

**А.А. Ковалев, д.м.н.,** профессор, заведуючий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

## Онкохирургия в постгеномную эру

Продолжение. Начало на стр. 34.

### Антиангиогенная терапия

Начало учения об опухолевом неангиогенезе связано с именем Volkman (концепция была сформулирована на протяжении 1960-1971 гг.). В 1983 г. Dvorac изолировал эндотелиальный фактор роста (VEGF), а Napoleon Ferrara из компании Genentech очистил и клонировал VEGF.

VEGF и его рецептор VEGFR1 играют ключевую роль в регуляции ангиогенеза и принимают непосредственное участие в пролиферации, миграции и адгезии эндотелиоцитов, формировании новых капилляров, увеличении сосудистой проницаемости, а также выступают в качестве основного фактора выживания вновь образованных сосудов опухоли. Ингибирование опухолевого неангиогенеза (формирование новых сосудов) и васкулогенеза (образование сосудов из уже имевшихся ранее) с помощью бевацизумаба является общепринятой и перспективной лечебной стратегией при раке различных локализаций, в том числе при диссеминированном колоректальном раке.

VEGF и его рецептор VEGFR1, который блокирует бевацизумаб, являются основными, но не единственными участниками патологического неангиогенеза. К проангиогенным факторам, запускающим каскад неангиогенеза, особенно на стадии опухолевой прогрессии, относятся и другие многочисленные факторы роста: PDGF, IGF, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , bFGF, EGF, HGF, ANG, IL-4, IL-8. Эти лиганды действуют через собственные мембранные рецепторы. Очень стимулирует неангиогенез и гипоксия опухолевой ткани.

К этому надо добавить, что ангиогенез, лимфангиогенез и пролиферация реализуются не через один, а посредством целого семейства рецепторов эндотелиальных факторов роста VEGFR 1, 2, 3, причем у каждого рецептора имеются свои лиганды. Рецептор PDGFR вовлечен в процессы ангиогенеза, и пролиферации. Рецептор VEGFR3 отвечает исключительно за процессы лимфангиогенеза.

Из сказанного следует, что эффективно заблокировать опухолевый неангиогенез и лимфангиогенез с помощью одного моноклонального антитела проблематично. Кроме того, при реализации эффекта блокады неангиогенеза лекарственным путем наружные слои солидной опухоли будут получать кислород способом диффузии.

Мишенями современной антиангиогенной терапии являются рецептор VEGFR1 и его лиганд VEGF, однако путей реализации этой проблемы несколько. Помимо моноклональных антител к рецептору (бевацизумаб), разрабатываются антитела к эндотелиальному фактору роста, которые связывают и нейтрализуют свободный VEGF. Перспективным является создание малых молекул TKIs, воздействующих непосредственно на внутриклеточный домен рецептора (тирозинкиназу VEGFR) и блокирующих соответствующий внутриклеточный сигнальный путь. Интересным направлением является создание растворимого VEGFR, который связывает и нейтрализует VEGF. Уже изучаются рибозимы, расщепляющие мРНК рецептора VEGFR и олигонуклеотидные аптамеры, предупреждающие синтез VEGF.

Почему все же необходимо настаивать на изучении предиктивных биологических онкомаркеров при проведении/планировании антиангиогенной терапии? Клинические наблюдения показывают, что проводимое лечение одинаково эффективно не у всех больных; доза и режим

введения бевацизумаба могут отличаться; некоторые пациенты первично резистентны к антиангиогенной терапии, у других резистентность чаще возникает уже в процессе лечения. Наконец, для здравоохранения и самого пациента важны такие критерии терапии, как стоимость/эффективность.

Поскольку пока реально существует единственный фармакологический путь блокады неангиогенеза с доказанной клинической эффективностью (бевацизумаб), необходимо изучать биомаркеры для прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии именно этим моноклональным антителом. На ASCO-2009 активно обсуждались фармакодинамические, прогностические, предиктивные и суррогатные маркеры антиангиогенной терапии. Среди наиболее важных были системное артериальное давление, циркулирующий эндотелиальный фактор роста (VEGF), предиктивные молекулярные маркеры (TSP2, KRAS), циркулирующие опухолевые клетки, функциональные маркеры (rGBM), маркеры токсичности, определяющие риск гипертензии и риск перфорации полых органов (VEGF-634CC и VEGF-1498TT), а также молекулярные маркеры лекарственной резистентности – rGBM и CPCs.

Казалось бы, наиболее информативным онкомаркером могла бы стать концентрация VEGF в плазме, однако было установлено, что она коррелирует только с выживаемостью без прогрессирования при немелкоклеточном раке легкого, выживаемостью без прогрессирования при раке почки и временем до прогрессирования при распространенном раке молочной железы. Уровень концентрации VEGF в плазме не является прогностическим/предиктивным фактором для других видов рака, в том числе и колоректального.

Поскольку VEGF играет ведущую роль в регенерации печеночной паренхимы, следует учитывать также тот факт, что дооперационная антиангиогенная терапия может увеличить количество осложненных после резекции метастазов колоректального рака печени.

### Заключение

Хирургическая операция как терапевтическая опция, будучи интегрированной в общую парадигму лечения онкологического пациента, еще долго будет оставаться основой лечения рака большинства локализаций. В то же время системная противоопухолевая терапия, становясь все более эффективной, модифицирует течение онкологического процесса, тем самым изменяя и дополняя объем хирургического вмешательства. Сегодня неоадьювантное и адьювантное лечение опухоли все больше основано на геномных и протеомных технологиях, позволяя приблизиться к реализации концепции индивидуализированной терапии.

В свою очередь, уже не вызывает сомнений тот факт, что хирургическое вмешательство при раке обладает системным биологическим эффектом и может как улучшить, так и ухудшить индивидуальный прогноз у онкологического больного. Это требует проведения более тщательной селекции пациентов не только в зависимости от клинической стадии заболевания, но и на основании молекулярных прогностических и предиктивных онкомаркеров.

Чем дальше онкология будет эволюционировать в сторону совершенно новой науки, основанной на принципах системной биологии, тем больше будут меняться и усложняться требования к онкохирургии.

3

**Р.А. Абизов, д.м.н.,**

## Рак гортани: современные

**За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, онкологічна захворюваність у світі за період 1999-2050 рр. збільшиться з 10 до 24 млн випадків, а смертність – з 6 до 16 млн на рік. Згідно з розрахунками Міжнародного агентства з дослідження раку в Європі щорічно слід очікувати 2,9 млн нових випадків захворювання на рак і 1,7 млн смертельних випадків від цієї хвороби (P. Boyle, J. Ferlay, 2005).**



Р.А. Абизов

Проблема онкопатології залишається важливою й актуальною в усьому світі, не є винятком і наша країна. В Україні за останні 10 років кількість пацієнтів із злоякісними захворюваннями зросла в 1,6 разу (В.І. Троян, 1999, Е.В. Лукач, 2000; Р.А. Абизов, 2004; В.І. Троян, 2005; Ф.Д. Евчев, 2007). За даними канцерреєстру України, щороку рак виявляють приблизно в 160 тис. осіб, що становить 0,32% населення країни; умирають унаслідок злоякісного процесу близько 100 тис. хворих (0,2% населення). Для порівняння: у США з 247 млн мешканців щороку злоякісні новоутворення діагностуються в близько 50 тис. осіб, що становить лише 0,02% населення країни (Ф.Д. Евчев, 2007).

Приблизна питома вага злоякісних новоутворень ЛОР-органів у структурі онкопатології становить 7,5-8%. За даними іноземних авторів, рак гортани займає 1-ше місце серед пухлин ЛОР-органів: в Іспанії – 60,6% (M. Esteller et al., 1999); у Німеччині – 44,5% (H. Maier et al., 1990); у Росії – 40-60% (П.Г. Битюцький, Е.І. Трофимов, 1999). Рак гортани за питомою вагою посідає 1-ше місце й серед населення Київської області та становить сьогодні 49,5-51,5% (С.С. Самойленко, Я.В. Шкоба, 2005), причому максимальна кількість випадків виникнення цього захворювання спостерігалась у 1991 р., тобто через 5 років після аварії на ЧАЕС (Р.А. Абизов і співавт., 1993).

Невизначеність і бідність клінічної симптоматики та недостатня онкологічна настороженість як населення, так і медичних працівників призводять до того, що в нашій країні більш як у 60% випадків злоякісні новоутворення ЛОР-органів діагностуються на пізніх (III і IV) стадіях розвитку захворювання (Е.В. Лукач, 2000; Р.А. Абизов, 2004; Ф.Д. Евчев, 2007).

В онкоотоларингологічній практиці, як і в онкології взагалі, розроблені й широко застосовуються різноманітні методи обстеження хворих з пухлинними процесами: від ендоскопії, мікроскопії, волоконної оптики до сучасних інтраскопічних методів діагностики – ультразвукового, термографічного, радіонуклідного досліджень, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Водночас залишаються актуальними традиційні методи обстеження: детально зібраний анамнез життя і захворювання, огляд хворого, пальпація, оцінка стану регіонарних лімфатичних вузлів.

Провідна роль у диференційній діагностиці між запальним процесом, доброякісними і злоякісними пухлинними вогнищами залишається за патогістологічним аналізом, матеріал для якого отримується шляхом звичайної або прицільної біопсії. Але, на жаль, на результат біопсії має вплив наявність перифокального запалення, яке оточує пухлинне

вогнище, а також ендофітний (інфільтративний, підслизовий) ріст новоутворення.

Відомо, що за типом росту як доброякісні, так і злоякісні пухлини поділяються на 3 групи: екзофітні, інфільтративні (ендофітні) і змішані. Спостереження останніх років свідчать про зменшення кількості екзофітних пухлин верхніх дихальних шляхів (15-32%) і зростання питомої ваги ендофітних та змішаних (68-85%). Чому ми вважаємо змішаний тип росту ближчим до інфільтративного і об'єднуємо їх в одну групу? Змішану (за типом росту) пухлину можна образно порівняти з айсбергом: на поверхні «океану» (слизової оболонки) піднімається «голова» утворення (10-15%), а «тіло» (85-90%) знаходиться в товщі розташованих нижче тканин (підслизово). Отже, виникають значні труднощі для диференціації процесу, не кажучи вже про визначення параметрів вогнища. У зв'язку з цим комплексні діагностичні заходи є вкрай необхідними.

Ранньою діагностикою злоякісного процесу вважається виявлення внутрішньоопітеліального раку (cancer in situ), своєчасною – виявлення новоутворення на ранніх стадіях (T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>). До несвоечасної (пізньої) діагностики слід віднести задоволені процеси у стадіях T<sub>3</sub> і T<sub>4</sub>, а також будь-якої стадії T в поєднанні з регіонарними (N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>) та віддаленими (M<sub>1</sub>) метастазами раку.

Починаючи бесіду з хворим, вислуховуючи його скарги, збираючи анамnestичні дані, лікар-онкоотоларинголог повинен керуватися поняттям онконастороженості. Необхідно брати до уваги різноманітність клінічних проявів пухлинних процесів у ЛОР-органах, яка залежить від типу росту пухлини, її морфологічної будови, локалізації і поширеності ураження та супутніх запальних явищ.

На жаль, скарги хворих за наявності новоутворень на ранніх стадіях (ефективність лікування раку гортани в цьому періоді сягає 95-98%) не відрізняються від таких у разі хронічних запальних процесів. Стандартне ЛОР-обстеження, яке включає загальний огляд хворого, пальпацію, пряму і непряму ендоскопію, мікроскопію із застосуванням волоконної оптики, також не завжди виявляє пухлинне вогнище (особливо за інфільтративного росту), але наявність певної онкологічної настороженості фахівця дозволяє підозрювати злоякісний процес. У цьому зв'язку велике значення мають інтраскопічні (променеві) методи діагностики, які не тільки полегшують проведення прицільної біопсії, а й дають специфічну семіотику вогнищевого зображення.

Як відомо, за допомогою променевих (радіологічних) методів дослідження встановлюється до 80% доопераційних діагнозів. Поряд з ними застосовуються



професор, Н.В. Божко, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

й мікроскопічні дослідження (мікрориносинусофаринголарингоскопія), але їх діагностична ефективність за інфільтративного росту пухлини, як було сказано, дещо нижча.

Згідно з рекомендацією наукової групи ВООЗ усі методи променевої діагностики поділяються на 3 рівні. Принцип цього поділу такий: від простого методу до складного; від дешевшого до дорожчого; від більш доступного до менш доступного.

Заслуговує на увагу і сучасний метод точної діагностики пухлин гортані – комп'ютерна ларингостробоскопія, особливо на ранніх стадіях пухлинного процесу голосових зв'язок. Підключення до стробоскопу телевізійної камери дає змогу спостерігати за збільшеним зображенням пухлинного вогнища декільком фахівцям, а також виміряти амплітуду руху голосових зв'язок.

**!** Остаточний висновок у диференційній діагностиці залишається за морфологічним дослідженням (гістологічним аналізом), роль якого важко переоцінити. Гістологічна характеристика пухлини необхідна не тільки для констатації злоякісного (чи доброякісного) процесу – вона визначає структуру утворення, його чутливість до променевої і хіміотерапії, впливає на планування адекватного лікування.

Для отримання якісного патогістологічного висновку необхідно правильно провести приціпну біопсію за допомогою променевих методів діагностики.

Отже, тепер в ЛОР-онкології, як і в загальній онкології, накопичено значний арсенал високоефективних методів діагностики пухлинного процесу. Наш багаторічний досвід свідчить, що застосування оптимального комплексу діагностичних досліджень із диференційованим підходом до призначення кожного методу залежно від локалізації пухлини дозволяє встановити точний і повний (диференційний і топічний) діагноз навіть на ранніх стадіях процесу в 90-100% спостережень.

Для терапії хворих на злоякісні пухлини ЛОР-органів застосовують хірургічне, променеве, хіміотерапевтичне, симптоматичне лікування, методи імунотерапії і обов'язково психотерапії.

Поєднання двох з перерахованих видів носить назву комбінованого лікування, наприклад хіміопроменеве, хірургічно-променеве. Застосування трьох і більше видів дії на пухлину є комплексним лікуванням, наприклад хірургічне втручання і хіміопроменева терапія. У разі одночасного застосування кількох консервативних видів лікування є поєднанням. Самостійними видами лікування, у разі проведення якого на певній стадії захворювання можна очікувати позитивного ефекту, є хірургічне та променеве.

Підхід до кожного онкологічного хворого повинен бути індивідуальним; планування лікування слід здійснювати колегіально за участю онкоотоларинголога, радіолога, хіміотерапевта з обов'язковою консультацією лікаря-інтраскопіста (рентгенодіагноста), патогістолога, кардіотерапевта, анестезіолога та, якщо це необхідно, інших спеціалістів. Оцінка загального стану хворого має велике значення, оскільки пацієнти зі злоякісними пухлинами ЛОР-органів – це в основному люди віком понад 50 років зі значно зниженими компенсаторними можливостями організму. Більшість із них страждає на порушення серцево-судинної і дихальної систем на фоні пухлинної інтоксикації. Нерідко у хворих спостерігаються порушення обмінних процесів та психічного

стану (тривожно-депресивний синдром). Усе це необхідно брати до уваги під час планування адекватних лікувальних заходів. Неабиякий дипломатичний хист потрібно мати ЛОР-онкологу для переконання хворого в необхідності радикального лікування (наприклад, хірургічного), а в разі категоричної відмови – уміти знайти альтернативні поєднані консервативні впливи на пухлинний процес.

Особливістю онкологічних операцій слід вважати те, що часткове або повне видалення органа далеко не завжди гарантує одужання хворого, оскільки неможливо виключити поширення процесу на сусідні тканини й органи, проникнення пухлинних клітин у регіонарні лімфатичні вузли, а також у віддалені органи. Одним із основних принципів радикального хірургічного лікування хворих із злоякісними пухлинами є дотримання правил абластики із широким видаленням первинного вогнища і регіонарних метастазів. У зв'язку з цим важливо обґрунтувати показання до операції і зупинитися на тому обсязі втручання, який забезпечує впевненість у його радикальності.

Повне видалення пухлини і всіх її елементів слід відносити до радикального хірургічного лікування. Якщо пухлина поширюється на сусідні органи, вони видаляються разом з первинним вогнищем. Такі втручання мають назву розширеної радикальної операції. Прикладом радикальної операції в онкоотоларингології є ларингектомія, якщо злоякісне новоутворення не вийшло за межі органа. Прикладом розширеної радикальної операції слід вважати ларингектомію з резекцією кореня язика у разі втягнення його у пухлинний процес з фасціальньо-футлярним висіченням клітковини і лімфатичних вузлів ший.

Другий напрям представляють функціонально-щадні і реконструктивно-відновлювальні операції. Функціональні, або функціонально-щадні, резекції гортані і гортанної частини глотки в традиційному виконанні пропонуються, головним чином, хворим із пухлинами Tis, T1, T2. Прикладом такої органозберігаючої резекції є хордектомія, показана в разі пухлин однієї голосової складки без поширення процесу на передню комісуру і позаду – до голосового відростка без будь-якого обмеження рухомості зв'язки.

У лікувальній практиці найчастіше застосовуються штучні радіоактивні ізотопи. Найпоширенішими з них є <sup>60</sup>Co з періодом напіврозпаду 5,3 року, який під час розпаду виділяє β-частки з енергією 0,31 MeV і γ-випромінювання з енергією 1,1 і 1,3 MeV. Крім радіоактивного кобальту, використовуються <sup>137</sup>Cs, <sup>192</sup>Ir, <sup>132</sup>P, <sup>198</sup>Au, <sup>131</sup>I, а в останнє десятиріччя – <sup>252</sup>Cf, джерело нейтронного випромінювання. Необхідно пам'ятати, що успіх променевої терапії залежить від правильно підібраних доз опромінювання, які повинні охоплювати всю зону первинного та метастатичного поширення пухлини, оскільки часткове опромінення злоякісного вогнища прискорює ріст неохопленої променями ділянки новоутворення і його метастазів.

Якщо променева терапія застосовується як один із компонентів комбінованого лікування, то можливі варіанти її проведення – перед операцією і після неї. Передопераційне опромінення поліпшує прогноз хворих із поширеними формами раку. Післяопераційне опромінення має велике значення у разі нерадикальних хірургічних втручань, підозри на порушення абластики, а також за умов охоплення шляхів можливого регіонарного метастазування. Опромінювання у двох варіантах

проводиться у звичайному режимі (разова доза 1,5–2 Гр, сумарна вогнищева доза – 30–40 Гр). У разі призначення променевої терапії водночас із зазначеними чинниками слід брати до уваги також індивідуальну чутливість організму.

Третій напрям, що найповніше висвітлює усі аспекти терапевтичної дії на злоякісні новоутворення та охоплює речовини синтетичного і природного походження (антибіотики, гормони, інші протипухлинні засоби), – це медикаментозне лікування. Хіміотерапія злоякісних процесів – це застосування лікарських засобів синтетичного або природного походження, що зумовлюють гальмування проліферації або незворотно ушкоджують новоутворені клітини. За антиміотичну дію ці протипухлинні препарати отримали назву цитостатиків.

Залежно від шляхів введення протипухлинних препаратів розрізняють системну, регіонарну і локальну хіміотерапію. До системної належить введення препаратів через рот, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, рідше – підшкірно або ректально. Системна хіміотерапія розрахована на загальний, тобто резорбтивний, протипухлинний ефект, але за такого методу рідко вдається уникнути побічної дії ліків на здорові тканини організму. Регіонарна хіміотерапія здійснюється шляхом підведення підвищеної концентрації цитостатика до пухлинного вогнища через артеріальні та лімфатичні судини, що безпосередньо постачають орган, у якому розташоване новоутворення. Локальна хіміотерапія передбачає нанесення ліків у вигляді мазі чи розчину безпосередньо на поверхню пухлини або введення їх у порожнину злоякісного вогнища.

Нині хіміотерапія широко застосовується в лікуванні онкоотоларингологічних хворих як компонент комплексного лікування неоперабельних пацієнтів, які не підлягають променевої терапії, щоб досягти зменшення або регресії первинної пухлини і метастазів, а також зменшити страждання хворих.

З численної групи протипухлинних препаратів найбільш активними цитостатиками для лікування раку голови та ший, у тому числі і ЛОР-органів, слід вважати «чудоу сімку»: блеоміцин, цисплатин, метотрексат, доксорубіцин, вінбластин, циклофосфамід, фторурацил, а також давно відомий в онкоотоларингологічній практиці проспідію хлорид (Е.С. Огольцова, 1984; З.П. Булкіна, 1991; Н.І. Перводчикова, 1993).

Останніми роками в онкологічній та онкоотоларингологічній практиці (в основному за кордоном) застосовують цитостатики рослинного походження із тихоокеанського та європейського тиса (*Taxus brevifolia* і *Taxus baccata*) – паклітаксел, доцетаксел, токсичність яких значно нижча, ніж традиційних хіміопрепаратів. Ці препарати незворотно блокують активність ядерного ферменту топоізомерази, припиняючи таким чином життєво важливі для пухлинної клітини процеси копіювання і реалізації генетичної інформації.

У нашій клініці розробляється нова ошадлива методика хірургічного лікування хворих на рак гортані з використанням електрозварювання. Сутність способу зварювання тканин нагадує біполярну коагуляцію, але з деякими відмінностями. Між двома електродами подаються сигнали струмів з різними хвильовими характеристиками в певній модуляції, у результаті чого тканини «зварюються», але залишаються практично живими, без утворення коагуляційного струпа.

В основі роботи зварювального апарату лежить механізм протеїнасоційованої електротермічної адгезії тканин. За температури 40–55 °C білки тканин – глобуліни – втрачають свою глобулярну структуру, ніби «розмотуються» і, як наслідок, склеюються. У результаті дії високої температури відбувається випаровування позаклітинної та внутрішньоклітинної рідини, розрив клітинних мембран і утворення гомогенного субстрату, який складається з денатурованих білкових молекул еластину і колагену. Під час застигання вони утворюють білкові мостики, що утримують з'єднані поверхні тканин. Це є профілактикою виникнення кровотечі у разі розсічення тканин і завдяки абсолютній біологічній інертності повністю задовольняє принципи сучасної оперативної техніки. Така методика дозволяє точно контролювати температуру в зоні роботи за допомогою зміни параметрів електричного струму.

В усіх спостереженнях застосування електрозварювання на відміну від традиційної техніки виконання ларингектомії дозволило швидко та безкровно здійснити розділення тканин, що зменшує тривалість виконання операції (в 1,5–2 рази) за рахунок часу, потрібного для проведення гемостазу, і, як наслідок, зменшити період перебування хворого під дією засобів для наркозу. Зменшилася втрата крові під час операції (до 100–150 мл), кукси судин ший надійно герметизовані. За допомогою електрозварювального апарату для коагуляції судин у режимі зварювання в усіх спостереженнях під час виконання операції вдалося досягти повного гемостазу. Під час виконання розрізу м'які тканини ший по лінії розділення були життєздатними.

У разі формування глотково-стравохідного співустя метод застосування термоелектроадгезії має певні переваги перед лігатурним, оскільки на противагу останньому не викликає інфікування, мікроабсцедування та відторгнення чужорідного матеріалу, а також забезпечує повну герметичність. Тому ми вважаємо за доцільне подальше застосування, розробку та вдосконалення безшовного електроадгезивного закриття глотково-стравохідного співустя.

**!** Застосування електрозварювального апарату забезпечує явні економічні переваги: майже не використовується шовний матеріал, зменшуються тривалість операції та час відновлювального періоду, перебування хворого в стаціонарі.

Перспективним, на наш погляд, є розробка такої делікатної технології, як створення голосової складки (за I–II стадій злоякісного процесу). Застосування електрозварювання за наявності часткових функційних резекцій гортані типу хордектомії завдяки створенню нової голосової складки дозволяє на високому рівні провести реабілітацію і соціальну адаптацію хворих.

Використання електрозварювального апарату потребує звичайних загальнохірургічних навичок оперування, прискорює та спрощує роз'єднання та з'єднання тканин. Застосування електрозварювання в ларингохірургії відкриває дальші перспективи з удосконалення та підвищення якості оперативних втручань.

Завдяки великому арсеналу діагностичних засобів на сучасному етапі розвитку науки ми маємо змогу своєчасно діагностувати наявність онкопроцесу в організмі людини та обрати найоптимальніший метод лікування.