78%, тоді як у разі застосування хлорамбуцилу з обінутузумабом — 25%.

Не менш важливим є те, що високу ефективність таргетні препарати (зокрема, акалбрутиніб) продемонстрували у пацієнтів із несприятливими цитогенетичними характеристиками, такими як *del(17p)* та/або мутації *TP53* тощо. У дослідженні ELEVATE-TN у першій лінії терапії ХЛЛ порівнювали ефективність акалбрутинібу в монорежимі та в комбінації з обінутузумабом. Важливо, що це дослідження включало як пацієнтів зі сприятливими цитогенетичними характеристиками, так і хворих з *del(17p)* та/або мутаціями *TP53*. Було показано, що наявність *del(17p)*/мутації *TP53* не знижує ефективність акалбрутинібу: медіана ВБП не була досягнута в жодній з підгруп, виділених за цитогенетичними характеристиками, як при монотерапії акалбрутинібом, так і при використанні комбінації акалбрутиніб + обінутузумаб. Таким чином, результати дослідження ELEVATE-TN ще раз підтвердили високу ефективність таргетної терапії на основі ВТКі навіть за наявності цитогенетичних факторів несприятливого прогнозу. Враховуючи ці новітні дані, у чинних настановах NCCN препаратами вибору для першої лінії терапії пацієнтів з ХЛЛ та цитогенетичними аномаліями названо саме таргетні препарати: ВТКі — акалбрутиніб, занубрутиніб (не зареєстрований в Україні) та інгібітори BCL-2 — венетоклакс.

Важливо також зазначити, що ВТКі виявились дієвими у хворих літнього та старечого віку, при наявності коморбідної патології, а також за немутованого варіанта *IGHV* — тобто в найскладніших клінічних ситуаціях. Так, у дослідженні ELEVATE-TN було показано, що ефективність таргетної терапії акалбрутинібом не залежала від мутаційного статусу *IGHV*. Зокрема, ВБП у підгрупі пацієнтів з мутованим варіантом *IGHV* склала 81%, тоді як у хворих з немутованим варіантом — 77%.

У дослідженні ASCEND оцінювали ефективність акалбрутинібу у пацієнтів з р/рХЛЛ. Було показано, що наявність немутованого варіанта *IGHV* мінімально впливає на дію препарату. Зокрема, ВБП у пацієнтів з немутованим статусом *IGHV* становила 59% протягом 3,5 року. Для порівняння: ефективність ХІТ у таких хворих набагато нижча — лише 17% пацієнтів із немутованим варіантом *IGHV* не мали прогресування хвороби протягом 3 років. Таким чином, на відміну від традиційної ХІТ, ефективність якої значно нижча за немутованого статусу *IGHV*, таргетна терапія акалбрутинібом однаково ефективна як за мутованого, так і немутованого варіанта *IGHV*. Це ще раз підкреслює переваги нових таргетних препаратів для лікування хворих на ХЛЛ.

Окрім високої протипухлинної ефективності, ще однією істотною перевагою таргетних препаратів при ХЛЛ є можливість їх безпечного застосування в пацієнтів літнього віку, зі слабким фізичним статусом та численними супутніми захворюваннями. У дослідженні ASCEND, серед учасників якого було багато осіб літнього віку та з коморбідною патологією, показано, що акалбрутиніб забезпечував високу протипухлинну активність незалежно від віку пацієнтів та наявності супутніх захворювань. Побічні реакції на тлі прийому препарату були переважно 1-2 ступеня тяжкості.

Таким чином, таргетна терапія на основі ВТКі другого покоління (акалбрутиніб) має зараз розглядатися як перша лінія терапії для більшості хворих на ХЛЛ, незалежно від наявності несприятливих цитогенетичних маркерів, віку та супутніх захворювань пацієнтів.



**Лесь Миронович Лукавечкий, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів)** у доповіді «Вибір траєкторії руху до успіху в терапії ХЛЛ. Важливий старт для складної дистанції» навів глибокий аналіз сучасних підходів до лікування ХЛЛ.

— Еволюція можливостей лікування ХЛЛ почала свій відлік з 1960-1980 рр., коли вперше були застосовані хлорамбуцил і циклофосфамід. Подальший розвиток терапевтичних підходів пов'язаний з відкриттям флударабіну й інших аналогів у 1980-2000-х рр. Новий етап в історії лікування ХЛЛ розпочався з 2000-х років, коли настала ера імунотерапії ритуксимабом із виділенням декількох ліній такої терапії. З 2014 р. започатковано впровадження таргетних препаратів — ВТКі. Отже, сьогодні у клініцистів наявна можливість використовувати як досягнення сучасної фармакології, так і препарати ери ХІТ у лікуванні ХЛЛ. Однак майбутнє, безсумнівно, за більш ефективними та безпечними таргетними ліками, які не є класичними цитостатичними препаратами, проте здатні забезпечити тривалий контроль захворювання та стійку ремісію у пацієнтів.

При менеджменті пацієнтів з ХЛЛ важливо враховувати маркери прогнозу та цитогенетичні аномалії. Адже саме вони визначають швидкість прогресування ХЛЛ і тривалість життя пацієнтів. Наприклад, *del(17p)* знижує середню тривалість життя з 10,5 до 2,6 року. Так само негативно впливають мутації *TP53*, *del(11q)* та інші цитогенетичні зміни. Тому обов'язковим є цитогенетичне та молекулярно-генетичне тестування для виявлення зазначених аномалій. Це дозволяє прогнозувати швидкість прогресування захворювання та підібрати оптимальну терапевтичну стратегію для кожного конкретного пацієнта.

Тому при виборі терапевтичної тактики слід керуватися принципом терезів — знаходити баланс між ефективністю та безпечністю лікування. Для молодих, соматично здорових пацієнтів варто прагнути досягти стійкої глибокої ремісії, тоді як літнім хворим з коморбідними станами краще призначати помірно інтенсивні схеми терапії. Окрім того, важливу роль при виборі терапії ХЛЛ відіграють цитогенетичні аномалії, оскільки відомо, що пацієнти з аберациями в генах мають гірші перспективи перебігу ХЛЛ. У таких випадках доцільно одразу розглядати можливість застосування таргетної терапії ВТКі або інгібіторами BCL-2. Адже відомо, що саме ці препарати забезпечують найвищу ефективність у хворих з цитогенетичними факторами несприятливого прогнозу, що продемонстровано результатами новітніх досліджень.

У дослідженні ELEVATE-TN показано вагому перевагу ВТКі акалбрутинібу над хлорамбуцилом + обінутузумабом за ВБП у пацієнтів з ХЛЛ. Ця перевага зберігалася незалежно від наявності генетичних факторів несприятливого прогнозу. Медіана ВБП на тлі застосування акалбрутинібу не була досягнута протягом 4 років для будь-якої з підгруп, виділених за цитогенетичними ознаками. Подібні дані на користь високої ефективності акалбрутинібу отримано і в дослідженні ASCEND, де порівнювали акалбрутиніб, іделалісиб + ритуксимаб та бендамустин + ритуксимаб. Зокрема, 4-річна ВБП склала 62% у групі акалбрутинібу, 23% у групі іделалісиб + ритуксимаб та 5% у групі бендамустин + ритуксимаб. Як бачимо, це значно перевищує результат ХІТ. Отже, численні клінічні дані переконливо доводять ефективність акалбрутинібу при ХЛЛ, зокрема у пацієнтів з несприятливими прогностичними генетичними маркерами. Саме тому з моменту впровадження нових таргетних препаратів для лікування ХЛЛ тактика вибору лікування змінилась, і сьогодні ВТКі (акалбрутиніб) визначається як універсальний препарат, що показаний пацієнтам з ХЛЛ усіх груп, незалежно від віку, супутньої патології та наявності/відсутності цитогенетичних аномалій. Важливо зазначити, що таргетну терапію можна призначати на будь-якому етапі лікування пацієнтів з ХЛЛ, не чекаючи наступних ліній, адже з кожною подальшою лінією ХІТ ефективність лікування знижується.

Таким чином, ключовим моментом при менеджменті пацієнтів з ХЛЛ має стати всебічний підхід, що враховує вік хворого, цитогенетичний профіль пухлини, супутні захворювання пацієнта та навіть його фінансові можливості. Адже ХЛЛ — гетерогенне захворювання, і у кожного хворого своя оптимальна траєкторія руху до тривалої ремісії.

Підготувала Анна Сочнева



# ВІСНИК

## online

щомісячний дайджест  
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



# Гліобластома

## Стандарт медичної допомоги

**Гліобластома – агресивне злоякісне новоутворення головного мозку. Через відсутність специфічної профілактики пухлин головного мозку надзвичайно важливими є рання діагностика та своєчасний початок лікування таких хворих. Лікарі загальної практики – сімейної медицини й інших спеціальностей повинні бути обізнані з основними факторами ризику та початковими клінічними проявами злоякісних новоутворень центральної нервової системи для раннього виявлення й направлення пацієнтів до спеціалізованих закладів з метою призначення оптимального лікування та подовження тривалості їх життя. Саме цьому сприятимуть положення Стандарту медичної допомоги «Гліобластома».**

### Загальна частина

**Діагноз:** гліобластома головного мозку.

**Коди стану або захворювання. НК 025:2021** «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: С69-С72. Злоякісні новоутворення ока, головного мозку та інших відділів центральної нервової системи.

### Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з гліобластомою

**Положення стандарту медичної допомоги.** Медична допомога пацієнтам з гліобластомою надається у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що забезпечують спеціалізованою медичною допомогою. Медична допомога хворим на гліобластому потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення мультидисциплінарною командою фахівців, які мають відповідну кваліфікацію і досвід лікування злоякісних новоутворень центральної нервової системи (ЦНС).

Усі можливі варіанти лікування слід обговорювати з пацієнтом у такий спосіб, який буде йому зрозумілим та відповідним його індивідуальному культурному й освітньому рівню. Особливо важливим є обговорення мети, яка буде поставлена при виборі схеми лікування, та ризиків, пов'язаних із тим чи іншим методом терапії.

**Обґрунтування.** Через відсутність специфічної профілактики пухлин головного мозку надзвичайно важливою є рання діагностика та своєчасний початок лікування, що сприяє запобіганню клінічного погіршення та передчасної смерті хворих. Факторами, що асоціюються з довшою виживаністю пацієнтів з гліобластомою, є молодший вік, кращий функціональний статус і радикальна резекція первинної пухлини. Фактором, що асоціюється із кращою відповіддю на хіміотерапію (ХТ) алкілувальними сполуками, є метильований промотор гена O[6]-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази (MGMT) пухлини.

Обізнаність лікарів різних спеціальностей щодо основних факторів ризику і клінічних проявів нейроонкологічних захворювань, ефективна міжпрофільна комунікація сприяють ранньому виявленню пухлин головного мозку та швидкому направленню пацієнта до спеціалізованого ЗОЗ.

Мультидисциплінарний підхід на основі взаємодії багатопрофільної команди фахівців, що приймають узгоджені клінічні рішення відповідно до конкретних потреб пацієнта, – найважливіший фактор забезпечення ефективного лікування.

### Критерії якості медичної допомоги

*Обов'язкові*

1. Наявні локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують

медичну допомогу для забезпечення своєчасної діагностики та лікування пацієнтів із гліомами головного мозку.

2. Наявний задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом і доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, лікування та ведення його стану.

3. Хворі та (за згодою) члени сім'ї/особи, які здійснюють догляд, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо його стану, наявних лікувальних опцій, очікуваних результатів лікування, можливих ускладнень і побічних ефектів кожного виду терапії, узгодженого плану лікування та подальшого спостереження, навчаються навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги; надаються контакти для отримання додаткової інформації та консультацій.

### Розділ II. Діагностика

**Положення стандарту медичної допомоги.** Наявність злоякісного новоутворення головного мозку може бути запідозрена лікарем будь-якої спеціальності на основі виявлення у хворого характерних клінічних ознак.

Підозра щодо гліобластоми ґрунтується на даних клінічного та нейровізуалізаційного обстежень.

Остаточний діагноз гліобластома встановлюють у спеціалізованому ЗОЗ на підставі гістологічного висновку за результатами морфологічного дослідження після хірургічного втручання з видалення пухлини чи біопсії новоутворення. Пацієнтам, яким встановлено діагноз гліобластома, можуть призначатись додаткові дослідження з метою вибору стратегії й тактики лікування, визначення прогнозу захворювання, насамперед – з вивчення молекулярного профілю пухлини.

Діагностичні заходи з визначення молекулярного профілю пухлини мають проводитись таким чином, щоб очікування їх результатів не завадило своєчасному початку променевої терапії (ПТ) або ХТ.

**Обґрунтування.** Клінічна картина при гліобластомі у більшості випадків визначається сукупністю або окремими проявами загальнономозкових і вогнищевих неврологічних порушень. При зборі анамнезу у разі підозри на пухлину головного мозку вкрай важливим є розпізнавання перших симптомів захворювання та їх подальшого розвитку.

У разі клінічної підозри на пухлину головного мозку магнітно-резонансна томографія (МРТ) без та з внутрішньовенним парамагнітним контрастуванням є кращим методом вибору. До основних переваг МРТ належить висока діагностична чутливість і специфічність методу

щодо вогнищевих уражень головного мозку та відсутність променевого навантаження. Променева навантаження є істотним обмеженням мультиспіральної комп'ютерної томографії (КТ).

При призначенні лабораторних досліджень слід керуватись клінічною доцільністю, тобто призначення таких досліджень повинне обґрунтовуватись відповідними клінічними симптомами. Лабораторна діагностика має бути своєчасною та адекватною за обсягом, щоб сприяти якнайранішій корекції відповідних розладів. Необхідно уникати зайвого діагностичного тестування, що створює надмірне необґрунтоване навантаження на лабораторну службу та є чинником, який сприяє економічній токсичності лікування.

Відповідно до сучасної класифікації пухлин ЦНС Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), гліобластома визначають як дифузну астроцитарну гліому без мутацій генів *IDH* або гістону H3, яка характеризується мікровазкулярною проліферацією, некрозом та/або специфічними молекулярними ознаками, включаючи мутацію промотора гена *TERT*, ампліфікацію гена *EGFR*, та/або характерною цитогенетичною ознакою +7/-10.

### Критерії якості медичної допомоги

*Обов'язкові*

1. Наявність злоякісного новоутворення головного мозку може бути запідозрена, якщо у хворого в анамнезі спостерігаються характерні клінічні ознаки: фокальні або генералізовані епілептичні напади, які виникли вперше; неврологічні вогнищеві симптоми, пов'язані з руховими, мовними, зоровими порушеннями; психоемоційні розлади; ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску (головний біль, нудота, блювання, порушення свідомості).

2. Діагностичні заходи для встановлення діагнозу гліобластома включають збір і ретельне документування анамнезу захворювання із визначенням перших симптомів, динаміки їх розвитку, неврологічного статусу, в тому числі наявності ознак внутрішньочерепної гіпертензії; інструментальні та лабораторні дослідження.

3. Діагностична та передопераційна візуалізація здійснюється за допомогою МРТ головного мозку без та з внутрішньовенним веденням парамагнітного контрастуючого агента.

4. За неможливості виконання МРТ проводять мультиспіральну КТ головного мозку без та з внутрішньовенним контрастуванням.

5. Лабораторні дослідження виконують перед оперативним втручанням, перед

початком ХТ, під час хіміопроменевої терапії (ХПТ), протягом курсів ад'ювантної ХТ.

6. Лабораторні дослідження перед оперативним втручанням включають загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, визначення групи крові, резус-фактора; дослідження на вірус імунодефіциту людини та сифіліс.

7. За наявності асоційованої з пухлиною епілепсії та для визначення причин змін стану свідомості необхідно провести електроенцефалографію.

8. Для морфологічної діагностики гліобластоми виконують аналіз зразків тканин належної якості, отриманих шляхом біопсії або під час хірургічного втручання. Проводиться світлова мікроскопія із визначенням морфологічних ознак пухлини (ступінь диференціювання, цитологічна атипія, висока мітотична активність, мікровазкулярна проліферація, зони некрозу).

9. При біопсії серійні зразки тканини пухлини повинні бути взяті за траєкторією руху біопсійної голки, щоб уникнути систематичної похибки в одержанні матеріалу для дослідження; інтраопераційне взяття матеріалу (за можливості слід брати матеріал з різних ділянок пухлини) або використання заморожених зрізів пухлинної тканини гарантує адекватний відбір зразків для встановлення діагнозу.

10. Якщо ризик біопсії розцінюється як занадто високий, зважаючи на можливі наслідки через наявність у пацієнта серйозних супутніх захворювань або коли при радіологічному дослідженні виявляють значне за розмірами новоутворення з типовими ознаками гліобластоми, рішення щодо лікування може прийматись без гістологічного підтвердження діагнозу.

11. Оцінка функціонального стану пацієнта за шкалою Карновського та шкалою ECOG.

### Бажані

1. У разі виявлення сімейних спадкових пухлинних синдромів, що асоціюються з гліомагенезом (нейрофіброматоз 1 типу, туберозний склероз, синдроми Турко, Лі – Фраумені, Лінча), доцільно провести скринінг із застосуванням нейровізуалізаційних досліджень.

2. При клінічному оцінюванні стану хворого застосовують стандартизований набір тестів, що включає шкали для неврологічного оцінювання у нейроонкології (NANO), для мінімального оцінювання психічного стану (MMSE) або оцінювання когнітивного статусу за монреальською шкалою.

3. Передопераційна МРТ на високопольних апаратах (потужність магнітного поля 1,5 або 3 Т) з можливістю проведення мультипараметричної діагностики із включенням до діагностичного алгоритму МРТ-перфузії, МРТ-спектроскопії, магнітно-резонансної трактографії з побудовою 3D-моделей провідних трактів головного та спинного мозку, функціональної МРТ.

4. Імуногістохімічне дослідження призначається з метою підтвердження діагнозу гліобластома, виявлення наявності

мутації гена *IDH1* R132, діагностична роль якого полягає у диференціації *IDH-wild-type* гліобластоми та дифузної гліоми 4 ступеня анаплазії з мутацією гена *IDH*.

5. Визначення молекулярного профілю пухлини: статус метилювання промотора гена *MGMT*, що є біомаркером чутливості до ХТ алкілувальними сполуками; визначення коделеції генів *1p/36* та *19q/13*.

6. Якщо імуногістохімічно *IDH1* R132H не визначається, доцільно проводити секвенування для з'ясування статусу *IDH1* за кодоном 132 та *IDH2* за кодоном 172. Такий аналіз бажаний для усіх хворих молодших 55 років з гліобластомами з метою забезпечення інтегрального діагнозу відповідно до класифікації ВООЗ і прийняття рішення щодо тактики лікування.

7. Визначення генетичних змін, асоційованих із гліобластомами: ядерна експресія *ATRX*; ампліфікація гена *EGFR*; мутація промотора гена *TERT*; наявність цитогенетичної аномалії +7/-10.

### Розділ III. Лікування

**Положення стандарту медичної допомоги.** Лікування хворих на гліобластому полягає у застосуванні хірургічних, променевих, хіміотерапевтичних та інших медикаментозних протипухлинних методів у різних комбінаціях.

Рішення щодо оптимальної тактики ведення пацієнта із первинною гліобластому приймається і документується на підставі даних, наведених на рисунку, мультидисциплінарним консилиумом лікарів, до складу якого входять такі спеціалісти: нейрохірурги, онкологи, радіологи, лікарі з променевої терапії та інші фахівці.

Вибір стратегії лікування пацієнтів з гліобластому здійснюється відповідно до клінічної симптоматики, локалізації та поширеності пухлини, а також прогностичних факторів, насамперед віку, функціонального стану та об'єму резекції первинної пухлини.

Комплексне лікування при первинній гліобластому включає хірургічне втручання та ад'ювантну ХПТ (ПТ з одночасною ХТ алкілувальними сполуками) з подальшою підтримувальною ХТ алкілувальними сполуками не менше 6 курсів.

При прогресуванні захворювання вибір методу лікування залежить від функціонального та неврологічного статусу пацієнта, характеру прогресування та початкової схеми лікування. Завжди слід розглядати можливість повторної хірургічної операції.

**Обґрунтування.** Хірургічне втручання залишається першим та основним методом лікування хворих на гліобластому. Основна мета хірургічного втручання полягає в максимально можливій і безпечній резекції пухлини для усунення або зменшення вираженості симптомів внутрішньочерепної гіпертензії, вогнищевих неврологічних порушень, зниження потреби в кортикостероїдах, отримання матеріалу для проведення патогістологічного дослідження, відтермінування прогресування пухлини та подовження тривалості життя пацієнта. Результати лікування пацієнта з гліобластому не вважаються задовільними, якщо збільшення виживаності не супроводжується збереженням якості життя.

Серед варіантів хірургічного втручання можливі такі: стереотаксична біопсія, відкрита біопсія, часткова резекція, субтотальна резекція або «тотальна» резекція.

Лікування пацієнтів із клініко-радіологічними ознаками гліобластоми без біопсії тканини пухлини з її подальшим дослідженням можливе лише у виняткових ситуаціях, коли ризик втручання порівняно із користю від гістологічного чи цитологічного діагнозу вважається серйознішим, ніж нестача інформації через відсутність діагнозу.

Об'єм резекції є прогностичним фактором, досягнення якомога більшого об'єму

резекції при гліобластому є виправданим. «Тотальна» резекція сприяє кращим показникам загальної виживаності та виживаності без прогресування, ніж часткова, субтотальна резекція або біопсія. Запобігання розвитку нового неврологічного дефіциту є більш пріоритетним, ніж об'єм резекції як такої.

Молодий вік, радикальне видалення пухлини, кращий функціональний стан хворого (за шкалою Карновського 70 балів і більше) є основними незалежними від лікування прогностичними факторами, що асоціюються зі сприятливішими результатами лікування пацієнтів з гліобластомами. Молекулярно-генетичні маркери, зокрема, коделеція *1p/19q* та мутаційний статус гена *IDH*, розглядаються як характерні для того чи іншого підтипу гліоми та не мають прогностичного значення в межах певного підтипу. Єдиним найважливішим предиктивним фактором щодо відповіді на ХТ алкілувальними сполуками є статус метилювання промотора гена *MGMT*.

Оскільки в разі неметилювання промотора гена *MGMT* переваги від використання темозоломідів стають менш імовірними, то за умов вірогідності розвитку надмірної токсичності при застосуванні комплексної терапії як допустимий варіант проводять лише ПТ.

Метою ПТ є стримування росту пухлини без індукованої нейротоксичності. Схема ПТ (доза, тривалість, цільовий об'єм опромінення) може визначатись індивідуально, відповідно до конкретних клінічних даних, з урахуванням основних прогностичних факторів, до яких належать вік і функціональний статус (за шкалою Карновського та шкалою ECOG) пацієнта.

Сумарна доза для стандартної ПТ складає 60,0 Гр і розділяється на щоденні фракції по 2,0 Гр. Об'єм, який підлягає опроміненню, включає об'єм резектованої ділянки (ложе видаленої пухлини), об'єм резидуальної пухлини, що визначається методами візуалізації на зважених за T1 зображеннях без та з внутрішньовенним парамагнітним контрастуванням, та за T2 зображеннями, а також за FLAIR MPT-послідовностями. Для врахування мікроскопічної інвазії додають зону 1-2 см від краю пухлини, що в сумі дасть цільовий об'єм, який підлягає опроміненню. Включення усієї зони перифокального набряку до об'єму, що підлягає опроміненню, при його значному перитуморозному поширенні, є дискутабельним. Прецизійне опромінення за допомогою високотехнологічного сучасного обладнання з висококонформним розподілом дози для вперше діагностованих і рецидивних пухлин дозволяє з максимальною точністю опромінити цільовий об'єм, забезпечуючи мінімальне променево навантаження на прилеглі структури головного мозку за рахунок високого градієнта дози навколо мішені опромінення.

Прецизійне опромінення із використанням висококолімованих пучків або конформних дуг створює умови для оптимального дозиметричного охоплення всього об'єму мішені та мінімізації променевого навантаження на критичні структури головного мозку. Гіпофракційна ПТ як альтернатива до стандартної ПТ є прийнятним варіантом променевого лікування певних категорій пацієнтів із гліобластому (насамперед хворі похилого віку та/або з низьким функціональним статусом). Гіпофракційна ПТ забезпечує зіставність онкологічних

результатів і прийнятний рівень променевої токсичності, знижує навантаження на персонал і технологічний парк медичних установ, мінімізує епідеміологічні ризики, збільшує комфорт пацієнта під час лікування. Переваги гіпофракційної ПТ можуть бути реалізовані за умови опромінення на високотехнологічному обладнанні з можливістю прецизійного підведення дози.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1. Ведення пацієнтів з гліобластому здійснюється відповідно до алгоритму (рис.) з урахуванням основних прогностичних факторів (вік, функціональний статус, об'єм хірургічної резекції) та предиктивного фактора статусу метилювання промотора гена *MGMT*.

2. Хірургічне втручання полягає у видаленні якомога більшої маси пухлинної тканини настільки безпечно, наскільки це дозволяє мікрохірургічна техніка, щоб резидуальний об'єм пухлини був мінімальним, а ризик нових неврологічних ускладнень зведеним до мінімуму.

3. Об'єм резекції має бути оцінений в інтервалі 24-48 годин після операції за допомогою МРТ (або КТ, якщо виконання МРТ неможливе) без та з внутрішньовенним введенням парамагнетика. Необхідно також одержати дифузійно-зважені зображення, які дозволяють візуалізувати наявність періопераційної ішемії.

4. Ад'ювантна ПТ з одночасною ХТ темозоломідом і подальшою ад'ювантною ХТ темозоломідом (не менше 6 циклів) є стандартним рекомендованим методом лікування хворих з уперше діагностованою гліобластому молодших 70 років із задовільним функціональним станом (за шкалою Карновського 70 балів і більше).

5. Ад'ювантну ПТ розпочинають через 2-4 тижні після видалення гліобластоми (за відсутності протипоказань за даними клінічного оцінювання та післяопераційного нейровізуалізаційного дослідження).

6. Під час проведення ХПТ здійснюється моніторинг показників загального аналізу крові через кожні 7-14 днів терапії з метою своєчасної корекції небажаної мієлотоксичності (тромбоцитопенії, лейкопенії, анемії); для запобігання розвитку побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту призначають інгібітори протонної помпи та антиеметичні лікарські засоби.

Слід враховувати можливість гепатотоксичного та нефротоксичного впливу ХТ, тому лікар, який здійснює клінічний супровід пацієнта під час ХПТ, за підозри щодо розвитку таких небажаних побічних явищ повинен призначити відповідне біохімічне дослідження показників крові (Na, K, аланін-, аспартатамінотрансфераза, фракції білірубину, креатинін, загальний білок, сечовина, коагулограма тощо).

У хворих, які у складі супровідної терапії отримують кортикостероїди (дексаметазон), слід здійснювати контроль рівня глікемії у разі наявності клінічних ознак гіперглікемії.

У пацієнтів з гіперглікемією в анамнезі лабораторний контроль рівня глюкози крові під час ХПТ слід здійснювати настільки регулярно, наскільки це буде відповідати клінічним потребам у кожному конкретному випадку.

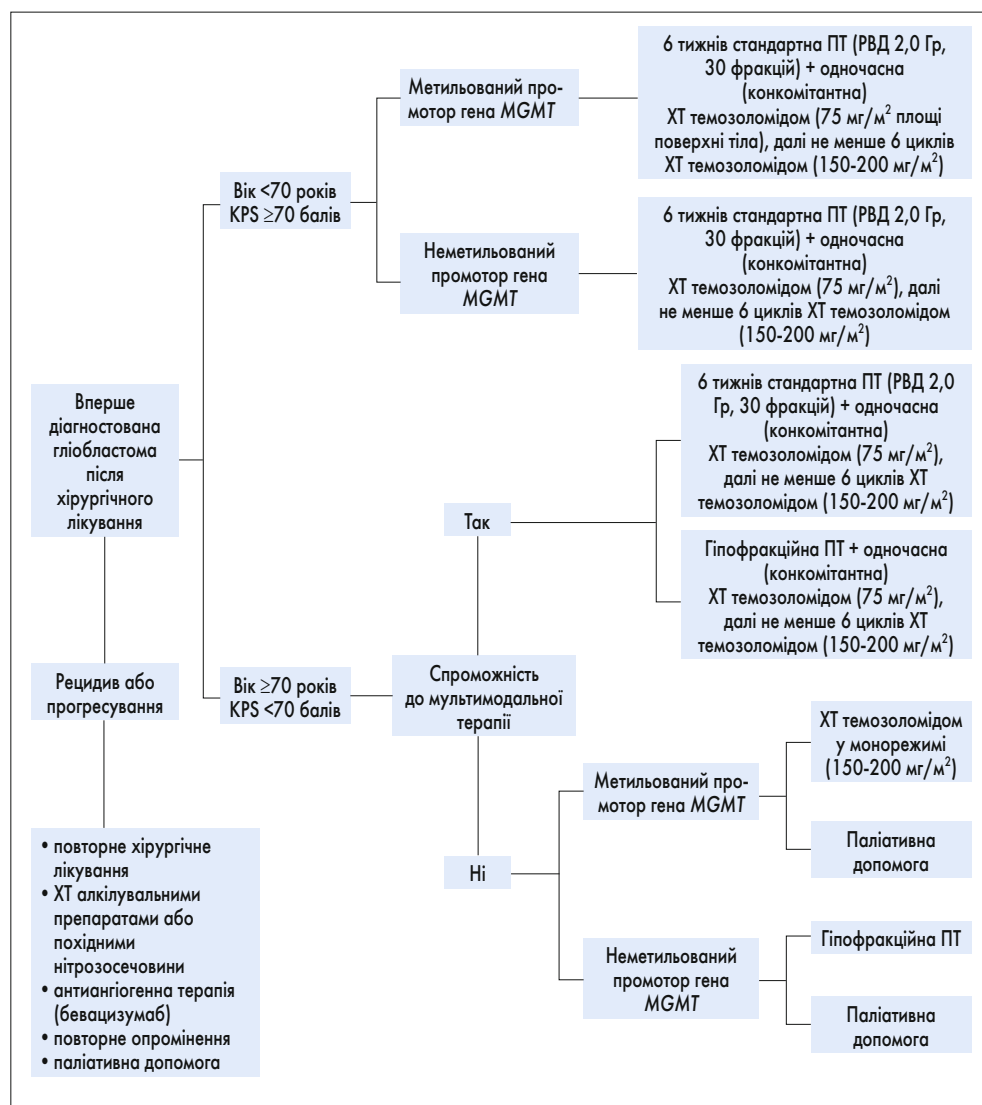


Рис. Алгоритм ведення пацієнтів з гліобластомами з неметованим геном *IDH* (*IDH-wild-type*) 4 ступеня злоякісності за класифікацією ВООЗ

KPS – функціональний стан хворого за шкалою Карновського; РВД – разова вогнищева доза.

Продовження на стор. 28.

# Гліобластома

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 26.

7. Для хворих молодших 70 років із задовільним функціональним статусом (за шкалою Карновського 70 балів і більше), незалежно від статусу метиловання промотора гена *MGMT* в пухлині, проводять стандартну ПТ з одночасною ХТ темозоломідом відповідно до протоколу Stupp (панель 1): 6 тижнів, 30 фракцій, РВД 2,0 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) 60,0 Гр + пероральний прийом темозоломідом з першого до останнього дня ПТ 7 днів на тиждень, 75 мг/м<sup>2</sup> на тижень за 1 годину до сеансу опромінення. Після завершення ХПТ рекомендована ХТ темозоломідом в ад'ювантному режимі (не менше 6 циклів; 5 днів перорального прийому темозоломідом в добовій дозі 150-200 мг/м<sup>2</sup> одноразово; загальна тривалість циклу – 28 днів).

### Панель 1

#### Протокол Stupp для гліобластоми

Протокол Stupp став стандартом лікування гліобластоми з моменту його публікації в 2005 році та сприяв значному покращенню виживаності. Він складається з ПТ та супутньої ХТ алкілувальним агентом темозоломідом.

Згідно з оригінальним дослідженням, протокол Stupp включає:

- ПТ:
- СВД 60,0 Гр;
- РВД 2,0 Гр (з понеділка по п'ятницю) протягом 6 тижнів.

#### Темозоломід:

- під час ПТ: 75 мг/м<sup>2</sup> на день 7 днів на тиждень;
- післяпроменевої терапії (ад'ювантна): 6 циклів, по 150-200 мг/м<sup>2</sup> протягом 5 днів кожного 28-денного циклу.

#### Результати

Ця терапія сприяє істотному покращенню виживаності у групі хворих, яким застосовували комбінацію алкілувальної ХТ та ПТ, порівняно із групою хворих, котрим ад'ювантну ПТ проводили в монорежимі.

Покращення медіани загальної виживаності на 2,5 міс:

- 14,6 міс медіана загальної виживаності за протоколом Stupp;
- 12,1 міс медіана загальної виживаності лише з ПТ.

Покращення 2-річної виживаності на 16,1%:

- 26,5% 2-річна виживаність за протоколом Stupp;
- 10,4% 2-річна виживаність лише з ПТ; у незначній кількості хворих зафіксовано псевдопрогресування при контрольній візуалізації.

Джерело: Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 987-96.  
DOI:10.1056/NEJMoa043330.

8. Гіпофракційна ПТ з вищими дозами на одну фракцію та меншою кількістю фракцій опромінення (наприклад, СВД 34,0 Гр за 10 фракцій; СВД 40,0 Гр за 15 фракцій; СВД 52,5 Гр за 15 фракцій; СВД 25,0 Гр за 5 фракцій) є прийнятною альтернативою стандартній схемі опромінення у певних категорій хворих

із несприятливим прогнозом (віком 70 років і старші, функціональний статус за шкалою Карновського <70 балів).

9. У пацієнтів з несприятливим прогнозом (віком 70 років і старші та/або з незадовільним функціональним статусом за шкалою Карновського <70 балів) слід оцінювати можливість призначення мультимодального ад'ювантного лікування відповідно до статусу метиловання промотора гена *MGMT*. У таких категорій пацієнтів прийнятним варіантом ПТ є гіпофракційна ПТ з можливим приєднанням ХТ темозоломідом одночасно та в ад'ювантному режимі; монохіміотерапія темозоломідом (за наявності метиловання промотора гена *MGMT*) або паліативне лікування з підтримувальною терапією.

10. Ведення пацієнтів з рецидивами гліобластоми є повністю індивідуальним та залежить насамперед від поширення й локалізації пухлини, функціонального стану пацієнта, схеми первинного лікування та може включати повторне хірургічне втручання; повторну ПТ (в тому числі гіпофракційну ПТ, стереотаксичну радіохірургію); ХТ з препаратами нітрососечовини; повторну ХТ темозоломідом; таргетну терапію бевацизумабом.

11. Повторна резекція гліобластоми не є сприятливою при локалізації пухлини в критичних ділянках мозку та при функціональному статусі хворого за шкалою Карновського 50 балів і менше.

12. У доопераційний період для зменшення набряків, спричинених пухлиною, можна застосовувати кортикостероїди, окрім випадків підозри щодо первинних лімфом головного мозку або запальних уражень. У разі епілептичних нападів призначають протисудомні засоби.

13. Застосування кортикостероїдів розглядається як негативний прогностичний фактор загальної виживаності пацієнтів із гліобластоною, оскільки може негативно впливати на ефективність ПТ і ХТ; їх дозу слід знижувати, як тільки це видається можливим, зважаючи на несприятливі ефекти при тривалому використанні.

14. Для зменшення вираженості симптомів, спричинених променевим некрозом, вазогенним набряком, що погано піддаються терапії, або об'ємного мас-ефекту, особливо у разі глибоко розташованих нерезектабельних пухлин, можна розглянути можливість застосування бевацизумабу, оскільки це може покращити якість життя хворих на гліобластою зі зниженням дози кортикостероїдів і поліпшенням функціонального статусу.

15. Лікування супутніх розладів, асоційованих з пухлинами мозку та наслідками лікування (венозна емболія, судоми, ендокринні порушення, психічні розлади, нейрокогнітивні дисфункції тощо), здійснюється згідно з чинними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

#### Бажані

1. Застосування інтраопераційної МРТ, хірургії з флуоресцентною навігацією з 5-амінолевуліновою кислотою, wake-up

анестезії, що потенційно дозволить виконати повнішу резекцію.

2. Використання опромінення за допомогою високотехнологічного сучасного обладнання з висококонформним розподілом дози для вперше діагностованих і рецидивних пухлин дозволяє з максимальною точністю опромінити цільовий об'єм, забезпечуючи мінімальне променеве навантаження на оточуючу незмінену тканину мозку за рахунок високого градієнту дози навколо мішені опромінення. Прецизійне опромінення із використанням висококолімованих пучків або конформних дозиметричного охоплення всього об'єму мішені та мінімізації променевого навантаження на критичні структури головного мозку.

#### Розділ IV. Подальше спостереження

**Положення стандарту медичної допомоги.** Через високу небезпеку виникнення рецидиву/прогресування гліобластоми після спеціального лікування хворі мають перебувати під спостереженням з регулярними плановими оглядами у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, в якому отримували лікування або за місцем реєстрації.

Лікувальна тактика при рецидиві/прогресуванні пухлини обирається в кожному окремому випадку індивідуально, відповідно до поширення пухлини та стану пацієнта. Висновок щодо негативного прогнозу для хворого та неоперабельності пухлини надається мультидисциплінарним консилиумом лікарів. Інформація, яка має бути представлена мультидисциплінарному консилиуму лікарів для узгодження плану ведення пацієнта із гліобластоною, згрупована на панелі 2.

### Панель 2

#### Інформація, яка має бути надана мультидисциплінарній команді лікарів для узгодження плану ведення хворого на гліобластою

- Вік хворого.
- Оцінка за шкалами Карновського та ECOG.
- Коморбідність.
- Маніфестація.
- Дані передопераційної нейровізуалізації.
- Дата проведення операції.
- Радикальність операції: тотально, субтотально, розширена біопсія, стереотаксична біопсія, ускладнення.
- Дані нейровізуалізаційних досліджень після операції.
- Результати патоморфологічного дослідження.
- Результати молекулярно-генетичних досліджень.
- Дані щодо ХТ: лікарський засіб, дозування, кількість циклів, дата проведення, побічні явища.
- ПТ: доза, дати проведення, методика опромінення, побічні явища.
- Інші види терапії: дозування, дати проведення, побічні явища.

Пацієнтам з інкурабельними пухлинами має надаватись симптоматична, паліативна та психологічна допомога із залученням фахівців з мовної та фізичної терапії, а також соціальної підтримки.

**Обґрунтування.** Метою програми подальшого спостереження після комплексного лікування хворих на гліобластою є виявлення потенційних рецидивів

і безперервне оцінювання ранніх і пізніх наслідків, пов'язаних із комплексним лікуванням. Раннє виявлення рецидиву дозволяє розпочати своєчасне лікування. Для того щоб з'ясувати, чи виявлені на конвенційній МРТ зміни зумовлені псевдопрогресуванням, є променевим некрозом чи справжнім прогресуванням пухлини, застосовують біопсію, магнітно-резонансну спектроскопію, перфузійну МРТ або позитронно-емісійну томографію (ПЕТ).

Оцінювання результатів лікування нейроонкологічних хворих за допомогою конвенційних методів нейровізуалізації може бути непростим завданням, оскільки поширення ділянки посилення з контрастуванням, набряк та об'ємний ефект залежать від цілості гематоенцефалічного бар'єра. Фактори, що підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єра (хірургічне втручання, опромінення, зниження дози кортикостероїдів, імунотерапія), можуть імітувати прогресування пухлини при нейровізуалізаційному дослідженні. Антиангіогенна терапія (наприклад, бевацизумабом) змінює проникність судин, що може спричинити хибну радіографічну картину відповіді на лікування (феномен псевдовідповіді).

Оцінка результатів лікування нейроонкологічних хворих повинна проводитися з урахуванням рекомендацій RANO (панель 3).

Лікарі повинні бути обізнані з тим, які ресурси паліативної допомоги та хоспісів є у розпорядженні регіону, щоб надати необхідну інформацію пацієнтам та їхнім родинам, підкресливши, що залучення до цих служб не означає безнадійності стану, відсутності варіантів подальшого лікування або відмови від хворого. Паліативне лікування та вгамування болю мають бути інтегровані до курсу лікування нейроонкологічних хворих вже на його початку.

#### Критерії якості медичної допомоги

##### Обов'язкові

1. Пацієнти з гліобластоною після/без проведення спеціального лікування перебувають під спостереженням пожиттєво.

2. Після завершення циклу лікування пацієнти із вперше діагностованою гліобластоною підлягають подальшому спостереженню, що включає регулярний клінічний огляд і МРТ головного мозку: на 4-8-й тиждень після ПТ; надалі – через кожні 2-4 міс впродовж 3 років та кожні 3-6 міс без обмеження терміну спостереження.

3. Оцінка результатів лікування хворих на гліобластою проводиться із урахуванням рекомендацій RANO (панель 3).

4. У разі підозри на прогресування захворювання призначається контрольна МРТ в інтервалі до 4 тижнів.

5. Хворим та (за згодою) членам сім'ї/особам, які здійснюють догляд, надається інформація щодо доступної паліативної допомоги, яка наявна у регіоні. Необхідно підкреслити, що залучення до цих служб не означає безнадійності, відсутності або відмову від подальшого лікування пацієнта.

#### Бажані

1. Проведення біопсії патологічного вогнища, підозрілого на рецидив гліобластоми, з морфологічним і молекулярним дослідженням тканини.

2. Застосування методів мультипараметричної діагностики (МРТ-перфузія, КТ-перфузія, магнітно-резонансна спектроскопія, ПЕТ з радіофармапрепаратами

Діагностичні критерії за RANO  
(The Response Assessment in Neuro-Oncology) для гліом

## Повна відповідь

Відповідність таким критеріям:

- повна відсутність контрастованих, вимірюваних і невимірюваних вогнищ, що спостерігається протягом щонайменше 4 тижнів;
- відсутність нових уражень; стабільні або покращені зміни на T2/FLAIR MPT-зображеннях.

Хворі не повинні приймати кортикостероїди (або тільки фізіологічні замісні дози) і їх стан має бути стабільним або кращим за клінічними симптомами.

Слід звернути увагу, що пацієнти тільки з невимірюваними вогнищами не можуть мати повної відповіді, в таких випадках найкращою можливою відповіддю є стабілізація.

## Часткова відповідь

Відповідність таким критеріям:

- необхідна наявність всього зазначеного:  $\geq 50\%$  зменшення порівняно з початковим рівнем суми добутків перпендикулярних діаметрів усіх вимірюваних контрастованих вогнищ, що зберігається протягом щонайменше 4 тижнів;
- відсутність прогресування невимірюваних вогнищ; відсутність нових вогнищевих уражень; стабільність або покращення неконтрастованих T2/FLAIR вогнищ на тлі застосування тієї самої або нижчої дози кортикостероїдів порівняно з початковим скануванням; доза кортикостероїдів на момент оцінки сканування не має перевищувати дозу на момент базового сканування і бути сталою або покращеною клінічно.

Слід звернути увагу, що хворі, які мають лише невимірювані вогнища, не можуть мати часткової відповіді; найкращою можливою відповіддю у таких пацієнтів є стабілізація стану.

## Стабілізація

Відповідність таким критеріям:

- необхідна наявність усіх зазначених нижче ознак: не відповідає критеріям повної відповіді, часткової відповіді або прогресування;
- стабільні неконтрастовані T2/FLAIR вогнища на тлі введення тієї самої або нижчої дози кортикостероїдів порівняно з базовим скануванням; якщо доза кортикостероїдів була підвищена при появі нових симптомів та ознак без підтвердження прогресування захворювання при нейровізуалізації, а подальші спостереження показують, що це збільшення дози кортикостероїдів було необхідним через прогресування захворювання, то останнім скануванням, що свідчить про стабільний перебіг хвороби, вважається сканування, отримане, коли

доза кортикостероїдів еквівалентна дозі, призначеній на початку захворювання.

## Прогресування

( $\geq 12$  тижнів після завершення ПТ)

Визначається за будь-яким з критеріїв:

- $\geq 25\%$  збільшення суми добутків перпендикулярних діаметрів вогнищ контрастування порівняно з найменшим розміром пухлини, визначеним або на початковому етапі (якщо немає зменшення), або найкращою відповіддю на сталу або зростаючу дозу кортикостероїдів;
- значне збільшення вогнищевих уражень на T2/FLAIR зображеннях на фоні сталих або зростаючих доз кортикостероїдів порівняно з початковим скануванням або найкращою відповіддю після початку терапії, не спричиненою таким: ПТ, демієлінізацією, ішемічним ушкодженням, інфекцією, судомою, післяопераційними змінами або іншими ефектами лікування;
- будь-яке нове вогнище; явне клінічне погіршення, не пов'язане з іншими причинами, крім пухлини (наприклад, судоми, побічна дія ліків, ускладнення терапії, цереброваскулярні порушення, інфекція тощо) або зміни дози кортикостероїдів; неяска на обстеження через смерть або погіршення стану; або явне прогресування захворювання, яке не піддається вимірюванню.

**Вимірювані вогнища** визначаються як двовимірні вогнища, що накопичують контрастну речовину, мають чітко окреслені межі на КТ або МРТ, та обидва перпендикулярні діаметри не менше 10 мм.

**Невимірювані вогнища** слід визначати як вогнища, які занадто малі для вимірювання ( $< 1$  см в обох перпендикулярних вимірах), або вогнища, що не накопичують контрастну речовину, або нечітко окреслені вогнища, які неможливо виміряти чи сегментувати з упевненістю.

Джерела: Wen P.Y. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(11): 1963-1972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>.  
Ellingson B.M. et al. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2017; 14(2): 307-320. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0507-6>.  
Leao D.J. et al. Response Assessment in NeuroOncology Criteria for Gliomas: Practical Approach Using Conventional and Advanced Techniques. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2020; 41(1): 10-20. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6358>.

4. Частка випадків гліобластоми, виявлених протягом звітного періоду, для яких було визначено молекулярний профіль пухлини.

Затверджено наказом

Міністерства охорони здоров'я України  
№ 903 від 16.05.2023.

Перегляд стандарту медичної допомоги  
заплановано на 2028 рік.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України». Повний текст за посиланням: <https://www.dec.gov.ua/mtd/glioblastoma>.

класу амінокислот) за необхідності диференційної діагностики псевдопрогресування, променевого некрозу та істинного прогресування захворювання.

## Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з гліобластою.

2. Частка пацієнтів, для яких отримано інформацію про медичний стан протягом звітного періоду.

3. Кількість випадків гліобластоми, виявлених протягом звітного періоду, для яких діагноз підтверджено морфологічно.

## НОВИНИ МОЗ

Понад 100 проєктів  
із цифровізації сфери  
охорони здоров'я  
заплановано на 2024 рік

Під головуванням міністра охорони здоров'я Віктора Ляшка відбулося третє засідання офісу координації розвитку електронної охорони здоров'я. Його створено для ефективної взаємодії партнерів та управління розвитком електронної охорони здоров'я. Подія організована за сприяння проєкту USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» у партнерстві з Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України.

Цього разу темою зустрічі були підсумки 2023 року і планування року наступного.

«Цифровізація давно стала синонімом комфорту: спрощені процедури та зручні сервіси. Діджиталізація сфери охорони здоров'я спрощує життя і для медичних працівників, і для пацієнтів, і для державних інституцій. 2023 рік був складним. І 2024 буде нелегким. Побажань до цифровізації процесів багато. Наше міністерство зацікавлене в розвитку цього напрямку. Офіс координації розвитку електронної охорони здоров'я потрібен, щоби чітко реалізувати можливості та рухатись на шляху реалізації пріоритетів», – зазначив Віктор Ляшко.

Отже, протягом 2023 року було реалізовано низку цифрових проєктів в електронній системі охорони здоров'я. Зокрема, завдяки новим сервісам можна:

- придбати рецептурні препарати за електронним рецептом від лікаря;
- отримувати імуносупресивні, знеболювальні ліки, а також тест-смужки для глюкометрів за е-рецептом у межах програми реімбурсації;
- сформувати COVID-сертифікати для пацієнтів, які отримали щеплення за кордоном.

В електронній системі охорони здоров'я став доступним функціонал обліку реабілітаційних втручань. Внесено понад мільйон записів (з використанням Міжнародної класифікації функціонування) щодо провадження реабілітації для 125 тисяч пацієнтів.

У 2023 році також запущено пілотну версію електронної системи управління запасами ліків і медичних виробів e-Stock, яку різні команди намагались впровадити щонайменше останні 5 років. Ще розвинуто нові модулі системи MedData, серед яких – модулі «Гуманітарна допомога», «Вакцинація» та «Облік».

У межах UNITED24 зібрано понад 1,5 млрд грн. для потреб охорони здоров'я. З використанням цифрових інструментів зібрано потреби та придбано 13 броньованих евакуаційних авто, 191 «швидку» та необхідне обладнання і медвироби. Також відновлено два медичні заклади.

У 2023 році запроваджено електронну систему епідеміологічного нагляду (ЕСЕН) та розширено її функціонал.

Крім іншого, розпочалася цифровізація військово-лікарських комісій. Впровадження телемедицини в Україні вийшло на новий рівень, зокрема було схвалено стратегію розвитку телемедицини в країні та законодавчі зміни, інтегровано гуманітарні телемедичні рішення у заклади охорони здоров'я.

Продовжується робота з модернізації державних реєстрів, ведеться робота над впровадженням нових систем і реєстрів у сфері охорони здоров'я на базі «Дія.Енґіне».

На наступний рік заплановано розпочати низку нових проєктів та продовження існуючих – усього 142 цифрових проєкти.

МОЗ та ВООЗ підписали  
дворічну угоду  
про співробітництво  
для зміцнення партнерства  
на 2024-2025 роки

Міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко та доктор Гундо Вайлер, директор відділу підтримки країн та партнерства і виконавчач об'язків регіонального директора з надзвичайних ситуацій Європейського регіонального бюро

ВООЗ (від імені доктора Ханса Генрі П. Ключе, директора Європейського регіонального бюро ВООЗ), підписали дворічну угоду про співробітництво на 2024-2025 роки. Напередодні проєкту угоди був схвалений на засіданні уряду відповідним розпорядженням.

«ВООЗ – багаторічний стратегічний партнер України та нашого міністерства. Підписання нової угоди про співробітництво продовжить історію нашої плідної співпраці задля підтримання стійкості медичної системи в умовах викликів повномасштабної війни, а також продовження процесу реформування галузі. Якісна, доступна, безоплатна медична допомога для українців – така наша спільна мета», – сказав **міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко**.

Нова угода встановлює рамки подальшої співпраці для підтримки стійкості системи охорони здоров'я України в умовах війни, продовжуючи програму реформ і рух до відновлення системи охорони здоров'я.

«Ситуація у сфері охорони здоров'я, що змінюється, і на яку сильно вплинула війна, вимагає як негайного надання послуг із рятування життів, так і безперервної допомоги по всій країні. Попри війну, що триває, ми працюватимемо пліч-о-пліч з урядом України та іншими партнерами, щоб підтримати поточне реагування у сфері охорони здоров'я в умовах війни, продовжити впровадження реформ системи охорони здоров'я та розробку комплексних програм відновлення», – пояснив **доктор Гундо Вайлер**.

«Протягом майже двох років ВООЗ підтримує українську систему охорони здоров'я, від надання надважливих медичних засобів і обладнання до забезпечення доступу до основних послуг для населення в цілому, а особливо для тих, хто проживає у віддалених і важкодоступних районах», – сказав **доктор Ярно Хабіхт, представник ВООЗ в Україні**. – Підписуючи нову угоду про співробітництво з Міністерством охорони здоров'я, ВООЗ підтримуватиме Україну в подальшому зміцненні системи охорони здоров'я країни та реагуванні на виклики, пов'язані з війною, надаючи гуманітарну допомогу разом із стратегічними рекомендаціями щодо продовження реформ у секторі охорони здоров'я та зусиль із відновлення».

Підписана угода сприятиме посиленню співпраці між Україною та ВООЗ у таких сферах:

- ефективне та своєчасне реагування на надзвичайні ситуації;
- інтегрований пакет медичних послуг для всіх, орієнтований на первинну медичну допомогу;
- ефективна система охорони здоров'я зі справедливим і рівноправним фінансуванням;
- запобігання майбутнім спалахам захворювань;
- зменшення основних факторів ризику, пов'язаних з неінфекційними захворюваннями;
- сталі та здорові суспільства;
- зміцнення закладів охорони здоров'я на шляху до вступу в Євросоюз.

У межах угоди ВООЗ підтримуватиме Україну в задоволенні нагальних прямих і непрямих надзвичайних потреб у сфері охорони здоров'я, які є наслідком повномасштабної війни. МОЗ та ВООЗ також працюватимуть над подальшим впровадженням реформ системи охорони здоров'я для побудови сучасної якісної медичної системи для українських громадян.

Також буде приділена увага відбудові та зміцненню системи охорони здоров'я, забезпеченню доступу до основних медичних послуг, таких як реабілітація, первинна медична допомога та епідеміологічний нагляд у сфері громадського здоров'я. Угода про співробітництво має на меті активізувати та розширити доступність технічної допомоги України порівняно з минулими роками.

Угода також втілює у життя стратегічні пріоритети, викладені в нещодавно розробленій Стратегії співробітництва (ССС), акцентуючи на подальшій співпраці ВООЗ з урядом України у реалізації пріоритетів у сфері охорони здоров'я разом із національним відновленням і програмами розвитку до 2030 року.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>

## Лікування захворювань печінки під час вагітності

## Клінічні рекомендації EASL

**Захворювання печінки під час вагітності включають як гестаційну дисфункцію, так і гострі та хронічні печінкові розлади, що виникають випадково під час вагітності. Незалежно від того, асоційована вона з вагітністю чи вже існувала раніше, патологія печінки під час вагітності пов'язана зі значним ризиком захворюваності та смертності матері й плода. З огляду на це Європейська асоціація з вивчення захворювань печінки (EASL) залучила групу експертів для розроблення клінічних рекомендацій, заснованих на найкращих наявних доказах, щодо менеджменту патології печінки під час вагітності для гепатологів, гастроентерологів, акушерів-гінекологів, терапевтів та інших медичних працівників, які надають допомогу цій категорії пацієнтів.**



У жінок репродуктивного віку стрімко зростає кількість уже наявних захворювань печінки. За даними Національного обстеження здоров'я та харчування США, поширеність хронічних захворювань печінки (ХЗП) серед жінок віком від 15 до 39 років зросла з 10,4% у 1988-1994 рр. до 24,9% у 2007-2012 рр. [1]. Як наслідок, все більше жінок з наявними захворюваннями печінки розглядають можливість завагітніти. Для досягнення найкращих результатів такі жінки повинні мати можливість отримати консультування на прегравідарному етапі, щоб оптимізувати стан свого здоров'я та пролікувати захворювання до настання вагітності, а також отримати інформацію про вплив вагітності на їхнє захворювання та потенційні ризики для вагітності, пов'язані із патологією печінки. Багато препаратів, що застосовуються для лікування ХЗП, безпечні під час вагітності. Їх не слід раптово відмінити, оскільки це може спричинити клінічне погіршення. Однак деякі з них потребують відміни або заміни, тому це слід обговорити заздалегідь до настання вагітності.

Гестаційні розлади печінки, які уражають 3% вагітних, включають прееклампсію та HELLP-синдром (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів), гостру жирову дистрофію печінки вагітних, гіперемезис вагітних і внутрішньопечінковий холестаз вагітних. Ці розлади потребують негайного обстеження і лікування з метою зменшення захворюваності та смертності як матері, так і плода.

При діагностуванні захворювань печінки у вагітних слід пам'ятати про нормальні фізіологічні та гормональні зміни, пов'язані з гестацією, які можуть імітувати ті, що спостерігаються у жінок із ХЗП. Гіпердинамічний кровообіг є поширеним явищем під час вагітності через збільшення серцевого викиду та об'єму циркулюючої крові, що супроводжується зниженням периферичного опору судин. Таким чином, фізикальне обстеження дає змогу виявити ознаки гіпердинамічного кровообігу, а також клінічні ознаки, які зазвичай асоціюються із захворюваннями печінки, наприклад, долонну еритему та павутиноподібні невуси (ймовірно, посилені через гіперестрогенний стан під час вагітності). Біохімічні та інші гематологічні показники також можуть змінюватися під час вагітності. Обстеження, що включають візуалізаційне, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, езофагогастроуденоскопію та біопсію печінки, можна проводити під час вагітності, якщо вважається, що користь від них переважає ризик.

**Наявні до вагітності захворювання печінки****Раніше діагностована холестатична хвороба печінки**

Жінкам із діагностованими до вагітності холестатичними захворюваннями слід повідомити, що під час гестації приблизно у 50% випадків у них може посилитися або з'явитися свербіж, проте здебільшого функція печінки залишатиметься стабільною. Разом із тим до 70% жінок мають післяпологове погіршення результатів сироваткових печінкових тестів. Пацієнтка також слід проінформувати про те, що при первинному біліарному холангіті (ПБХ) і первинному склерозуючому холангіті (ПСХ) частіше відбуваються передчасні пологи, а також знижується рівень живонароджуваності (рівень доказовості – РД – 3, сила рекомендації – СР – сильна).

У 50% вагітних із погіршенням або появою свербіжу слід провести повторне вимірювання загального рівня жовчних кислот у сироватці крові, оскільки його підвищення асоціюється зі скороченням терміну вагітності при вже наявних холестатичних розладах печінки (РД 5, СР сильна).

Клінічні рекомендації щодо лікування:

- прийом урсодезоксихолевої кислоти слід продовжувати під час вагітності при ПБХ (і ПСХ, якщо лікується),

оскільки вона безпечна під час вагітності і грудного вигодовування (РД 4, СР сильна);

- застосування обетихолевої кислоти сьогодні не рекомендоване під час вагітності та у період грудного вигодовування у жінок із ПБХ і ПСХ через відсутність даних щодо її безпечності, натомість фібрати можна призначати після I триместру, якщо клінічні фахівці вважають, що користь переважає ризик (РД 5, СР відкрита);
- дефіцит вітаміну К, пов'язаний із холестазом та/або застосуванням аніонообмінних смол чи рифампіцину, слід коригувати (РД 5, СР сильна);
- для жінок, у яких свербіж з'явився вперше або посилюється, рекомендовані схеми лікування включають рифампіцин (300-600 мг/добу) й аніонообмінні смоли (холестирамін 4-8 г/добу або колестипол 5-10 г/добу), причому останні приймають щонайменше через 4 год після урсодезоксихолевої кислоти (РД 4, СР слабка).

Візуалізаційні дослідження (ультразвукове дослідження або магнітно-резонансна холангіопанкреатографія) рекомендовані при ПСХ, коли погіршується холестаз, щоб виключити обструкцію жовчними каменями або прогресування стриктур до високого ступеня звуження, доступних для ендоскопічної балонної дилатації (РД 4, СР сильна).

**Медикаментозно-індуковане захворювання печінки**

Ретельний збір анамнезу попереднього або поточного вживання рецептурних і безрецептурних лікарських засобів, рослинних препаратів необхідний у будь-якому випадку незрозумілого підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові (РД 5, СР сильна).

**Алкогільна хвороба печінки**

Вагітні мають проходити скринінг на вживання алкоголю і за необхідності бути направлені на лікування (РД 4, СР сильна). Жінкам з алкогільною хворобою печінки рекомендовано відкласти зачаття до повної відмови від вживання алкоголю (РД 4, СР сильна).

Вибір медикаментів для лікування розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю під час вагітності, має бути індивідуальним; слід уникати дисульфіраму, а розгляд інших препаратів, наприклад налтрексону та акампросату, має включати ретельне зважування ризиків вживання алкоголю порівняно з ризиками медикаментозного впливу (РД 5, СР відкрита).

**Пухлини печінки**

Вагітність не збільшує ризик ускладнень, пов'язаних із пухлиною, у жінок із гепатоцелюлярними аденомами діаметром <5 см. Тому додаткові втручання не рекомендовані. Однак деякі пухлини можуть збільшуватися в розмірах. У таких випадках показана ультразвукова діагностика (РД 1, СР сильна). Жінки із гепатоцелюлярною аденомою діаметром >5 см, які планують вагітність, мають за можливості пройти лікування до вагітності, оскільки ці пухлини пов'язані з підвищеним ризиком виникнення і зростання частоти кровотеч (РД 2, СР сильна).

**Гемангіома**

Жінок із гемангіомами (навіть великими за розмірами) слід поінформувати про те, що ці пухлини не перешкоджають вагітності (РД 4, СР сильна). Візуалізаційне дослідження рекомендоване під час кожного триместру вагітності для моніторингу розміру гемангіоми в осіб із високим ризиком її розриву (велика або екзофітна; РД 4, СР сильна).

**Вогнищева вузлова гіперплазія**

Жінкам із вогнищевою вузловою гіперплазією слід повідомити, що вагітність не протипоказана, а вагінальні

пологи не пов'язані з підвищеним ризиком (РД 4, СР сильна). Візуалізаційне дослідження зазвичай не рекомендоване для моніторингу вузлової гіперплазії під час вагітності (РД 4, СР відкрита).

**Гепатоцелюлярна карцинома**

Слід проводити ультразвукове спостереження для виявлення гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів із цирозом печінки (РД 4, СР сильна). Для виявлення вогнищевих уражень у вагітних, які належать до групи ризику рецидивуючої гепатоцелюлярної карциноми, потрібне ретельне спостереження за допомогою ультразвукового дослідження органів черевної порожнини або магнітно-резонансної томографії у кожному триместрі вагітності (РД 4, СР сильна).

У жінок із гепатоцелюлярною карциномою лікування за допомогою хірургічного втручання, радіочастотної абляції або іншої потенційно ефективної терапевтичної методики має бути індивідуалізоване відповідно до терміну вагітності, локалізації та розміру пухлини (РД 4, СР сильна). Жінки з гепатоцелюлярною карциномою мають бути проінформовані про те, що спонтанні й індуковані вагінальні пологи їм не протипоказані (РД 4, СР сильна).

**Холангіокарцинома**

Жінки з холангіокарциномою під час вагітності повинні пройти індивідуалізоване обстеження мультидисциплінарною командою, яка розгляне діагностичні й терапевтичні стратегії, засновані на симптомах і прогнозі (РД 4, СР сильна).

**Метастатичне ураження печінки**

Вагітним із позапечінковим раком та метастазами в печінці в анамнезі рекомендоване ультразвукове спостереження й, у разі виявлення метастазів, ретельне мультидисциплінарне спостереження, що включає дотримання рекомендованого онкологічного лікування у невагітних у разі виявлення метастазів (РД 4, СР сильна).

**Вагітність при автоімунному гепатиті**

Терапію преднізолоном, будесонідом і тіопуринами слід продовжувати під час вагітності, як і у невагітних, і призначати при появі автоімунного гепатиту, оскільки лікування асоціюється з кращими наслідками для матері і плода (РД 3, СР сильна). Прийом імуносупресивних препаратів з хорошим профілем безпеки слід продовжувати протягом усього періоду вагітності. Автоімунний гепатит може погіршитися після пологів, тому імуносупресивну терапію слід пролонгувати й розглянути підвищення дози через ризик виникнення спалахів хвороби (РД 5, СР сильна).

Жінок з автоімунним гепатитом слід проінформувати про те, що вони мають підвищений ризик виникнення гестаційного діабету, гіпертензивних розладів вагітності, передчасних пологів і затримки розвитку плода, а також потребують ретельного акушерського нагляду зі скринінгом для прогнозування й керування ризиками цих розладів (РД 2, СР сильна).

**Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією**

У жінок репродуктивного віку зі стеатозом печінки, асоційованим із метаболічною дисфункцією, консультування перед зачаттям має включати аналізування ризиків для матері і плода, пов'язаних із надлишковою масою тіла/ожирінням та/або наявністю цукрового діабету. Неінвазивний скринінг фіброзу печінки перед вагітністю рекомендовано проводити з використанням найнадійніших тестів, доступних для жінок репродуктивного віку (РД 2, СР відкрита).

Лікування супутніх метаболічних захворювань слід оптимізувати у жінок зі стеатозом печінки, асоційованим із порушенням метаболічної функції, до зачаття і продовжувати під час вагітності (РД 3, СР сильна). Рекомендована модифікація способу життя, включаючи поради щодо дієти, як і для невагітних (РД 3, СР сильна). Таких жінок слід вести як групу з підвищеним ризиком гестаційного діабету і гіпертонічної хвороби під час вагітності з використанням відповідних національних скринінгових протоколів, включаючи моніторинг показників функції печінки (РД 3, СР відкрита). У жінок зі стеатозом печінки, асоційованим із метаболічною дисфункцією, заохочується грудне вигодовування (РД 3, СР сильна).

**Хвороба Вільсона**

Жінки із хворобою Вільсона повинні продовжувати терапію цинком, D-пеніциламіном і трієнтином зі зниженням дози хелаторів у II і III триместрах вагітності (РД 4, СР сильна).

**Цироз печінки і портальна гіпертензія**

Пацієнтки мають пройти консультування перед вагітністю з розрахуванням ступенів ризику, щоб лікар мав змогу охарактеризувати їхній профіль ризику і визначити ймовірність ускладнень до настання вагітності (РД 3, СР сильна).

Лікування вагітних із портальною гіпертензією:

- прийом  $\beta$ -блокаторів слід розпочати або продовжити під час вагітності для первинної або вторинної профілактики варикозних кровотеч за умови відсутності протипоказань (РД 2, СР сильна);
- пацієнткам зі встановленим діагнозом цирозу печінки або портальної гіпертензії слід пройти скринінгову ендоскопію протягом 1 року до зачаття для оцінки наявності клінічно значущого варикозного розширення вен і призначення первинної профілактики (РД 4, СР сильна);
- під час вагітності слід проводити належне ендоскопічне спостереження за жінками з ризиком розвитку клінічно значущих варикозних вузлів, а варикозні вузли високого ризику підлягають ендоскопічному бандажному лігуванню (РД 4, СР сильна).

Розродження слід проводити за акушерськими показаннями, беручи до уваги тяжкість і поширення портальної гіпертензії, включаючи розмір/тяжкість варикозного розширення вен стравоходу, шлунка й тазової ділянки (РД 5, СР сильна).

**Судинні захворювання печінки**

Жінок із судинними захворюваннями печінки можна проконсультувати про те, що цей стан пов'язаний із передчасними пологами та оперативним розродженням (РД 4, СР слабка).

**Посттрансплантаційний менеджмент**

Жінки, які отримали трансплантат печінки, мають бути проінформовані про те, що відкладання вагітності щонайменше на 1 рік після трансплантації пов'язане з покращенням результатів для матері і плода (РД 3, СР сильна). Під час вагітності слід регулярно перевіряти маркери відторгнення у крові і відповідно титрувати імуносупресивні препарати (РД 4, СР сильна).

Клініцисти повинні частіше оглядати вагітних реципієнток трансплантата печінки, оскільки вони належать до групи ризику гестаційних розладів у матері, включаючи гестаційну гіпертензію, преєклампсію, гестаційний діабет, холестази і гостре ураження нирок. Крім того, у I триместрі слід розпочати терапію низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти для профілактики преєклампсії (РД 1, СР сильна).

Лікарі, які надають допологову допомогу вагітним реципієнткам трансплантата печінки, повинні забезпечити посилене спостереження за несприятливими наслідками вагітності, включаючи передчасні пологи і затримку розвитку плода (РД 2, СР сильна).

Медикаментозне лікування жінок із трансплантатом печінки:

- не слід відмінити у вагітних імуносупресивні препарати – азатиоприн, циклоспорин, такролімус і преднізолон (РД 3, СР сильна);
- мікофенолату мофетил є тератогенним, тому його прийом слід припинити щонайменше за 12 тижнів до зачаття (РД 3, СР сильна);
- жінки, які застосовують циклоспорин і такролімус, мають перебувати під ретельним наглядом протягом усієї вагітності через ризик артеріальної гіпертензії та преєклампсії (РД 3, СР сильна);
- жінки, які приймають кортикостероїди, повинні проходити скринінг на гестаційний діабет (РД 2, СР сильна);
- лікарі повинні знати, що жінки, які приймають >5 мг преднізолону на добу протягом більш ніж 3 тижнів, мають підвищений ризик пригнічення функції надниркових залоз, тому слід розглянути підвищення дози кортикостероїдів під час пологів, а також за наявності інфекцій, блювання чи гіперемезису вагітних (РД 2, СР сильна).

**Вірусні захворювання печінки**

Вагітним із гострим гепатитом А кесарів розтин не рекомендований, якщо немає акушерських показань (РД 4, СР сильна). Також немає протипоказань до грудного вигодовування (РД 4, СР сильна). Активна або пасивна імунізація новонароджених від матерів, хворих на гострий гепатит А, зазвичай не рекомендована (РД 5, СР слабка).

Кесарів розтин не рекомендований для зниження ризику передачі вірусу гепатиту В (ВГВ) від матері до дитини у HBsAg-позитивних жінок (РД 1, СР сильна). Кесарів розтин може бути рекомендований лише азійським HBsAg-позитивним жінкам із високим титром ДНК ВГВ,

які не отримували протівірусної терапії під час вагітності (РД 1, СР відкрита). Крім цього, грудне вигодовування немовлят, народжених HBsAg-позитивними матерями, не повинно знеохочуватися, за винятком випадків, коли у матерів із виявленою ДНК ВГВ є тріщини на сосках та/або в немовляти наявні виразки в ротовій порожнині (РД 1, СР сильна).

Оскільки передача ВГВ від матері до дитини відбувається рідко, а профілактика інфікування ВГВ є ефективною для запобігання інфікуванню вірусом гепатиту D (ВГD), рекомендації щодо ведення пологів у вагітних з коінфекцією ВГВ/ВГD мають бути такими ж, як і для жінок, інфікованих ВГВ (РД 5, СР сильна). Грудне вигодовування немовлят, народжених коінфікованими ВГВ/ВГD матерями, є безпечним (РД 1, СР сильна).

Тестування на вірус гепатиту С (ВГС) вагітних рекомендовано проводити в рамках антенатального нагляду (РД 2, СР сильна). Кесарів розтин не слід рекомендувати для зниження ризику передачі ВГС від матері до дитини жінкам з ізольованою інфекцією, спричиною ВГС, оскільки він не зменшує перинатальну передачу ВГС (РД 3, СР сильна). У жінок із коінфікуванням ВГС/ВІЛ рішення щодо способу розродження може бути індивідуалізоване залежно від наявності РНК ВІЛ і РНК ВГС (РД 3, СР слабка). Не слід перешкоджати грудному вигодовуванню у ВГС-інфікованих матерів, а також у жінок із коінфікуванням ВГС/ВІЛ, які отримують антиретровірусну терапію (РД 3, СР сильна).

Жінкам, інфікованим ВГС, можна проводити амніоцентез як інвазивну пренатальну діагностичну процедуру, якщо можливість неінвазивного пренатального тестування виключена (РД 4, СР сильна).

Не слід уникати вагінальних пологів жінкам, інфікованим вірусом гепатиту Е (ВГЕ), і перешкоджати грудному вигодовуванню немовлят, народжених безсимптомними ВГЕ-інфікованими матерями (РД 4, СР сильна).

Допологове введення імуноглобуліну проти гепатиту В вагітним, інфікованим ВГВ, не рекомендоване, оскільки він неефективний для зниження ризику передачі ВГВ від матері до дитини незалежно від титру ДНК ВГВ у матері (РД 2, СР сильна).

Вагітні з рівнем ДНК ВГВ вище 200 000 МО/мл або HBeAg-позитивні вагітні повинні розпочати протівірусну профілактику тенофовіру дизопроксилу фумаратом на 24-28-му тижні гестації та продовжувати її до 12 тижнів після пологів (РД 1, СР сильна).

Вагітним із хронічною інфекцією, спричиною ВГВ, і розвиненим фіброзом або цирозом печінки рекомендована терапія тенофовіром (РД 2, СР сильна), а тим, хто отримує протівірусне лікування тенофовіром, слід його продовжувати (РД 2, СР сильна).

Грудне вигодовування немовлят, народжених матерями, які отримували тенофовір, є безпечним і не повинно знеохочуватися (РД 1, СР сильна).

HBsAg-позитивні вагітні або жінки з високим рівнем ДНК ВГВ (>5,3 log<sub>10</sub> МО/мл) мають бути проконсультовані про високий ризик передачі ВГВ, пов'язаний з амніоцентезом, і про те, що перевага віддається неінвазивному пренатальному тестуванню (РД 2, СР сильна). Рекомендовано проводити скринінг на HBsAg у I триместрі вагітності, оскільки це важливо для розпізнавання і зниження ризику передачі ВГВ від матері до дитини (РД 1, СР сильна), а кількісне визначення HBsAg може бути точним предиктором рівня ДНК ВГВ (РД 2, СР сильна).

Жінки репродуктивного віку із ВГС мають бути обстежені та проконсультовані щодо проходження протівірусного лікування до вагітності або після пологів і під час грудного вигодовування (РД 1, СР сильна). За необхідності протівірусну терапію препаратами прямої дії можна розглядати під час вагітності після ретельного обговорення з вагітною потенційних ризиків і переваг лікування, що включає консультації мультидисциплінарної команди, у тому числі фахівців із гепатології та акушерства (РД 4, СР слабка).

Вагітним, які належать до групи ризику інфікування вірусом гепатиту А, рекомендована вакцинація (РД 3, СР сильна). Під час вагітності можуть застосовуватися як вакцина проти гепатиту А, так й імуноглобулін для постконтактної профілактики (РД 2, СР сильна).

Вилучення плода (передчасні пологи або медикаментозне переривання вагітності) може розглядатися як захід зниження материнської захворюваності та смертності у жінок із гострим тяжким гепатитом Е та енцефалопатією 1-3 ступеня (РД 4, СР слабка).

**Гестаційні розлади печінки  
Преєклампсія та HELLP-синдром**

HELLP-синдром слід розглядати як прояв тяжкої преєклампсії. Рекомендовано оцінювати результати сироваткових печінкових проб, оскільки відхилення від норми часто асоціюється з несприятливими наслідками для матері при HELLP-синдромі, але вони не мають використовуватися ізольовано для вибору підходу до лікування (РД 3, СР сильна).

У вагітних із кількістю тромбоцитів <100×10<sup>9</sup>/л слід розглядати переливання тромбоцитів, оскільки це пов'язано з підвищеним ризиком порушення коагуляції та несприятливих наслідків для матері, асоційованих із преєклампсією (РД 2, СР сильна). У жінок із преєклампсією материнське обстеження має включати оцінку клінічних ознак, а також біохімічні аналізи, як рекомендовано в акушерських настановах (РД 1, СР сильна).

Жінкам, в анамнезі яких був HELLP-синдром, рекомендовано у I триместрі проходити скринінг для оцінки ризику ранньої преєклампсії (РД 4, СР слабка). За відсутності протипоказань після скринінгу у I триместрі на передчасну преєклампсію жінки, які належать до групи високого ризику, починаючи до 16+0 тижнів вагітності мають отримувати профілактику ацетилсаліциловою кислотою у дозі 150 мг, яку слід приймати щовечора до 36 тижнів вагітності, коли відбудуться пологи або коли буде діагностовано преєклампсію/синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (РД 1, СР сильна).

Жінкам із низьким споживанням кальцію (<800 мг/добу) рекомендована замісна терапія препаратами кальцію (≤1 г елементарного кальцію/добу) або прийом добавок кальцію (1,5-2 г елементарного кальцію/добу), оскільки це може зменшити тягар як ранньої, так і пізньої преєклампсії (РД 2, СР слабка).

Жінкам із HELLP-синдромом, які мають нетяжку гіпертензію, лікування слід розпочинати з перорального прийому лабеталолу, ніфедипіну або метилдопи (РД 1, СР сильна). Жінкам із тяжкою гіпертензією слід терміново призначити антигіпертензивну терапію з пероральним прийомом лабеталолу, ніфедипіну або метилдопи. Може знадобитися внутрішньовенна терапія лабеталолом або гідралазином (РД 2, СР сильна).

Жінкам із HELLP-синдромом і супутньою тяжкою артеріальною гіпертензією слід призначити магнію сульфат для профілактики екламптичних нападів (РД 1, СР сильна), а також як нейропротекторний засіб при передчасній преєклампсії, якщо пологи мають відбутися до 32 тижнів вагітності. Доза має відповідати національним рекомендаціям (РД 2, СР сильна). Лікування кортикостероїдами не має призначатися для покращення наслідків для матері при HELLP-синдромі (РД 1, СР сильна). Високі дози дексаметазону або бетаметазону слід призначити відповідно до національних настанов для прискорення дозрівання легень плода, якщо вагітність, ускладнена HELLP-синдромом, має бути розроджена до 35 тижнів гестації (РД 1, СР сильна). Жінок із HELLP-синдромом слід негайно розроджувати після корекції материнської коагулопатії та тяжкої гіпертензії, оскільки існують докази погіршення наслідків для матері, якщо цього не зробити (РД 2, СР сильна).

У ретроспективному одноцентровому дослідженні S. Wang та співавт. (2017), що включало 52 жінки, ті, хто набрав >7 балів за критеріями Свонсі (табл.), мали підвищений ризик мертвородження, потреби в постійному очищенні крові і післяпологові кровотечі.

Таблиця. Критерії Свонсі гострої жирової дистрофії печінки у вагітних

Блювання
Біль у животі
Полідипсія/поліурія
Енцефалопатія
Білірубін >0,8 мг/дл (14 мкмоль/л)
Гіпоглікемія <2 мг/дл (<4 ммоль/л)
Сечова кислота >5,7 мг/дл (>340 мкмоль/л)
Лейкоцитоз (>11×10 <sup>6</sup> /л), асцит або яскрава печінка на УЗД
Аланін- або аспартатамінотрансфераза >42 МО/л
Аміак >27,5 мг/дл (>47 мкмоль/л)
Креатинін >1,7 мг/дл (>150 мкмоль/л)
Коагулопатія (протромбінний час >14 с або активований частковий тромбластиновий час >34 с)
Мікроецикулярний стевотоз при біопсії печінки

Частота печінкових розладів у жінок репродуктивного віку зростає, тому існує клінічна потреба в розробці настанов, які ґрунтуються на надійних, достовірних даних досліджень. Хоча доказова база для деяких рекомендацій є сильною, дані на підтримку інших рекомендацій обмежені.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала **Єлизавета Лисицька**

За матеріалами: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023 Sep; 79 (3): 768-828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006.

Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

## Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



[t.me/HealthUAcom](https://t.me/HealthUAcom)



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

