



№ 6 (92) 2024 р.  
10 200 примірників\*  
Передплатний індекс 37634



9786727235481

## Онкологія

## Гематологія

## Хіміотерапія



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олексій Ковальов**

**Державна програма боротьби із впливом хімічних токсинів і канцерогенів на здоров'я людини під час війни в Україні**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ірина Крячок**

**Персоналізована терапія хронічної лімфоцитарної лейкемії: від генетичного тестування до таргетного лікування**

Читайте на сторінці **8**



Кандидат медичних наук  
**Микола Анікусько**

**Мамологічний скринінг в Україні: проблеми та шляхи вирішення. Чи це можливо в сучасних умовах війни**

Читайте на сторінці **14**



Кандидат медичних наук  
**Лесь Лукавецький**

**Лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи в рекомендаціях та українських реаліях**

Читайте на сторінці **21**

### Міжнародні рекомендації

# NICE

National Institute for Health and Care Excellence

**Сучасні підходи до ідентифікації та менеджменту генетичного ризику раку яєчників**

Читайте на сторінці **18**



Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
\*Загальний наклад із 10.05.2022

**КАЛКВЕНС**  
(акалабрутиніб) капсули 100 мг

## КАЛКВЕНС – впевненість на шляху до успіху

Нове покоління БТКі для високоефективного 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 обінтузумаб + 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 + ритуксимаб<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 протеїнкінази. Склад: діюча речовина: акалабрутиніб; 1 тверда капсула містить акалабрутиніб 100 мг; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 129 мг акалабрутинібу малеату, що еквівалентно 100 мг акалабрутинібу. **Показання.** Калквенс показаний як монотерапія або в комбінації з обінтузумабом 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 (≥ 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 %), мі'язово-скелетний біль (33,1 %), нудота (21,7 %), втомлюваність (21,3 %), кашель (21 %) і висип (20,3 %). Найбільш частими (≥ 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. також інформацію про дозування в інструкції для медичного застосування обінтузумабу. 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 АСР-5862, переважно метаболізуються ферментом 3А4 цитохрому Р450 (СYP3А4), і обидві речовини є субстратами Р-глікопротеїну (Р-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитися 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; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, по 8 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блистері; по 7 блистерів у картонній коробці; по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блистері; по 6 блистерів у картонній коробці. **Ресстраційні 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 №1216 від 12.07.2024.

**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 фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com чи Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-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/astazeneca-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 2017–2024

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

Тематичний номер



# ВЕРСАВО®

бевацизумабу 25 мг/мл

## УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ ЗАРАДІ ЖИТТЯ\*



\*Мається на увазі застосування Версаво, як біосиміляру бевацизумабу, згідно його різних показань в онкології, що супроводжується перевагою у виживаності порівняно зі стандартом допомоги в дослідженнях: Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:792-9; Johnson DR, Leeper HE, Uhm JH: Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis. *Cancer* 2013, 119: 34893495; Axel Grothey, Mary M. Sugrue, David M. Purdie, Wei Dong, Daniel Sargent, Eric Hedrick, and Mark Kozloff. Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a Large Observational Cohort Study (BRiTE). *Journal of Clinical Oncology* 2008 26:33, 5326- 5334; Reck, M et al. "Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL)." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 21,9 (2010): 1804-1809. doi:10.1093/annonc/mdq020.

**Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВЕРСАВО (VERSAVO)**  
Регістраційне посвідчення UA/19826/01/01. Наказ МОЗ №2378 від 29.12.2022

**Склад:** діюча речовина: bevacizumab; 1 мл концентрату містить бевацизумабу 25 мг; 1 флакон (4 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу; 1 флакон (16 мл концентрату для розчину для інфузії) містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу; допоміжні речовини: полісорбат 20; α,α-трегалози дигідрат; натрію гідрофосфат безводний; натрію дигідрофосфат; моногідрат; вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори фактору росту ендотелію судин/рецепторів факторів росту ендотелію судин. Код АТХ L01F G01. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Версаво показаний для лікування: **Метастатичного колоректального раку (МКРР):** Версаво в комбінації з хімотерапією на основі фторпіримідину показаний для лікування дорослих пацієнтів із метастатичною карциномою ободової кишки або прямої кишки. **Нерезектабельного розповсюдженого, метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR – рецептор епідермального фактора росту):** Версаво в комбінації з ерлотинібом показаний для першої лінії лікування розповсюдженого,

нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень із EGFR-активуючими мутаціями у дорослих пацієнтів. **Нерезектабельного розповсюдженого, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно плоскоклітинного раку легень:** Версаво в комбінації з хімотерапією на основі похідних платини показаний для першої лінії лікування нерезектабельного, розповсюдженого, метастатичного або рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно плоскоклітинного раку легень у дорослих пацієнтів. **Рецидивуючої гліобластоми (ступеня IV за WHO):** Версаво як монотерапія показаний для лікування рецидивуючої гліобластоми у дорослих пацієнтів після попередньої терапії темозоломідом. **Розповсюдженого та/чи метастатичного нирковоклітинного раку (рНКР / мНКР):** Версаво в комбінації з інтерфероном альфа-2а показаний для першої лінії терапії розповсюдженого та/чи метастатичного нирковоклітинного раку у дорослих пацієнтів. **Персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки:** Версаво в комбінації з паклітакселом і цисплатиною або паклітакселом і топотеканом показаний для лікування дорослих пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, які не можуть отримувати терапію препаратами платини. **Метастатичного раку молочної залози (МРМЗ):** Версаво в комбінації з паклітакселом показаний для першої лінії терапії метастатичного раку молочної залози у дорослих пацієнтів. **Версаво в комбінації з капецитабіном показаний для першої лінії терапії метастатичного раку молочної залози у дорослих пацієнтів, для яких застосування інших варіантів хімотерапії, включаючи таксани або антрацикліни, вважається недоцільним.** Пацієнтам, які протягом останніх 12 місяців отримували ад'ювантну хімотерапію на основі таксанів та антрациклінів, не слід застосовувати комбінацію Версаво та капецитабіну. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Гіперчутливість до продуктів, отриманих з клітин яєчників китайського хом'ячка (Chinese Hamster Ovary, CHO) або до інших рекомбінантних людських або гуманізованих антитіл. **Важливість.** Спосіб застосування та дози. Версаво застосовують тільки під наглядом лікаря, який має досвід роботи з антинеопластичними лікарськими засобами. Не слід розпочинати терапію препаратом Версаво, поки не мине як мінімум 28 днів після операції і рана повністю не загоїться. **Дозування. Метастатичний колоректальний рак (МКРР).** Рекомендована доза препарату Версаво, що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії, становить 5 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла і застосовується 1 раз на 2 тижні чи 7,5 мг/

кг або 15 мг/кг маси тіла і застосовується 1 раз на 3 тижні. **Недрібноклітинний рак легень (НДРЛ)** Терапія першої лінії при неплоскоклітинному НДРЛ з EGFR-активуючими мутаціями у комбінації з ерлотинібом. Рекомендована доза бевацизумабу при застосуванні у комбінації з ерлотинібом становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Терапія першої лінії при неплоскоклітинному НДРЛ у комбінації з хімотерапією на основі похідних платини. Рекомендована доза препарату Версаво становить 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Клінічна користь у пацієнтів з НДРЛ була продемонстрована при застосуванні обох доз – 7,5 мг/кг та 15 мг/кг. **Рецидивуюча гліобластома** Рекомендована доза бевацизумабу становить 10 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні. **Розповсюджений та/чи метастатичний нирковоклітинний рак (рНКР/мНКР)** Рекомендована доза бевацизумабу становить 10 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні в комбінації з інтерфероном альфа-2а. **Персистуючий, рецидивуючий або метастатичний рак шийки матки.** Рекомендована доза препарату Версаво становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. **Метастатичний рак молочної залози (МРМЗ)** Рекомендована доза бевацизумабу становить 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. **Побічні реакції.** Загальний огляд профілю безпеки препарату. Найбільш серйозними побічними реакціями були: перфорація шлунково-кишкового тракту, геморагічні ускладнення, включаючи легеневі кровотечі/кровохаркання, що частіше спостерігаються у пацієнтів із недрібноклітинним раком легень, артеріальна тромбоемболія, інші побічні реакції з боку різних органів та систем. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Білодзькіс, Дільниця №47 і 44р, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал-Малкайгірі, 500090, штат Телангана, Індія. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс» Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел.: +380444923173  
VER-18-11-2024-ONCO-7.1

# Вимір якості життя хворих на шпальтах вигань експериментальної і клінічної онкології: виклики та можливості

**3 жовтня 2024 р. в онлайн-форматі відбулась науково-практична конференція за міжнародної участі «Quality of LIFE. Вимір якості життя». У межах програми заходу, за спонсорської підтримки фармацевтичної компанії Dr. Reddy's, було проведено сателітний симпозиум «Версаво® – універсальність заради життя», під час якого провідні українські фахівці-онкологи представили сучасні гайдлайни лікування метастатичного колоректального раку (Ольга Володимирівна Кузнецова, клінічний онколог, хіміотерапевт, кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Одеського національного медичного університету), дані щодо лікування бевацизумабом, а також підходи до антиангіогенної терапії при нерезектабельному розповсюдженню метастатичному чи рецидивуючому недрібноклітинному раку легень (Ярослав Васильович Шпарик, лікар-онколог, кандидат медичних наук, завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, доцент кафедри онкології і медичної радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького).**

## «Гелікоптерний» огляд лікування бевацизумабом



Розпочав роботу сателітного симпозиуму **Я. Шпарик**, який представив ключові питання стосовно застосування бевацизумабу – сучасного якісного препарату, біосиміляри якого зареєстровані в багатьох країнах світу, зокрема і на українському фармацевтичному ринку.

За даними американського цитолога, онколога М.Дж. Фолкмана (M.J. Folkman), ріст солідних пухлин

ділиться на дві фази: солідну і судинну. Під час безсудинної фази пухлини залишаються «сплячими» до досягнення діаметра 1-2 мм; подальший ріст можливий лише після того, як пухлину пенетрують кровоносні капіляри. У 1981 р. науковець запропонував ідею, що фундаментальне значення в утворенні і рості пухлини та метастазів має утворення нових кровоносних судин – неоангіогенез. Ключовим медіатором ангіогенезу є фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF). VEGF приєднується до рецепторів на клітинах ендотелію і стимулює їхній розвиток. Це забезпечує виживання існуючих ендотеліальних клітин, формування аномальних судин, стимуляцію росту нових судин, підвищення проникності судин – все це, зі свого боку, стимулює розвиток пухлини, її ріст, метастазування. Це ключовий момент прогресування злоякісної пухлини.

Бевацизумаб являє собою гуманізоване антитіло, мішенню для якого є саме VEGF, тобто він запобігає приєднанню VEGF до рецепторів. На відміну від інших моноклональних тіл, що використовують в онкології, імунна терапія діє інакше – вона «вчить» клітини імунної системи боротися проти пухлинних клітин. А от механізм дії бевацизумабу полягає в тому, що антитіло безпосередньо блокує VEGF. В результаті не відбуваються проліферація і метастазування.

Бевацизумаб має тривалий період елімінації (наполовину за приблизно 20 днів), що дає можливість тривалого контролю над ростом пухлини. Важливо зазначити, що бевацизумаб не діє самотужки, йому необхідний «партнер» у вигляді цитостатиків – хіміотерапія. Ефективність такого застосування доведена в доклінічних і клінічних дослідженнях. Доповідач зазначив, що Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр брав участь принаймні у десяти міжнародних клінічних дослідженнях бевацизумабу – і оригінального препарату, і біосимілярів.

Спікер нагадав, що біосиміляр являє собою версію уже зареєстрованого біологічного лікарського засобу (референтного лікарського засобу) із доведеною на основі всебічного порівняння подібністю фізико-хімічних характеристик, ефективності та безпеки. На відміну від генериків, біосиміляри не є точним відзеркаленням оригінальних біологічних лікарських засобів, оскільки розмір і складність структури молекули діючої речовини, а також характер виробничого процесу не дають можливості відтворити точну копію, а тільки лікарський засіб, подібний до оригінального.

**Версаво®** (бевацизумаб) – біосиміляр, який має високу структурну та функціональну подібність до оригінального продукту та розроблений відповідно до глобальних

стандартів вироблення біосимілярів. Версаво® відповідає важливим клінічним параметрам оцінки з оригінальним препаратом. Так, дослідження BZ-01-001 встановило еквівалентну фармакокінетику, а також подібний профіль безпеки та імуногенності Версаво® порівняно з оригінальним препаратом.

Основною мішенню для застосування бевацизумабу є метастатичний колоректальний рак (мКРР). Хіміотерапія залишається наріжним каменем лікування цього захворювання і призначається разом з інгібіторами ангіогенезу (бевацизумаб, рамуцирумаб, регорафені) або інгібіторами рецепторів епідермального фактора росту (цетуксимаб, панітумумаб). Останнім часом застосовують також імунотерапію (пембролізумаб). Зареєстрований величезний список рекомендованих режимів терапії для застосування в комбінації з бевацизумабом. Дозування бевацизумабу при КРР становить 5 мг/кг кожні два тижні або 7,5 мг/кг кожні три тижні. Переваги та недоліки застосування бевацизумабу представлені в таблиці.

Таблиця Переваги та недоліки застосування бевацизумабу	
Переваги	Недоліки
В 1-й лінії значно підвищує виживаність порівняно з хіміотерапією. Медіана загальної виживаності становить 20,3 проти 15,6 місяця (p<0,0001)	Немає доказів ефективності застосування у якості монотерапії
В 2-й лінії значно підвищує виживаність порівняно з хіміотерапією, особливо при KRAS дикого типу. Медіана загальної виживаності становить 15,4 проти 11,1 місяця (p<0,0052)	
Підтримувальна терапія бевацизумаб + капецитабін вдвічі збільшила час до прогресування порівняно зі спостереженням: 8,5 проти 4,1 місяця (p<0,0001)	
Загалом нечасті і керовані побічні явища	Специфічні побічні явища: артеріальна гіпертензія, кровотеча, тромбоемболія
Не додає непереносимості токсичності до хіміотерапії	Не можна вводити за 4 тижні до та протягом 4-х тижнів після операції (може негативно впливати на процес загоєння ран)

**Я. Шпарик** також розглянув тему дуже поширеного різновиду раку – раку грудної залози (РГЗ). Він зазначив, що взагалі при метастатичному раку частіше застосовують монотерапію цитостатиками; комбінації призначають рідко, проте поширеним варіантом лікування є комбінація цитостатика і бевацизумабу. У великому дослідженні E 2100 порівнювали комбінацію паклітаксел + бевацизумаб із монотерапією паклітакселом у якості 1-ї лінії лікування метастатичного РГЗ (мРГЗ). Режим паклітаксел + бевацизумаб значно подовжував виживаність до прогресування, покращував однорічну виживаність (81,2% проти 73,4%; p=0,01), хоча загальна виживаність була подібною [1]. Щодо побічних ефектів бевацизумабу – слід зазначити про можливість викликати артеріальну гіпертензію.

В іншому дослідженні – AVADO – вивчали комбінацію доцетаксел + бевацизумаб у якості терапії 1-ї лінії лікування мРГЗ. Загальна виживаність була подібною в усіх трьох групах лікування із середніми значеннями

приблизно 31 місяць. Однорічна виживаність була чисельно вищою в обох групах бевацизумабу, ніж у групі плацебо, і це збільшення досягло статистичної значущості в групі доданого бевацизумабу (15 мг/кг) 84% проти 76% (p<0,02) [2].

Дослідження RIBBON-1, в якому брала активну участь Україна, являло собою велике рандомізоване багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження III фази, мета якого – встановити ефективність і безпеку бевацизумабу в поєднанні зі стандартними схемами хіміотерапії для лікування 1-ї лінії пацієнтів із HER2-негативним мРГЗ. У дослідження включали пацієнтів із локальним рецидивом РГЗ або метастазами, які ще не отримували хіміотерапії, лише HER2-негативні, або кандидатів на отримання трастузумабу. Перед рандомізацією обирали режим хіміотерапії: капецитабін, таксани або антрацикліни. Порівнювали ефективність хіміотерапії + бевацизумабу 15 мг/кг внутрішньовенно кожні три тижні та хіміотерапії + плацебо – до прогресування або неприйнятної токсичності. Встановлено, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії привело до статистично значущого покращення виживаності без прогресування. Виживаність без прогресування покращувалася при додаванні бевацизумабу в обох когортах хіміотерапії – із капецитабіном або на основі антрациклінів чи таксанів. Водночас не виявлено статистично значущої різниці загальної виживаності або однорічної виживаності між групами лікування [3].

Метааналіз трьох вищезазначених досліджень показав, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії 1-ї лінії терапії мРГЗ поліпшує виживання без прогресування, але суттєво не впливає на загальне виживання.

За даними дослідження RIBBON-2, бевацизумаб + хіміотерапія були суттєво ефективнішими, ніж хіміотерапія + плацебо при лікуванні «тричі негативного» РГЗ [4].

Дослідження MERiDiAN, що визначало прогностичні фактори ефективності лікування, показало, що бевацизумаб поліпшує ефект хіміотерапії [5]. Врешті виявилось, що артеріальний тиск є найкращим предиктивним фактором: у разі його підвищення під час застосування антиангіогенних препаратів – ефект терапії кращий.

Спікер нагадав регуляторну історію застосування бевацизумабу в лікуванні мРГЗ. Так, у 2008 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration – FDA) слідом за Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) надало прискорене схвалення бевацизумабу в комбінації із паклітакселом щотижнево для лікування 1-ї лінії HER2-негативного мРГЗ на підставі результатів пілотного дослідження E 2100. Згодом, у 2010 р., FDA відкликала схвалення через занепокоєння щодо безпеки за відсутності помітного покращення виживаності пацієнтів, які отримували бевацизумаб, в подальших клінічних дослідженнях (AVADO, RIBBON-1). В країнах Європи показання до застосування бевацизумабу в комбінації із паклітакселом залишається чинним, що дало змогу отримати його в Україні й для біосиміляра Версаво®. Крім того, за результатами дослідження RIBBON-1, показання було розширено і до нього включили 1-шу лінію лікування мРГЗ у комбінації з капецитабіном.

Згідно з інструкцією до застосування препарату Версаво®, препарат у комбінації із паклітакселом застосовують для 1-ї лінії терапії мРГЗ у дорослих пацієнтів. У комбінації із капецитабіном Версаво® показаний для 1-ї лінії терапії мРГЗ у дорослих пацієнтів, для яких застосування інших варіантів хіміотерапії включно із таксанами або антрациклінами є недоцільним. Пацієнтам, які протягом останніх 12 місяців отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі таксанів та антрациклінів, комбінацію Версаво® та капецитабіну застосовувати не слід.

Далі доповідач нагадав про ще одну велику проблему – рак шийки матки (РШМ), велику роль у прогресуванні якого відіграє ангіогенез, – і це погана прогностична ознака. Метастатичний РШМ (мРШМ) не є достатньо

Продовження на стор. 4.

# Вимір якості життя хворих на шпальтах вигань експериментальної і клінічної онкології: виклики та можливості

Продовження. Початок на стор. 3.

чутливим до лише хіміотерапії, а бевацизумаб запобігає ангиогенезу пухлин шляхом блокування VEGF. Комбінація паклітакселу та цисплатину з бевацизумабом вважається пріоритетним режимом 1-ї лінії при метастазах або рецидивах РШМ на основі балансу між ефективністю та токсичністю.

Дослідження GOG-240, в якому вивчали додавання бевацизумабу до хіміотерапії, дало змогу зробити два основні висновки:

1. додавання бевацизумабу значно подовжує загальну виживаність (16,8 проти 13,3 місяця; відносний ризик 0,765; 95% довірчий інтервал 0,62-0,95;  $p=0,0068$ );
2. неплатиновий дублет не перевершує цисплатин-паклітаксел навіть у популяції пацієнток, які раніше лікувалися цисплатином [6].

Систематичний огляд та метааналіз 2017 р., що об'єднав дані 19 досліджень системної терапії пацієнтів із рецидивуючим, персистуючим або мРШМ, виявив тенденцію до покращання загальної виживаності при додаванні бевацизумабу до цисплатину/паклітакселу або топотекану/паклітакселу порівняно з усіма іншими схемами хіміотерапії без бевацизумабу. Обидві схеми, що містять бевацизумаб, включені до категорії бажаних варіантів лікування персистуючого, рецидивуючого або мРШМ.

Наприкінці доповіді лектор розглянув також тему метастатичного раку нирки. Він нагадав, що переважним гістологічним типом раку нирки є світлоклітинна карцинома. Основу терапії цього захворювання становлять таблетовані антиангіогенні препарати; хіміотерапія наразі не застосовується: цей вид раку погано реагує на неї. До появи таргетних препаратів стандартом лікування цих пацієнтів було хірургічне втручання із терапією інтерфероном, при цьому середня виживаність становила біля семи місяців. Впровадження таргетних методів лікування покращило виживаність до понад двох років. Дослідження AVOREN показало, що додавання бевацизумабу до інтерферону покращує безрецидивну виживаність, але не загальну виживаність [7].

## Сучасні гайдлайни лікування мКРР



Продовжила роботу сателітного симпозиуму **О. Кузнєцова**, доповідь якої містила дані сучасних гайдлайнів щодо лікування мКРР. Вона зауважила, що першим показанням до застосування бевацизумабу був саме КРР. Як засвідчує практичний досвід, схема бевацизумаб + хіміотерапія дає змогу очікувати справді гарних результатів у лікуванні мКРР.

КРР – третій за поширеністю рак у світі. Захворювання частіше вражає чоловіків молодого віку (до 50 років). КРР посідає друге місце в загальній кількості смертей, пов'язаних із раком.

Найбільш поширеним гістологічним типом КРР є аденокарцинома, що становить понад 90% випадків КРР. Більше половини всіх випадків і смертей пов'язано із факторами ризику, на які можна впливати, такими як тютюнопаління, нездорове харчування, надмірне споживання алкоголю, недостатня фізична активність і надмірна маса тіла. Останніми роками частіше вперше діагностують більш запущені стадії захворювання; частка раку із поширенням на віддалені органи/лімфатичні вузли зросла із 52% у 2000 р. до 60% у 2019 р. На ризик розвитку раку товстого кишечника рівною мірою впливають ожиріння та відсутність фізичної активності, збільшуючи ризик розвитку захворювання майже удвічі.

Коли говорять про бевацизумаб, слід зазначити, що на сьогодні немає предикторів ефективності антиангіогенної терапії. Тобто майже кожному пацієнтові із мКРР можна призначити бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією і в 1-й, і в 2-й лінії, і далі.

**О. Кузнєцова** навела клінічний приклад з особистої практики, датований ще 2007 р., – перший власний досвід успішного лікування пацієнта із мКРР із застосуванням бевацизумабу. Пацієнт із раком нижньо-ампулярного відділу прямої кишки (за даними біопсії – аденокарцинома

товстого кишечника) і супутніми захворюваннями з боку серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність 1-2А, гіпертонічна хвороба 3-го ст., гіпертензивне серце) отримав променеви терапію на первинну пухлину та лімфовузлу, після чого був прооперований (екстирпація прямої кишки). Під час операції виявлено множинні метастази в печінці, що підтверджено на комп'ютерній томографії органів черевної порожнини. Проведено шість курсів поліхіміотерапії (FOLFOX-4) + бевацизумаб 5 мг/кг, після чого – таргетна монотерапія бевацизумабом упродовж 24-х місяців. В результаті досягнуто стабілізації пухлинного процесу протягом трьох років, повної регресії метастатичних вогнищ. Згодом відбулось прогресування метастазів у печінці, поява нових вогнищ у легнях. Проведено повторні курси поліхіміотерапії із додаванням бевацизумабу. Загалом завдяки зазначеному лікуванню загальна виживаність пацієнта зі збереженням активного способу життя становила сім років.

Стосовно 1-ї лінії терапії мКРР: у метааналізі дев'яти досліджень із залученням 3 914 пацієнтів доведено, що бевацизумаб ефективний у поєднанні з різними режимами хіміотерапії: покращується виживаність без рецидивування, як первинна кінцева точка (на 31%), а також загальна виживаність (приблизно на 13%) та частота відповіді (на 11%) [8].

Режими з болісним введенням фторпіримідину, а також режими з капецитабіном показали кращі результати виживаності порівняно з режимами з інфузійним введенням фторпіримідину. Режими, що містять іринотекан, або монотерапія фторпіримідином показали кращі результати ефективності порівняно з іншими (наприклад, із платиною). Отже, пацієнти, які не є кандидатами на хіміотерапію оксаліплатином чи іринотеканом, можуть отримати користь від терапії фторпіримідином + бевацизумабом.

Дози бевацизумабу можуть бути різними не лише при лікуванні різних локалізацій пухлин (від 5 до 15 мг/кг). Доза залежить і від режиму введення хіміотерапії (5 мг/кг кожні два тижні – в режимах із 5-FU та 7,5 мг/кг кожні три тижні – в режимах із капецитабіном).

Що стосується додавання бевацизумабу в неoad'ювантному режимі – його можна додавати до операції для того, щоб збільшити резектабельність метастазів в печінці. Проведення близько чотирьох курсів хіміотерапії із бевацизумабом у 22,3% випадків сприяє R0-резекції метастазів печінки. Водночас треба пам'ятати, що бевацизумаб можна призначити не раніше ніж за чотири тижні до операції і через чотири тижні після операції.

Пацієнти мають розуміти, що лікування мКРР – це дуже довгий і виснажливий процес. Можна зупинитися на якомусь етапі, але тоді захворювання буде прогресувати. У разі прогресування хвороби продовження терапії бевацизумабом із заміною хіміотерапії зберігає користь.

Бевацизумаб ефективний навіть у пацієнтів, які не отримували його в 1-й лінії лікування, а отримували тільки хіміотерапію. Його можна приєднати до хіміотерапії на будь-якому етапі лікування, але краще – із самого початку.

Вік пацієнта не має бути приводом для відмови в лікуванні. Безумовно, пацієнти похилого віку потребують досвіду ведення, менш агресивних протоколів лікування, корекції дози, можливо, збільшення інтервалів між курсами хіміотерапії. Як варіант лікування таких хворих – призначення бевацизумабу із капецитабіном або бевацизумабу із трифлуридином/типірацилом. Такий режим лікування дає змогу збільшити виживаність без прогресування. Отже, бевацизумаб із капецитабіном являє собою вигідну альтернативу більш інтенсивним режимам терапії для пацієнтів похилого віку.

## Антиангіогенна терапія при нерезектабельно розповсюдженному метастатичному чи рецидивуючому недрібноклітинному раку легень

Друга доповідь **Я. Шпарика**, презентована у межах сателітного симпозиуму, була присвячена темі антиангіогенної терапії при нерезектабельно розповсюдженному

метастатичному чи рецидивуючому недрібноклітинному раку легень (РЛ).

РЛ – основна причина смерті від онкологічних захворювань в усьому світі та Україні. Протягом року з моменту встановлення діагнозу від РЛ помирає більшість пацієнтів – біля 60%. Це один із найнесприятливіших показників річної летальності.

Всесвітня організація охорони здоров'я поділяє РЛ на два великі класи: недрібноклітинний та дрібноклітинний. Недрібноклітинний РЛ (аденокарцинома, плоскоклітинний рак, великоклітинна карцинома) становить понад 80% всіх випадків РЛ і включає два основні типи: неплазмоклітинний (зокрема аденокарциному, великоклітинну карциному та ін.) і плоскоклітинний (епідермоїдний) рак.

Більшість випадків РЛ діагностують на стадії віддалених метастазів. Багато інших пацієнтів із більш ранньою діагностикою на стадії місцево поширеного раку рецидивують із переходом в метастатичну стадію після 1-ї лінії терапії.

Цілі лікування метастатичного недрібноклітинного РЛ полягають у покращенні або підтримці якості життя та подовженні загальної виживаності.

Варіантами системної терапії є хіміотерапія, таргетна терапія та імунотерапія. Якщо у 1970-1980-х рр. застосовували хіміотерапію на основі платини, незалежно від гістології пухлини, то в 1990-2000-х рр. її вже диференціювали залежно від гістологічної картини (для аденокарциноми, наприклад, застосовували платину + пеметрексед). Із початку 2000-х рр. застосовують комбінацію хіміотерапії із таргетною і/або імунотерапією.

Хіміотерапія залишається варіантом 1-ї лінії для пацієнтів, які не можуть отримувати таргетні препарати або імунотерапію, наприклад, через наявні аутоімунні захворювання. До появи таргетної терапії поширеного недрібноклітинного РЛ середня тривалість життя пацієнтів становила лише 7-8 місяців, попри агресивну платинову хіміотерапію. Бевацизумаб був одним із перших варіантів таргетної терапії недрібноклітинного РЛ і першим препаратом, який допоміг пацієнтам прожити довше одного року при додаванні до хіміотерапії. Показання в 1-й лінії терапії поширеного недрібноклітинного РЛ ґрунтуються на результатах опорного дослідження E4599, яке продемонструвало зниження ризику смерті на 21% при додаванні бевацизумабу до карбоплатину/паклітакселу. Медіана загальної виживаності також зросла – з 10,3 до 12,3 місяця.

Пацієнтам із пухлинами з мутацією EGFR показана монотерапія інгібітором тирозинкінази; однак, хоча наразі доступні вже три покоління препаратів цього класу, зрештою резистентність розвивається практично в усіх пацієнтів. Результати дослідження JO25567 показали, що додавання бевацизумабу до ерлотинібу знижує ризик прогресування захворювання на 46%. На основі цих даних було схвалено комбіновану терапію бевацизумабом та ерлотинібом.

Обґрунтованою є комбінована терапія атезоліумабом, бевацизумабом із хіміотерапією. Так, бевацизумаб, інгібуючи VEGF-опосередковану супресію дозрівання дендритних клітин, сприяє ефективному праймінгу та активації Т-клітин (розпізнавання). Він нормалізує васкуляризацію пухлини, внаслідок чого посилюється її інфільтрація Т-клітинами (рекрутинг). Зменшуючи активність клітин-супресорів, похідних від мієлоїду та Treg-клітин, він сприяє перепрограмуванню мікросередовища пухлини (репрограмування). З іншого боку, здатність атезоліумабу відновлювати протипухлинний імунітет завдяки зниженню ракових клітин, опосередкованого активованими Т-клітинами, додатково посилюється опосередкованим VEGF імунотерапевтичним ефектом бевацизумабу (відновлення).

**Отже, вплинути на онкологічну захворюваність як таку може бути складно, проте дуже важливим є її раннє виявлення. Щодо лікування – справді, не всі пацієнти мають змогу купити оригінальний препарат, але, безумовно, всі вони заслуговують на якісну, ефективну терапію. Наявність на ринку біосимілярів дає можливість пацієнтам отримувати необхідне лікування і подовжувати їхню загальну виживаність.**

Список літератури є в редакції.

Підготувала **Віталіна Хмельницька**

Стаття підготовлена за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіс» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить відомості про лікарський засіб (інформацію про який також див. у супутньому інфоблоці).  
VER-18-11-2024-ONCO-7.4

**Олексій Олексійович Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету;  
**Валерій Олексійович Зуб**, д. мед. н., доцент кафедри фізичної реабілітації Національного університету «Чернігівська політехніка», народний депутат України IX скликання, голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету ВРУ з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, голова Національної асоціації онкологів України

# Державна програма боротьби із впливом хімічних токсинів і канцерогенів на здоров'я людини під час війни в Україні

У 2023 р. на 5-й сесії Міжнародної конференції ICCM5 (International Conference on Chemicals Management) була ухвалена Глобальна рамкова програма «За планету, вільну від шкоди, заподіяної хімічними речовинами та відходами», метою якої є захист довкілля та здоров'я людини від впливу хімічних токсинів. Ця програма з'явилася як відповідь на глобальну проблему планетарного масштабу, що постала перед сучасною людською цивілізацією.

У 2017 р. світова хімічна промисловість оцінювалася на 5 трильйонів доларів США, однак очікується, що до 2030 р. ця цифра подвоїться.

Понад 100 мільйонів штучних хімічних сполук використовуються сьогодні у сільському господарстві, житловому будівництві, виробництві продуктів харчування та одягу. Їхня роль у життєзабезпеченні людей дуже велика. Але деякі речовини, що виробляються хімічною промисловістю, шкідливі або небезпечні. Їх продовжують викидати в навколишній простір у великих кількостях, і сьогодні ці хімічні речовини можна знайти у всіх екосистемах планети. Багато з них, таких як стійкі органічні забруднювачі та важкі метали, переносяться на великі відстані повітрям і ґрунтовими водами. Їхній вплив загрожує здоров'ю людини та планеті забрудненням довкілля, зміною клімату, втратою біорізноманіття.

Штучні хімічні речовини, яких немає у природі, присутні у всіх побутових товарах, продуктах харчування та воді. Організм кожної сучасної людини містить безліч хімічних забруднювачів, які повільно впливають на її здоров'я. Майбутня мати передає третину шкідливих хімічних речовин дитині. Деякі органічні забруднювачі можуть зберігатися у тілі людини понад 50 років.



Земля насичена шкідливими речовинами

У сучасному світі забруднення довкілля і екосистем хімічними речовинами щорічно призводить до мільйонів смертей, захворювань та випадків інвалідизації.

На жаль, міжнародне співтовариство не виконало свого завдання щодо виробництва та використання хімічних



Звалище використаних боєприпасів

речовин таким чином, щоб до 2020 р. звести до мінімуму їхній вплив на здоров'я людини та навколишнє середовище. Ба більше, під час сучасних воєн і техногенних катастроф масштаби хімічного забруднення довкілля стали особливо великими, що насамперед відчувають на собі країни з обмеженим економічним потенціалом.

Сьогодні від наслідків екологічної кризи, яку спричинила війна, великою мірою страждають люди, які живуть на сході України.

Під час бойових дій у навколишнє середовище (ґрунт, воду та повітря) потрапляють різні токсичні хімічні речовини з потенційним канцерогенним ефектом. Основними їхніми джерелами є зруйнована інфраструктура, використання боєприпасів та ракет, пожежі та техногенні аварії.

Перхлорат, який використовується у складі ракетного палива, під час вибухів потрапляє в землю та ґрунтові води. Він є токсичним для щитоподібної залози і при тривалому впливі може збільшити ризик інших видів раку.

Діоксиди утворюються під час спалювання хімічних речовин, пластмас та палива. Це сильні канцерогени, які можуть накопичуватися в ґрунтах та водоймах, а потім потрапляти у харчовий ланцюжок.

Канцерогенний бензол (компонент палива та промислових розчинників)

забруднює повітря та ґрунтові води під час пожеж та руйнування нафтохімічної інфраструктури. Поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ) утворюються при спалюванні палива, пластмас та інших матеріалів, особливо під час пожеж та вибухів. Багато з цих канцерогенних сполук можуть тривалий час

зберігатися у навколишньому середовищі.

Важкі метали (свинець, ртуть, кадмій, нікель) можуть виділятися при руйнуванні військової техніки, будівель, інфраструктури та промислового обладнання. Наприклад, багато свинцю є у старих трубах та боєприпасах. Всі ці метали із канцерогенними властивостями накопичуються у ґрунтах та водоймах, викликаючи тривале забруднення екосистем та завдаючи шкоди здоров'ю людини.

Під час руйнування старих будівель волокна азбесту, які при вдиханні можуть викликати рак легень та мезотеліому, забруднюють ґрунт, потрапляють у повітря та розносяться на великі відстані.

Попадання аміаку та інших токсичних газів у повітря можливе при пошкодженні хімічних заводів та сховищ. Фосфор і фосфорні сполуки, які використовують у деяких типах озброєнь, накопичуються у ґрунті та воді і мають токсичний та канцерогенний вплив на людей.

Токсичні речовини, такі як перхлорат, діоксини, бензол, ПАВ, важкі метали, можуть тривалий час впливати на населення та довкілля. Наслідки такого впливу будуть відчуватися тривалий час після війни.

Для захисту населення та майбутніх поколінь в Україні потрібні активні



О.О. Ковальов



В.О. Зуб

зусилля у вигляді моніторингу, очищення та реабілітації забруднених територій.

Для боротьби із забрудненням ґрунтових вод перхлоратом та іншими бойовими хімічними речовинами необхідно розробити державну програму, що включає кілька основних напрямків. Програма має базуватися на екологічному моніторингу, відновлювальних заходах та запобіганні подальшому забрудненню.

Насамперед необхідно продовжити розробку та вдосконалення національної системи моніторингу забруднення ґрунтових вод, використовуючи мережу відповідних токсикологічних станцій у стратегічно важливих та постраждалих районах. Потрібно використовувати системи моніторингу в режимі реального часу, цифрову хімію та інструменти штучного інтелекту, щоб підвищити ефективність, точність та всебічність зусиль з охорони довкілля. Для цього слід залучати наукові установи, які проводимуть регулярний відбір проб води та аналіз вмісту в ній перхлорату та інших хімічних і біологічних токсинів.

Слід визначити та зафіксувати найбільш вразливі та постраждалі зони, використовуючи дані наземних аналізів. Зони навколо військових об'єктів, складів із ракетами та районів бойових дій мають бути пріоритетними для моніторингу.

Важливо підтримувати спеціальні біоочисні станції для обробки заражених ґрунтових вод, забезпечити технології фільтрації та адсорбції (установка фільтраційних систем на основі активованого вугілля, іонообмінних смол або спеціальних фільтруючих мембран для очищення води).

Методи очищення можуть включати елементи біоремедіації (застосування бактерій та мікроорганізмів, здатних розкласти перхлорат до безпечних речовин, таких як хлорид), використання

Продовження на стор. 6.

**Олексій Олексійович Ковальов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; **Валерій Олексійович Зуб**, д. мед. н., доцент кафедри фізичної реабілітації Національного університету «Чернігівська політехніка», народний депутат України IX скликання, голова підкомітету з питань профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями Комітету ВРУ з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, голова Національної асоціації онкологів України

## Державна програма боротьби із впливом хімічних токсинів і канцерогенів на здоров'я людини під час війни в Україні

Продовження. Початок на стор. 5.

хімічних відновників, таких як залізо та сульфід, для нейтралізації перхлорату у воді.

Важливим елементом програми має бути правильне управління відходами та запобігання подальшому забрудненню включно із розробкою стандартів безпечної утилізації залишків ракет та боеприпасів для мінімізації можливості подальшого забруднення.

Після закінчення війни в постраждалих районах слід вжити заходи щодо відновлення балансу екологічних систем, що включають очищення ґрунтів, висаджування рослинності та відновлення водних джерел, щоб знизити ймовірність накопичення токсинів у навколишньому середовищі.

Важливим є створення нормативно-правової бази, запровадження законодавчих норм та стандартів щодо вмісту перхлорату та інших хімічних токсинів у ґрунтових водах та ґрунтах. Необхідно розробити механізми контролю над виконанням цих стандартів на місцевому та національному рівнях.

Вкрай потрібними є освітні та інформаційні кампанії. Тренінги для фахівців та навчання екологів найновішим методам моніторингу та очищення, а також

просвітництво громадськості щодо ризиків забруднення довкілля хімічними токсинами, способів захисту та участі у контролі за якістю води мають бути частиною державної програми.

Україна потребує створення добре оснащених токсикологічних центрів для профілактики хронічного хімічного отруєння населення. У країні мають бути розроблені та реалізовані програми навчання, підготовки та підвищення обізнаності людей з питань клінічної токсикології та хімічної безпеки.

У розробці проектів з реабілітації забруднених територій після війни важлива участь міжнародних експертів та міжнародних організацій.

Незважаючи на те що руйнація екосистем на сході України вже має глобальний характер і може вплинути на екологічні системи інших країн, ця проблема ще не привернула уваги наукової світової громадськості. Сьогодні не існує жодного спільного з Україною міжнародного проекту із проведення біомоніторингу і реабілітації довкілля східних регіонів країни, екосистемами яких найбільше руйнуються від війни.

В декларації Глобальної рамкової програми йдеться: «Ми пропонуємо

структурам Організації Об'єднаних Націй та іншим компетентним міжнародним організаціям включно із Всесвітньою організацією охорони здоров'я посилити свою роль у збиранні достовірних даних, що стосуються хімічних речовин та відходів в інших країнах. Ми також пропонуємо керівним органам цих організацій сприяти вжиттю відповідних заходів щодо здійснення співробітництва та включати цілі Декларації у свої програми та бюджети».

Урядові та громадські організації України спільно з науковими колективами країни і міжнародними інститутами вже сьогодні мають почати діяти у цьому напрямку.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет почав дослідження з первинної профілактики і скринінгу раку у населення під час війни, а також ініціює фундаментальні, трансляційні і практичні наукові дослідження щодо впливу канцерогенів воєнного часу на здоров'я населення України.

Українська державна програма боротьби із забрудненням ґрунтових вод хімічними токсинами має бути реалізована згідно з принципами декларації



Забір проб ґрунту для аналізу

Глобальної рамкової програми «За планету, вільну від шкоди, заподіяної хімічними речовинами та відходами» і включати комплексний підхід, що ґрунтується на моніторингу, сучасних технологіях очищення, законодавчих ініціативах та міжнародній підтримці.

## Анкета читача



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.....

## Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

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?

Анкету також можна заповнити тут:



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-клінічного відділу торакоабдомінальної онкології клініки онкохірургії 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 та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
- 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 реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєнікова**, 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.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., ДНП «Національний інститут раку»

**Засновник – Ігор Іванченко**  
Медична газета «Здоров'я України»  
Тематичний номер «Онкологія,  
гематологія, хіміотерапія»

Видавець – ТОВ «Рекламна агенція  
«Медичні видання»  
Ідентифікатор медіа R30-03347  
Передплатний індекс: 37634  
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Поштова адреса:  
Офіс 23 в, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.  
E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)  
Тел.: +380 (95) 117-34-36

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

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ ІНК»  
Офіс 1, вул. Зодчих, 50 А, м. Київ, 03162.  
Підписано до друку грудень 2024 р.  
Замовлення № 0009.  
Загальний наклад **10 200** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» публікуються на правах реклами. Позначка «реклама» використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також рекламу лікарських засобів, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів відповідно до частини 4 статті 26 Закону України «Про лікарські засоби» та з урахуванням положень статті 21 Закону України «Про рекламу».

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів, та призначені для медичних установ і лікарів. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

## З М І С Т

### ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

#### Персоналізована терапія

**хронічної лімфоцитарної лейкемії:  
від генетичного тестування  
до таргетного лікування**

І.А. Крячок, С.В. Клименко, І.Б. Титоренко та ін. .... 8-9

#### Лікування рецидивної

**та рефрактерної множинної мієломи  
в рекомендаціях та українських реаліях**

Л.М. Лукавецький ..... 21

### ОНКОЛОГІЯ

#### Вимір якості життя хворих на шпальтах видань

**експериментальної і клінічної онкології:  
виклики та можливості**

Я.В. Шпарик, О.В. Кузнєцова ..... 3-4

#### Гострий лімфобластний лейкоз у дітей

**(лікування в першому гострому періоді)**

**Стандарт медичної допомоги** ..... 22-26

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

#### VI Українська фахова школа

**з гінекологічної та репродуктивної ендокринології**

**Національна сесія**

**Асоціації гінекологів-ендокринологів України (USGE)**

Т.Ф. Татарчук, Н.А. Володько, М.Ф.Анікусько та ін. .... 13-15

#### Функціональна залізодефіцитна анемія

**у хворих на рак** ..... 17

#### Сучасні підходи

**до ідентифікації та менеджменту  
генетичного ризику раку яєчників**

**Огляд гайдлайну NICE 2024** ..... 18-19

### ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

#### Державна програма боротьби

**із впливом хімічних токсинів і канцерогенів  
на здоров'я людини під час війни в Україні**

О.О. Ковальов, В.О. Зуб ..... 5-6

#### Українські лікарі

**можуть безоплатно консультуватися**

**з колегами з усього світу**

**завдяки застосунку HealUA** ..... 10

#### «Жінки в медицині»: від гендерного паритету

**до трансформації охорони здоров'я**

Н. Мельничук, І. Гуйванюк, Е. Курілець та ін. .... 12

#### November:

**факти про рак передміхурової залози** ..... 27

# Персоналізована терапія хронічної лімфоцитарної лейкемії: від генетичного тестування до таргетного лікування

За матеріалами конференції

Сучасна онкогематологія стоїть на порозі значних змін у підходах до діагностики та лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ). В Україні щорічно діагностується близько 600 нових випадків захворювання, а загальна кількість пацієнтів на обліку становить приблизно 9000 осіб. Ці показники підкреслюють масштаб проблеми та необхідність впровадження сучасних методів її подолання. В межах науково-практичної конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» провідні онкогематологи обговорили актуальні питання галузі, зокрема технології секвенування наступного покоління (NGS) та застосування таргетної терапії інгібіторами тирозинкінази Брутона (ВТКі).



Сесію з питань інноваційних підходів до менеджменту пацієнтів із ХЛЛ у 2024 р. відкрила провідний експерт у галузі онкогематології доктор медичних наук, професор, завідувачка клініки онкогематології та клінічної онкології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Ірина Анатоліївна Крячок.

Аналіз світового досвіду демонструє, що відсутність комплексної генетичної діагностики суттєво обмежує можливості ефективного лікування пацієнтів із ХЛЛ. Показовим є масштабне Real World дослідження, де на когорті з 1500 пацієнтів виявлено, що майже 60% хворих не отримували необхідного генетичного тестування. За допомогою методу флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) можна виявити ключові хромосомні аберації, зокрема делецію 17-ї хромосоми, яка є визначальною для вибору терапії. Проте дослідження показало, що навіть це базове тестування часто не проводилось, що призводило до призначення неоптимальної терапії, зокрема застосування хіміоімунотерапії (ХІТ) у третини пацієнтів без урахування їхнього генетичного профілю. Особливо критичним є те, що у 80% випадків не проводилось тестування на мутацію *P53*, а визначення делеції 17-ї хромосоми [*del(17p)*], яка є абсолютним протипоказанням до хіміотерапії (ХТ) через її неефективність, часто ігнорувалось.

Згідно з останніми рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN), комплексне генетичне тестування має включати не лише визначення *del(17p)* та мутації *TP53*, які поєднуються лише у 40% випадків, але й аналіз інших значущих маркерів. Зокрема, делеція 11-ї хромосоми є несприятливим прогностичним маркером, делеція 13-ї хромосоми – прогностично сприятливим показником, а трисомія 12-ї хромосоми характеризує пацієнтів стандартного ризику. Водночас складний каріотип, що поєднує декілька аномалій, асоціюється з несприятливим прогнозом.

У 2024 р. в Україні розпочався новий етап у діагностиці ХЛЛ – впровадження технології NGS із використанням мультигенної панелі. Проект реалізується за ініціативи компанії AstraZeneca у співпраці з Асоціацією онкогематологів України та за технічної підтримки розробника панелі тестування SOPHiA GENETICS і лабораторії CSD. Це відкриває нові можливості для персоналізації лікування. Особливо важливо, що програма передбачає безкоштовне тестування для пацієнтів протягом двох років.

Впровадження мультигенної NGS-панелі, яка включає 23 гени, дає змогу здійснити комплексний аналіз генетичних маркерів відповідно до останніх рекомендацій NCCN. Ця технологія має суттєві переваги порівняно з традиційними методами діагностики. Завдяки використанню FISH або ПЛР виявляють лише частину генетичних аномалій приблизно у 17-25% пацієнтів, тоді як NGS-панель дає змогу ідентифікувати значно більше пацієнтів, що мають генетичні зміни, демонструючи водночас 100% конкордантність із традиційними методами.

Важливо зазначити, що близько 80% пацієнтів мають несприятливі мутації, які обмежують можливості застосування стандартної ХІТ. У цьому контексті особливого значення набуває таргетна терапія, зокрема застосування ВТКі, які здатні нівелювати негативний вплив несприятливих генетичних маркерів. Показовим є досвід застосування акалабрутинібу, який демонструє високу ефективність і у первинних пацієнтів, і при рецидивах захворювання. Важливо, що препарат зберігає свою ефективність навіть у пацієнтів з *del(17p)*, *TP53* та немутованим статусом важких ланцюгів імуноглобулінів (*IGHV*), нівелюючи їхнє негативне прогностичне значення. Це підтверджується

подібними кривими виживаності у пацієнтів із наявністю та відсутністю цих генетичних аномалій.

Отже, впровадження NGS-діагностики ХЛЛ в Україні є значним кроком у розвитку персоналізованої медицини. Це дасть змогу гармонізувати клінічну практику з міжнародними стандартами та забезпечити пацієнтів оптимальним лікуванням на основі їхнього індивідуального генетичного профілю. Для лікарів-практиків важливо розуміти, що генетичне тестування стає не просто додатковим діагностичним інструментом, а необхідною умовою для призначення адекватної терапії.



У своїй доповіді Сергій Вікторович Клименко, доктор медичних наук, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), акцентував увагу на кількох ключових аспектах молекулярної діагностики ХЛЛ.

До останнього часу найбільш розповсюдженим методом для генетичної діагностики при ХЛЛ залишалася FISH. Проте впровадження NGS суттєво розширює діагностичні можливості. Попри гарну роздільну здатність FISH є доволі обмеженим інструментом, який дає змогу візуалізувати лише великі хромосомні зміни навіть при використанні спектрального каріотипу. При ХЛЛ забарвлення всіх хромосом не є доречним, оскільки пошук фокусується на конкретних ділянках. Тому стандартна FISH залишається адекватним методом, хоча і має певні обмеження через суб'єктивність інтерпретації та необхідність спеціальних навичок мікроскопії. Діагностика методом NGS дає змогу з дуже високою точністю виявити генетичні аномалії на рівні окремих генів. Наразі відома велика кількість мутацій, що змінюють перебіг та впливають на успіх лікування ХЛЛ.

Особливу увагу слід приділити гену *TP53*, порушення функції якого має критичне значення для прогнозу захворювання. Найгірший варіант спостерігається при делеції однієї копії гена та втраті функціональності іншої копії. *TP53* має подвійне значення: забезпечує апоптоз клітин із незворотними пошкодженнями ДНК та надає можливість репарації при менш критичних пошкодженнях. Клінічне значення порушень *TP53* полягає в надзвичайно низькій ефективності ХІТ. Сучасні клінічні рекомендації NCCN детально описують вплив аномалій *TP53* не лише на ефективність ХІТ, але й на результати лікування малими молекулами.

Важливим прогностичним фактором є також делеція довгого плеча хромосоми 11 [*del(11q)*], що включає гени *ATM* та *BIRC3*. Ці гени беруть участь у розпізнаванні пошкоджень ДНК та активації *TP53*-залежних механізмів. Наявність *del(11q)* асоціюється з гіршими результатами ХІТ, проте використання малих молекул, зокрема акалабрутинібу, дає змогу подолати цей негативний прогностичний вплив. Згідно з результатами клінічного дослідження ELEVATE, акалабрутиніб демонструє однакову ефективність незалежно від наявності *del(11q)*, що підтверджує важливість генетичного профілювання і за допомогою FISH, і NGS.

*IGHV* є поширеною несприятливою характеристикою при ХЛЛ. Відсутність мутації *IGHV* свідчить про походження пухлини з незрілих клітин із високим проліферативним потенціалом. Згідно з останніми рекомендаціями NCCN, немутований статус *IGHV* асоціюється з коротшим часом до початку лікування і меншою тривалістю ремісії при застосуванні ХІТ та схем із фіксованою тривалістю

на основі венетоклаксу. Проте при використанні ковалентних ВТКі статус *IGHV* не впливає на загальну виживаність (ЗВ) та виживаність без прогресування (ВБП). Акалабрутиніб добре долає проблеми, пов'язані з немутованим статусом *IGHV*, демонструючи високу ефективність при тривалому застосуванні.

Отже, персоналізація терапії ХЛЛ потребує комплексного генетичного профілювання з використанням сучасних методів діагностики. Стратифікація за аномаліями генів, що регулюють апоптоз та проліферацію, є необхідним складником діагностичного процесу. Провідні міжнародні клінічні рекомендації включають розширене генетичне тестування як обов'язковий компонент обстеження, оскільки виявлені аномалії суттєво впливають на вибір оптимальної терапевтичної стратегії. Особливо це стосується випадків із несприятливими генетичними маркерами, де може бути недостатньою терапія з фіксованою тривалістю. Водночас наявність ефективних таргетних препаратів, таких як ВТКі, зокрема акалабрутиніб, дає змогу ефективно долати несприятливий прогностичний вплив деяких генетичних аномалій.

## Панельна дискусія

Під час панельної дискусії, модерованої професором І.А. Крячок та професором С.В. Клименком, обговорювалися питання впровадження розширеного генетичного профілювання у діагностиці та лікуванні ХЛЛ в Україні. Спікери представили оновлені рекомендації NCCN, де йдеться про необхідність більш глибокого генетичного профілювання порівняно із попередніми стандартами.

В межах інтерактивної частини дискусії було проведено електронне опитування учасників щодо оптимального обсягу генетичного тестування для раціонального вибору терапії ХЛЛ. Показово, що 90% аудиторії підтримали необхідність детального генетичного профілювання з використанням мультигенної панелі NGS, що свідчить про готовність української гематологічної спільноти до впровадження сучасних діагностичних підходів.

Друге питання стосувалося впливу немутованого статусу *IGHV* на вибір схеми лікування. Більшість учасників висловилися за доцільність застосування ВТКі, зокрема акалабрутинібу, у будь-якій лінії терапії при виявленні немутованого *IGHV*. Меншість (16%) вважала за доцільне призначення цих препаратів лише за наявності комбінації *del(17p)* та немутованого статусу *IGHV*. Професор Клименко підкреслив, що у такому сценарії використання ВТКі, наприклад, акалабрутинібу, буде найкращим вибором, особливо враховуючи ефективність цієї групи препаратів у пацієнтів з *del(17p)* та немутованим статусом *IGHV*.



Ірина Борисівна Титоренко, кандидат медичних наук, завідувачка науково-дослідного відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), відкрила окрему частину симпозиуму. У своїй доповіді вона змістила акцент на критичну важливість комплексного підходу до моніторингу кардіоваскулярних ускладнень при терапії ХЛЛ. Особливу увагу було приділено тому факту, що

пацієнти із ХЛЛ потребують не лише ефективного протиракового лікування, але й ретельного спостереження за станом серцево-судинної системи. Впровадження таргетної терапії в лікування ХЛЛ ознаменувало революційний прорив у гематоонкології, суттєво покращивши показники загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів. Доповідачка підкреслила, що сучасні методи терапії хоча й демонструють високу ефективність, потребують постійного моніторингу та своєчасної корекції побічних ефектів.

Для таргетних препаратів групи ВТКі також важливий моніторинг побічних ефектів, насамперед з боку серцево-судинної системи.

Аналіз клінічної практики показує, що середній вік встановлення діагнозу ХЛЛ становить 72 роки, при цьому



близько 90% пацієнтів старші 55 років. На момент діагностики типовий пацієнт має підвищення рівня лейкоцитів до 100 тисяч за рахунок лімфоцитів, нейтропенію 2-3-го ступеня, можливе зниження гемоглобіну та тромбоцитів, лімфаденопатію та спленомегалію. Діагноз підтверджується проточною цитометрією з обов'язковим визначенням *del(17p)*, *TP53* мутації та статусу *IGHV*.

Особливої уваги заслуговує той факт, що 82% пацієнтів мають щонайменше одне супутнє захворювання на момент встановлення діагнозу ХЛЛ. Масштабне клінічне дослідження, що включало понад тисячу пацієнтів, виявило переважання ревматологічної патології, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань.

Сучасна кардіоонкологія визначає чіткий взаємозв'язок між факторами ризику серцево-судинних захворювань та розвитком пухлинного процесу. Нові дослідження навіть демонструють потенційний вплив ішемічної хвороби серця на виникнення онкологічних захворювань. У пацієнтів, які розпочинають терапію ХЛЛ, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та гіпертензія трапляються приблизно у 30% випадків.

Кардіоваскулярна токсичність при лікуванні ХЛЛ може проявлятися у вигляді прямої токсичності (міокардит), кардіоміопатії із серцевою недостатністю, васкулярної токсичності (інсульти, транзиторні ішемічні атаки, інфаркт міокарда), гострих та хронічних коронарних синдромів, периферичної васкулярної хвороби, тромбозів, артеріальної гіпертензії та порушень серцевого ритму.

Європейське товариство кардіологів (ESC) розробило рекомендації щодо оцінки факторів ризику та профілактики серцево-судинних ускладнень при протипухлинній терапії. Базова оцінка включає детальний анамнез онкологічного та кардіологічного захворювань, фізикальне обстеження, вимірювання життєвих показників та додаткові обстеження включно із NT-proBNP, електрокардіографією, визначенням рівня глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, ліпідного профілю та ехокардіографією.

Особливої уваги потребують пацієнти високого ризику: чоловіки старші 65 років з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, фібриляцією передсердь, серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та важкими клапанними вадами. Для таких пацієнтів обов'язковими є консультація кардіолога до початку лікування та спільне обговорення балансу ризику і користі від призначення протипухлинної терапії.

При застосуванні ВТКі необхідний регулярний моніторинг артеріального тиску під час кожного візиту, а також щотижневий домашній контроль протягом перших трьох місяців лікування. Порівняльні дослідження показали, що акалабрутиніб демонструє нижчий ризик розвитку фібриляції передсердь (9% проти 15%) та артеріальної гіпертензії (8% проти 22%) порівняно з ібрутинібом. Це пов'язано з тим, що акалабрутиніб, як ВТКі другого покоління, має вищу селективність та не впливає на нецільові кінази, які регулюють діяльність серцево-судинної системи.

Дослідження ELEVATE-TN продемонструвало, що застосування акалабрутинібу не підвищує частоту та вираженість несприятливих кардіологічних явищ порівняно з ХТ та монотерапією. При використанні акалабрутинібу спостерігається зниження ризику фібриляції передсердь на 63% та гіпертензії на 77% у пацієнтів, які отримують препарат у монорежимі. Особливо важливим є той факт, що акалабрутиніб демонструє на 37% нижчий ризик розвитку кровотеч будь-якого ступеня порівняно з ібрутинібом, що є суттєвою перевагою при довготривалому лікуванні.

При прямому порівнянні побічних ефектів ібрутинібу та акалабрутинібу у клінічному дослідженні ELEVATE-RR було виявлено, що рівень гіпертензії та фібриляції передсердь у пацієнтів, які отримували ібрутиніб або його комбінації, майже вдвічі вищий, ніж у пацієнтів, які отримували акалабрутиніб або комбінацію акалабрутинібу з обінутузумабом. Ця різниця пояснюється більш селективним механізмом дії акалабрутинібу, що забезпечує кращий профіль кардіоваскулярної безпеки при збереженні високої ефективності лікування.

Особливої уваги заслуговує менеджмент кровотеч при терапії ВТКі. Хоча більшість кровотеч є незначними (петехії, екхімози), в деяких пацієнтів можуть виникати серйозні кровотечі, що потребують гемотрансфузії або госпіталізації. При планових інвазивних втручаннях рекомендована відміна препарату за 3-7 днів до процедури, залежно від її об'єму.

Отже, ефективний кардіоваскулярний моніторинг є невід'ємним складником успішного лікування пацієнтів із ХЛЛ, які отримують терапію ВТКі. Мультидисциплінарний підхід із залученням кардіоонкологів, індивідуалізація терапії та регулярний моніторинг дають змогу оптимізувати результати лікування та забезпечити належну якість життя пацієнтів.



**Ольга Юрїївна Кучкова, кандидат медичних наук, заступниця генерального директора з медичної частини, завідувачка гематологічного відділення КНП «Обласний центр онкології» (м. Харків), у своїй доповіді представила клінічний випадок успішного застосування ВТКі у пацієнтки з ХЛЛ.**

Лікування пацієнтів із ХЛЛ на сучасному етапі становить значний клінічний інтерес, особливо враховуючи те, що більшість пацієнтів належать до старшої вікової групи та мають супутні захворювання. Здебільшого такі пацієнти мають певну історію свого захворювання та попереднє лікування, що ускладнює подальшу терапевтичну тактику. Тому актуальним є розгляд клінічного випадку 65-річної пацієнтки із тривалим анамнезом ХЛЛ, яка отримала декілька ліній попередньої терапії та мала значну коморбідність.

#### Клінічний випадок

Пацієнтка, 65 років, звернулася до гематологічного відділення КНП «Обласний центр онкології» у червні 2023 р. зі скаргами на загальну слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженні та погіршення загального самопочуття. З анамнезу відомо, що діагноз ХЛЛ було встановлено у 2009 р. За період захворювання пацієнтка отримала 16 курсів різних схем ХТ.

На момент звернення загальний стан пацієнтки був тяжким. Під час обстеження виявлено генералізовану лімфаденопатію, гепатоспленомегалію, що було підтверджено даними комп'ютерної томографії. У клінічному аналізі крові визначалась виражена анемія (гемоглобін 34 г/л), лейкоцитоз ( $120 \times 10^9/\text{л}$ ) та тромбоцитопенія ( $25 \times 10^9/\text{л}$ ). Діагностовано ХЛЛ стадії В (II). Із супутньої патології у пацієнтки наявні хронічний холецистопанкреатит, пневмофіброз та атеросклеротичний аортокардіосклероз, що суттєво ускладнювало вибір подальшої терапевтичної тактики.

Слід зазначити, що протягом попереднього лікування у пацієнтки спостерігались множинні епізоди двобічної пневмонії, які потребували тривалої перерви у проведенні ХТ, та виражені цитопенічні ускладнення. Під час молекулярно-генетичного дослідження мутація *TP53* не виявлена.

Враховуючи тяжкість стану пацієнтки, наявність множинної коморбідної патології та рефрактерність до попередніх ліній терапії, було ухвалено рішення про призначення таргетної терапії ВТКі – акалабрутинібом.

Лікування розпочато з корекції анемічного синдрому шляхом трансфузії еритроцитарної маси. Після стабілізації показників гемоглобіну пацієнтка розпочала прийом акалабрутинібу. За період спостереження, із червня 2023-го по січень 2024 р., фіксувалась позитивна динаміка: поступово підвищився рівень гемоглобіну, нормалізувались показники лейкоцитів та тромбоцитів. Важливо зазначити, що протягом всього періоду лікування пацієнтка не потребувала додаткових гемотрансфузій.

Особливу увагу привертає гарна переносимість препарату – не було зафіксовано серйозних побічних реакцій, які б потребували відміни або корекції дози лікарського засобу. За даними контрольних ультразвукових досліджень, спостерігалась позитивна динаміка щодо розмірів лімфатичних вузлів та селезінки. В січні 2024 р. пацієнтка переїхала за кордон, де продовжує розпочату терапію, перебуваючи під наглядом лікарів та підтримуючи зв'язок із центром.

Аналізуючи представлений клінічний випадок, необхідно зазначити, що у веденні пацієнтів із ХЛЛ ключовим є балансування між корекцією симптомів основного захворювання, його ускладнень і підтримкою якості життя. Грамотний менеджмент побічних реакцій безпосередньо впливає на прихильність до лікування та його ефективність, особливо за наявності множинних ліній попередньої терапії та коморбідної патології.

Значної уваги потребує корекція цитопеній. Згідно з рекомендаціями ESMO, для корекції імунних цитопеній застосовуються різні терапевтичні опції, від гормонотерапії до спленектомії та внутрішньовенного імуноглобуліну. Рефрактерність аутоімунних цитопеній до призначеної терапії є показанням до початку лікування саме ХЛЛ. Наявність тяжкої анемії та тромбоцитопенії у пацієнтки в цьому клінічному випадку є аргументом на користь вибору схеми із сприятливим профілем гематологічної токсичності.

За даними конгресу Європейської асоціації гематологів (ЕНА) 2024 р., результати трьох масштабних досліджень з акалабрутинібом продемонстрували чітку залежність

ефективності лікування від лінії призначення препарату. Пацієнти, які отримували ВТКі в першій лінії терапії, мали показник ЗВ 92% проти 85% у пацієнтів після однієї лінії попередньої терапії та 76% – при двох і більше лініях терапії. Щодо ВВП – 84% пацієнтів першої лінії не мали прогресії протягом 36 місяців спостереження, а 94% не потребували зміни терапії.

Ефективність препарату підтверджена і у пацієнтів з *del(17p)*, результати лікування в цій групі також залежали від кількості попередніх ліній терапії. Дослідження переконливо демонструють, що раннє призначення ВТКі значно покращує прогноз захворювання, забезпечуючи кращі показники ЗВ та тривалості відповіді на терапію.

Отже, сучасні міжнародні рекомендації обґрунтовано віддають перевагу застосуванню ВТКі, зокрема акалабрутинібу, як селективного блокатора, особливо в перших лініях терапії ХЛЛ. Це підтверджується не лише клінічними дослідженнями, а й реальною практикою включно із представленим клінічним випадком.

#### Панельна дискусія

Під час другої панельної дискусії за участю провідних експертів І.А. Крячок, І.Б. Титоренко та О.Ю. Кучкової розглядалися актуальні питання кардіологічного супроводу пацієнтів із ХЛЛ. За результатами інтерактивного опитування учасників конференції встановлено, що більшість медичних закладів мають штатного кардіолога для консультації гематологічних пацієнтів. Співкери наголосили на важливості кардіологічного супроводу, особливо під час застосування нових препаратів, які можуть мати не лише безпосередні, а й відстрочені кардіологічні ускладнення.

У контексті терапевтичних підходів обговорено тактику ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні терапії ібрутинібом. Більшість учасників (84%) підтримали стратегію заміни ібрутинібу на ВТКі другого покоління (акалабрутиніб) при недостатньому контролі артеріальної гіпертензії, що підтверджує сучасні тенденції в оптимізації терапії.



Особливий інтерес викликав клінічний випадок, представлений Ларисою Васильвною Михальською, завідувачкою Центру гематології, хімотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, щодо ведення пацієнта віком понад 90 років із кардіологічним анамнезом (стенування, аортокоронарне шунтування). На фоні комбінованої терапії акалабрутинібом та ривароксабаном у пацієнта розвинулась геморагічна висипка на шкірі рук, ніг і тулуба після чотирьох тижнів лікування. Успішна тактика ведення включала заміну антикоагулянта на препарат іншої групи, тимчасове зниження дози акалабрутинібу до однієї таблетки на день із подальшою відміною препарату на сім днів та поступовим відновленням базової дози.

\*\*\*

Експерти підкреслили важливість ретельної оцінки факторів ризику перед початком терапії та розробки індивідуального плану моніторингу. Особливий акцент було зроблено на необхідності детального інформування пацієнтів про можливі побічні ефекти, що сприяє кращій прихильності до лікування та спокійнішому ставленню до можливих ускладнень. Налагодження тісної співпраці між гематологами та кардіологами визнано вкрай важливим для успішного ведення пацієнтів.

За результатами конференції, було продемонстровано важливість впровадження в Україні комплексного генетичного профілювання із використанням NGS-технології для персоналізації лікування ХЛЛ. Акалабрутиніб показав високу ефективність незалежно від наявності несприятливих генетичних маркерів. Як селективний інгібітор ВТКі другого покоління, акалабрутиніб продемонстрував значні переваги щодо профілю безпеки та ефективності, зокрема нижчу частоту кардіоваскулярних ускладнень порівняно з ібрутинібом. Учасники конференції підтвердили необхідність мультидисциплінарного підходу з обов'язковим залученням кардіологів при застосуванні ВТКі та важливість їхнього раннього призначення, оскільки ЗВ у першій лінії терапії акалабрутинібом досягає 92% порівняно із 76% при призначенні після двох і більше ліній попередньої терапії.

Підготувала **Олена Речмедіна**

①

③

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші 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://health-ua.com/peredplata>
- у 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 – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 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 – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1932 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 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 – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1656 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 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



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)

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

Дія номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2002 року

## Українські лікарі можуть безоплатно консультуватися з колегами з усього світу завдяки застосунку HealUA



Від початку повномасштабної війни українські лікарі зіткнулися з новою реальністю лікування пацієнтів. Структура захворюваності населення змінилася, і в практиці лікарів з'явилися нові патології, з якими вони раніше не мали справи. Це підштовхнуло громадську організацію Global Medical Knowledge Alliance (GMKA)\* та студію-стартап Emrat створити безоплатний застосунок, де медики могли б дистанційно обмінюватися знаннями й порадами, а відтак – покращувати якість надання медичної допомоги військовим і цивільним пацієнтам.



«Щодня медики рятують життя та здоров'я українців під обстрілами, у бомбоховищах, у військових і цивільних шпиталях, на лінії фронту та в тилу. Але не в усіх є доступ до консультацій із провідними фахівцями напряму в їхньому місці роботи. Іноді час на пошук актуальної інформації та протоколів обмежений. Це спонукало нас створити платформу, на якій лікарі різних спеціальностей, де б вони не перебували, могли б отримати консультацію від свого колеги з будь-якого куточка світу, почути думку стосовно складного кейсу, порадитися», – зазначає Катерина Потапова, директорка зі стратегії GMKA.

HealUA – це мобільний застосунок, який об'єднує на одній платформі українських лікарів та їхніх колег за кордоном. Застосунок для консультацій щодо діагностування й лікування пацієнтів вже використовують 4,4 тис. фахівців із 39 спеціальностей в Україні, США, Польщі, Німеччині та ще 27 країнах світу.

Українські медики та медицині в HealUA можуть отримати пораду від своїх колег із Harvard Medical School, Johns Hopkins University School of Medicine, Stanford University. Так само вітчизняні лікарі діляться своїми знаннями та досвідом зі світовою медичною спільнотою. За допомогою застосунку лікарі вже обмінялися понад 5000 коментарів.

«HealUA – це глобальна ординаторська, де зібралися гострі розуми й з України, і з Гарварду чи Стенфорду. Відстань між ними – усього один клік. Ми з командою презентували HealUA на найбільшій технологічній конференції світу Web Summit 2024 і здобули там нагороду Impact Startup за внесок у глобальне здоров'я та за соціальну значущість», – розповідає Катерина Потапова.



Хто може долучитися до HealUA?

Лікарі абсолютно всіх спеціальностей! HealUA – це кишеньковий довідник для терапевтів, сімейних лікарів, педіатрів, дерматологів, хірургів, онкологів та інших лікарів, що працюють як у звичайних, так і в обмежених умовах.

Як це працює?

Лікар створює запит, описуючи клінічний випадок. Інші лікарі реагують на запит і пропонують свою допомогу. Спілкування у HealUA можливе у форматі відеозв'язку та текстових повідомлень англійською або українською мовою.



Як приєднатися?

Застосунок HealUA безоплатний, функціонує і на iOS, і на Android. Завантажити потрібну версію можна за посиланням: <http://onelink.to/healua>.

\*\*\*

\*Global Medical Knowledge Alliance (GMKA) – неприбуткова організація, яка формує спільноту медичних працівників, науковців, урядовців та представників бізнесу в усьому світі. Популяризує медичну інформацію, засновану на доказах, втілює освітні та соціальні проекти, які допомагають покращити якість медичної допомоги та зробити її доступнішою.

# «Жінки в медицині»: від гендерного паритету до трансформації охорони здоров'я



**Національний форум за міжнародної участі «Жінки в медицині: професійний ріст та лідерство» став історичною подією для медичної спільноти України, вперше об'єднавши на одному майданчику представників і представниць різних медичних спеціальностей, науковців і науковиць, урядовців і урядовиць, громадських діячів і діячок для обговорення питань гендерної рівності в медицині. У роботі форуму, що пройшов 15-16 листопада у львівському Varvy Event Hall, взяли участь понад 280 учасників і**



**учасниць, 42 спікери й спікерки, серед яких були і вітчизняні, і міжнародні експерти та експертки в галузі охорони здоров'я. Масштабність події визначалася різноманітністю представлених тем і форматів взаємодії, що включали панельні дискусії, лекції, практичні семінари та постерні сесії.**

Організатором форуму виступила громадська організація Global Medical Knowledge Alliance Ukraine, яка популяризує медичну інформацію, засновану на доказах, втілює освітні та соціальні проекти, що покращують якість надання медичної допомоги в Україні. Співорганізатором став американсько-український фонд RAZOM, відомий своєю підтримкою медиків на передовій та зміцненням сучасної системи охорони здоров'я в Україні. Партнерська синергія цих організацій дала змогу створити потужну платформу для обміну досвідом та знаннями між провідними фахівцями галузі. Підтримка форуму такими установами, як Harvard Medical School, Yale Medical School та іншими міжнародними партнерами, вказує на глобальний масштаб заходу і його значення для розвитку медичної спільноти.

У вступних промовах під час відкриття форуму чітко простежувалося кілька ключових наративних ліній, що формують концептуальну основу заходу.



**Христина Замула, заступниця начальника Львівської обласної військової адміністрації, представила статистичний аналіз гендерного складу медичної галузі, зазначивши, що близько 60% медпрацівників становлять жінки. Водночас**

вона порушила важливе питання додаткових викликів, із якими стикаються жінки на шляху професійного становлення, зокрема необхідність балансування між професійними обов'язками та сімейною відповідальністю.

Спільними темами всіх вступних промов стали важливість професійного розвитку жінок у медицині, необхідність системних змін у галузі та значущість колективних зусиль для досягнення поставлених цілей. Промови створили потужне концептуальне підґрунтя для подальшої роботи форуму та окреслили його основні напрямки.

Загалом дводенна програма заходу була ретельно структурована та охопила широкий спектр актуальних тем. Перший день розпочався з обговорення фундаментальних питань гендерної рівності в демократичному суспільстві, де виступила правозахисниця **Олександра Матвійчук** з доповіддю «Чому гендерна рівність — ознака демократії?». Далі програма розгорнулася в напрямку історичного контексту та сучасних викликів, де старша наукова співробітниця відділу соціальної антропології Інституту народознавства НАН України, президентка Української асоціації досліджень жіночої історії, докторка історичних наук **Оксана Кісь** представила українську жіночу історію за межами традиційних образів.

Особливу увагу було приділено реформам у системі охорони здоров'я, де своїми думками поділилися такі експерти, як **Інна Совсун**, народна депутатка України, старша викладачка кафедри політології Національного університету «Києво-Могилянська академія», співзасновниця аналітичного центру CEDOS, і **Василь Стрілька**, директор Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій МОЗ, розкривши причини повільного впровадження змін та шляхи їх прискорення.

Другий день форуму зосередився на практичних аспектах професійного розвитку та лідерства. **Павло Ковтонюк**, співзасновник Українського центру охорони здоров'я (УНС), представив оптимістичне бачення майбутнього медицини, а **Ірина Снітинська**, засновниця і тренерка школи «АГРУС. Практика слова» з ораторської майстерності,



провела майстерклас із публічних виступів. Значна частина програми була присвячена питанням професійного вигорання та поєднання кар'єри з особистим життям, де досвідом поділилися **Беата Надь**, лікарка-психіатриця, медична психологиня, генеральна директорка МЦ «Нейромед», та **Юліана Маслак**, дитяча і підліткова психіатриця, психотерапевтка. Інновації в медичній освіті й важливість міжнародної співпраці були висвітлені у виступах доцентки кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця **Ірини Кучеренко** та доктора медицини **Єльського університету Андрія Зінчука**.

Особливість форуму становила його практична спрямованість. Учасники мали можливість не лише прослухати теоретичні доповіді, а й узяти участь у воркшопах із розвитку професійних навичок. **Світлана Калініна**, радниця проєкту «ВОНА Хаб», провела сесію зі створення ефективного резюме та мотиваційних листів, а лікарка хірургія-онкодерматологиня ММ «Добробут», керівниця напрямку «Онкологія», кандидатка медичних наук **Марія Кукушкіна** поділилася досвідом менторства в медицині. Такий підхід забезпечив практичну цінність форуму для кар'єрного розвитку учасників.

Значну увагу було приділено досвіду жінок-медиків у воєнний час. **Військова, торакальна хірургія Наталія Бабій** розповіла про особливості роботи лікарки у ЗСУ, а панельна дискусія за участю лікарки-гастроентерологині, керівниці українсько-ізраїльської медико-волонтерської місії «FRIDA Ukraine» **Владислави Романюк** та інших волонтерок зосередилася на питанні медичної допомоги під час війни. Ці сесії підкреслили важливість жіночого внеску в забезпечення медичної допомоги у кризових умовах та необхідність підтримки медичних працівників на передовій.

Науково-дослідницький складник форуму був представлений постерною сесією, учасники якої мали можливість презентувати власні дослідження. Особливий інтерес викликали доповіді про оцінку гендерної

обізнаності серед медичних працівників в Україні та використання сучасних технологій для відновлення ментального здоров'я. Ці презентації не лише продемонстрували високий рівень вітчизняних наукових досліджень, а й окреслили перспективні напрямки подальших розвідок.

Важливим аспектом форуму стала можливість професійного вдосконалення через систему балів безперервного професійного розвитку (БПР). Учасники та учасниці могли отримати від 10 до 30 балів БПР залежно від форми участі, що підкреслило освітню цінність заходу та його відповідність сучасним вимогам до професійного росту медичних працівників і працівниць.

Форум став майданчиком для обговорення системних змін у медичній галузі. **Українська громадська та державна діячка Уляна Супрун** у своєму виступі говорила про те, як мізогінія впливає на суспільство, і закликала жінок підтримувати одна одну. А промова **Тетяни Гавриш**, правниці, співзасновниці благодійного фонду «Здорові рішення для відкритого суспільства», про незалежність українського лікаря викликала жваві дискусії щодо майбутнього медицини в Україні. Панельна дискусія «Сила жіночого лідерства в умовах кризи» за участю представниць українсько-американської громадської організації RAZOM розкрила важливість жіночого лідерства для розвитку галузі.

Неформальне спілкування під час перерв і фуршету сприяло встановленню професійних контактів та формуванню спільноти однодумців. Цей нетворкінг став важливим елементом форуму, створивши основу для подальшої співпраці та обміну досвідом.

Успіх форуму, засвідчений високою активністю учасників та позитивними відгуками, демонструє значну увагу до питань гендерної рівності в медицині та професійного розвитку медичних працівників. Ця подія створила прецедент для подальших дискусій і змін у медичній спільноті України, спрямованих на побудову більш справедливої та ефективної системи охорони здоров'я.

Форум завершився не лише підсумовуванням його роботи, а й окресленням перспектив подальшого розвитку. Організатори наголосували на необхідності продовження діалогу і впровадження практичних змін у медичній галузі. Створена під час форуму професійна мережа та напрацьовані рекомендації стали основою для подальших ініціатив, спрямованих на посилення ролі жінок у медицині та розвиток лідерського потенціалу медичної спільноти України.

Редакція медичної газети «Здоров'я України»

Реклама



**Неля Мельничук, засновниця Global Medical Knowledge Alliance, колоректальна хірургія у Massachusetts General Brigham, Dana Farber Cancer Center, професорка Harvard Medical School (м. Бостон, США): «Це вагомий**

крок для розвитку української медичної спільноти. Ми прагнемо спільно шукати шляхи для встановлення гендерної рівності в медицині. Зокрема, розвивати жіноче лідерство, підтримувати одна одну, ділитися прикладними знаннями, які допоможуть кожній на шляху до самореалізації».

Виступ **Інеси Гуїванюк**, онкохірургіні, виконавчої директорки GMKA в Україні, розкрив практичну спрямованість форуму. Вона окреслила основну мету заходу: не лише обмін досвідом, а й набуття конкретних компетенцій для впровадження змін у медичній практиці. Особливу увагу було приділено важливості колективних зусиль у трансформації медичної галузі.



**Евеліна Курілець, представниця фонду RAZOM, внесла у дискусію важливий аспект партнерства та співпраці. Використовуючи метафору про зв'язок між масштабом цілей та особистістю, вона наголосила на значущості об'єднання зусиль для досягнення амбітних цілей у медичній сфері. У її виступі також йшлося про особливу роль жінок у медицині та їхню здатність бути ефективними за будь-яких обставин.**





# VI Українська фахова школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології

Національна сесія Асоціації гінекологів-ендокринологів України (USGE)



VI Українська фахова школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології (далі – Школа) є щорічною міжнародною освітньою подією, яка проводиться за участі та підтримки Всесвітньої федерації з ендокринної гінекології (ISGE). Незважаючи на виклики, пов'язані з війною, українські фахівці продовжують активну діяльність у галузі охорони жіночого здоров'я, зокрема це стосується діагностики та лікування гінекологічних й ендокринних розладів, розробки нормативних документів і стандартів, а також співпраці з міжнародними організаціями. Школа є унікальною платформою для обміну досвідом, обговорення актуальних проблем та презентації найновіших досягнень у сфері гінекологічної та репродуктивної ендокринології. Захід об'єднує провідних вітчизняних і зарубіжних експертів, які діляться з колегами знаннями та практичними навичками.



Відкриваючи засідання Школи, член-кореспондент НАМН України, президент ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук наголосила на важливості проведення таких освітніх заходів, особливо в умовах війни, коли доступ до якісної медичної допомоги та післядипломної освіти може бути ускладнений. Спікер зазначила, що попри всі виклики вітчизняні фахівці галузі продовжують невтомно працювати задля збереження здоров'я жінок і забезпечення високих стандартів надання медичної допомоги.

До слів привітання долучився президент Міжнародної федерації товариств гінекологічної ендокринології (FISGE), доктор медичних наук Андреа Дженаццані (Andrea Genazzani). Він висловив щире подяку українцям за активність і витривалість у ці важкі часи. Професор А. Дженаццані наголосив, що українські медики, які демонструють неймовірну стійкість і відданість своїй справі всупереч всім труднощам, є прикладом для всього світу.



Далі розпочалася перша секція Школи «Цервікальний скринінг в Україні: проблеми та шляхи їхнього вирішення. Чи це взагалі можливо в сучасних умовах війни», у межах якої провідні експерти галузі обговорювали нагальні питання онкогінекологічної допомоги, зокрема скринінгу, в Україні.

Відкриваючи засідання секції, професор Т.Ф. Татарчук зауважила, що протягом останнього десятиліття спостерігається тривожна тенденція зростання захворюваності на рак серед молодших вікових груп. Якщо раніше онкологічні захворювання

вважалися проблемою переважно старшого покоління, то сьогодні спостерігається «помолодшання» таких нозологій, як рак грудної залози (РГЗ) і рак ендометрія. Одним із ключових факторів, що сприяють цій тенденції, є хронічний стрес, рівень якого в Україні визнано одним із найвищих у світі (рис. 1).

Для вирішення проблеми зростання онкологічної захворюваності в Україні у грудні 2023 р. було ухвалено рішення Ради національної безпеки і оборони України щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень. На основі цього рішення розробляється Національна стратегія контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 р.

#### Ключові аспекти Національної стратегії:

- забезпечення профілактики та ранньої діагностики раку;
- розробка комунікативної стратегії для інформування населення про переваги здорового способу життя, доступність регулярних обстежень і можливості ранньої діагностики;
- гарантування безкоштовної медичної допомоги у разі виявлення онкологічних захворювань;
- створення мережі закладів для надання онкологічної допомоги.

Також було проведено заключне засідання робочої групи з розробки клінічної настанови й стандарту щодо скринінгу, діагностики раку шийки матки (РШМ) і ведення пацієнок із аномальними результатами цервікального скринінгу. Ця робота

тривала понад два роки й мала на меті створення документа, зрозумілого і для лікарів-гінекологів, і для сімейних лікарів.



Проблему скринінгу РШМ у своїй доповіді розглянула президент ГО «Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології», завідувач кафедри онкології та медичної радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Наталія Антонівна Володько.

Доповідачка зазначила, що Україна вже третій рік перебуває у стані війни і це робить кожне життя безцінним. За таких умов особливо важливо запобігати втрачати життя через хронічні захворювання і злоякісні новоутворення. Одним із таких захворювань є РШМ, який становить глобальну проблему громадського здоров'я.

Відповідно до сучасних даних, щороку у світі діагностується близько 600 тис. нових випадків РШМ, 340 тис. жінок помирають від цієї хвороби. РШМ є найпоширенішим видом раку серед жінок, інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЛ) і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). У 36 країнах РШМ посідає перше місце за захворюваністю, а в 23-х – є основною причиною смерті серед жінок. За даними Національного канцер-реєстру, у 2021 р. в Україні на РШМ захворіло 3 425 жінок, із них 1 040 померли від цього захворювання. Наведені показники дещо нижчі, ніж у 2020 р.: це пояснюється тим, що частина хворих виїхала за межі країни для лікування, тому зменшення

кількості зареєстрованих випадків не свідчить про реальне зниження захворюваності.

У 2020-2021 рр. показник занедбаності РШМ в Україні становив 30%, а в п'яти областях (Закарпатська, Одеська, Івано-Франківська, Чернівецька та Чернігівська) – 40%. Як наслідок, смертність протягом року після встановлення діагнозу досягала 20-26%. Ці дані свідчать про те, що кожна четверта жінка із РШМ помирає протягом 12 місяців після встановлення діагнозу. У 2021-2022 рр. рівень занедбаності по Україні зріс до 36-40%, а в Чернівецькій області сягнув 62%. Водночас у Хмельницькій області цей показник становив лише 17%, що є результатом ефективної співпраці онкогінекологів і сімейних лікарів, а також належного ставлення обласної адміністрації до проблеми.

РШМ є серйозним викликом системі громадського здоров'я в Україні та світі. Незважаючи на наявність ґрунтовних знань про механізми виникнення й розвитку цього захворювання, показники занедбаності та смертності від РШМ залишаються високими. Особливо тривожним є той факт, що РШМ уражає жінок репродуктивного віку, посідаючи перше місце за смертністю у віковій категорії 18-29 років. Україна має значний потенціал для ефективної боротьби з РШМ завдяки наявності висококваліфікованих спеціалістів і розвиненій культурно-освітній традиції. Ці фактори створюють сприятливі умови для реалізації стратегії профілактики та раннього виявлення РШМ, що відповідає загальносвітовим трендам.

Стратегія елімінації РШМ, розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), передбачає зниження захворюваності до рівня, коли ця патологія перестане бути глобальною проблемою громадського здоров'я, а стане рідкісною злоякісною пухлиною. Ця стратегія, ухвалена у листопаді 2020 р., базується на принципах первинної профілактики й включає чіткі рекомендації щодо її реалізації. При успішному впровадженні цієї стратегії протягом найближчих 50 років можна запобігти виникненню 12-13 млн випадків РШМ і досягти показника захворюваності 4 випадки на 100 тис. населення у світовій популяції.

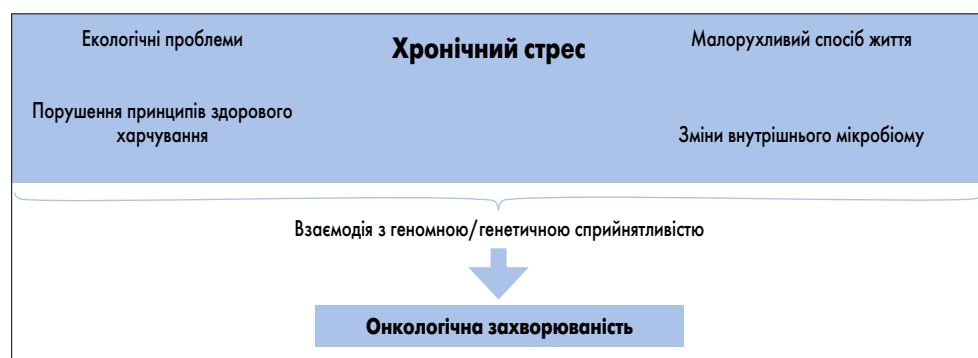


Рис. 1. Асоціація хронічного стресу з онкологічною захворюваністю

Продовження на стор. 14.

# VI Українська фахова школа з гінекологічної та репродуктивної ендокринології

Національна сесія Асоціації гінекологів-ендокринологів України (USGE)

Продовження. Початок на стор. 13.

Ключовим фактором канцерогенезу при РШМ є інтеграція геному ВПЛ у клітинний геном. Без цього процесу захворювання не розвивається. Розуміння зазначеного механізму лежить в основі світової стратегії боротьби з РШМ. Сучасні молекулярно-генетичні методи, такі як секвенування нового покоління, підтвердили факт інкорпорації геному ВПЛ у клітинний геном, що було вперше доведено німецьким ученим Гаральдом цур Гаузенем у 2008 р. Результати проекту Cancer Genome Atlas (2017) продемонстрували присутність геному ВПЛ у 95% досліджених зразків РШМ. Інкорпорація вірусного геному в геном клітин-господарів є ключовим фактором розвитку цервікального канцерогенезу. Незважаючи на очевидність цього факту, серед медичних працівників в Україні досі побутують хибні уявлення про причини виникнення РШМ.

Дослідження М. Elshami et al. (2024), проведене серед жінок у секторі Газа, виявило, що 40% із них пов'язують розвиток РШМ із факторами, не асоційованими із ВПЛ, як-от вживання води з пластикових пляшок, їжі зі штучними підсолоджувачами, використання мікрохвильових печей і проживання поблизу ліній електропередач. Варто зазначити, що подібний рівень необізнаності трапляється і серед гінекологів в Україні, що є неприпустимим з огляду на тривалу практику вакцинації проти ВПЛ у світі.

ВПЛ є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом. Протягом життя більшість людей інфікуються ВПЛ, але завдяки природним механізмам захисту організму, таким як клітинний імунітет і темп проліферації клітин, інфекція зазвичай елімінується протягом двох років. Однак у деяких випадках може відбуватися персистенція інфекції, реактивація або реінфекція. Сероконверсія спостерігається менш ніж у половині інфікованих осіб, а пороговий рівень антитіл, необхідний для захисту від ВПЛ, досі не визначений.

Дослідження, проведене в Україні, продемонструвало високу ефективність методу самозабору матеріалу для ВПЛ-тестування серед жінок, які стали внутрішньо переміщеними особами внаслідок війни. Із тисячі розповсюджених наборів для самообстеження 824 були повернуті, що свідчить про рівень відгуку у 82%. Серед обстежених жінок 17% виявилися ВПЛ-позитивними, тобто такі, які потребували подальшого обстеження.

Особливо високий відсоток ВПЛ-позитивних результатів спостерігався серед ВПЛ-інфікованих пацієнок. Враховуючи потенційне зростання кількості ВПЛ-інфікованих осіб через поранення та насильство на окупованих територіях, впровадження ВПЛ-тестування з подальшим цитологічним дослідженням набуває особливої актуальності.

Перший документ в Україні, який передбачає можливість первинного ВПЛ-тестування поряд із цитологічним дослідженням, — це Адаптована клінічна настанова,

заснована на доказах «РШМ» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2014 № 236). Незважаючи на потенційно вищу вартість ВПЛ-тестування, очікується, що його впровадження буде економічно ефективним у довгостроковій перспективі.

Реальні докази ефективності вакцинації проти ВПЛ у зниженні захворюваності на РШМ і передракові цервікальні стани отримані в багатьох країнах світу. Зокрема, у Канаді протягом кількох років після початку вакцинації спостерігалось зниження частоти цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) II-III ступеня на 58% у вакцинованих жінок порівняно з невакцинованими (Races C.S., 2020). Дослідження, проведені у Швеції та США, також продемонстрували значне зниження захворюваності на РШМ серед вакцинованих осіб. Наприклад, у шведському дослідженні, яке тривало 10 років, було зафіксовано 47 випадків РШМ на 100 тис. щеплених жінок проти 94 випадків серед нещеплених (Lei J., 2020; Mix J.M., 2021).

Отже, комбінація вакцинації проти ВПЛ і регулярного скринінгу з використанням первинного ВПЛ-тестування та цитологічного дослідження є ефективною стратегією профілактики РШМ. Особливу увагу слід приділяти групам підвищеного ризику, таким як ВПЛ-інфіковані жінки та внутрішньо переміщені особи, для яких метод самозабору матеріалу для ВПЛ-тестування може бути особливо зручним й ефективним. Впровадження нового стандарту медичної допомоги щодо скринінгу РШМ в Україні має забезпечити доступність та якість профілактичних заходів для всіх жінок, незалежно від їхнього соціального статусу та місця проживання.



У межах секції з ендокринології гінекології також обговорювалися проблеми мамологічного скринінгу. Професор Т.Ф. Татарчук зазначила, що статистичні дані свідчать про актуальність цього питання в Україні. У 2021 р. було зареєстровано понад 14 тис. випадків РГЗ, із яких 114 — серед чоловіків. Хоча це переважно жіноча проблема, відсутність даних за 2021 р. ускладнює аналіз епідеміологічної ситуації. Досвід Боснії і Герцеговини показує, що жінки із РГЗ мали більше травматичного досвіду війни. Зокрема, 39% жінок у досліджуваній групі на момент діагностування РГЗ мали вік до 50 років. Це свідчить про тенденцію до «помолодшання» захворювання в умовах стресу, спричиненого війною.

Дослідження Медичного центру Бірмінгема (Birmingham VA Medical Center) виявили, що серед молодих жінок-військових спостерігається помірно вищий порівняно із цивільними рівень захворюваності на РГЗ — на 20-40% (Samant R.S., 2021). В Україні сьогодні налічується понад 50 тис. жінок-військовослужбовців, офіційно зареєстрованих, а також значна кількість жінок-волонтерів і парамедиків, які не стоять на офіційному обліку. Така ситуація

потребує особливої уваги та розробки відповідних заходів профілактики й скринінгу. З 18 серпня 2020 р. триває робота над створенням стандартів скринінгу РГЗ. Вона проводиться у співпраці з великою робочою групою фахівців включно із сімейними лікарями, гінекологами, терапевтами і мамологами. Наразі завершується формування стандарту з РГЗ, але питання скринінгу залишається актуальним і потребує окремого регламентаційного документа.

Отже, проблема мамологічного скринінгу в Україні набуває особливої гостроти в умовах війни та підвищеного ризику розвитку РГЗ серед жінок-військовослужбовців і волонтерів. Розробка та впровадження ефективних стандартів скринінгу, а також підвищення обізнаності населення про важливість профілактичних заходів є нагальними завданнями для вітчизняної системи охорони здоров'я.



Більш докладно тему РГЗ в Україні у своїй доповіді «Мамологічний скринінг в Україні: проблеми та шляхи їхнього вирішення. Чи це взагалі можливо в сучасних умовах війни» висвітлив віцепрезидент ГО

«Асоціація мамологів України», завідувач хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру Микола Федорович Анікусько.

Актуальність проблеми онкологічної патології, зокрема частоти РГЗ, ставить перед онкологами важливе питання: чи варто спрямовувати зусилля на запобігання раку, чи зосередитися на розширенні спектра лікування та визначенні пацієнтів, яким можна допомогти? Ця тема була розглянута Basil A. Stoll у його книзі «Соціальні дилеми в превенції раку» (Social Dilemmas in Cancer Prevention) ще у 1989 р.

Однією із ключових проблем є інертність суспільства щодо участі в скринінгових програмах. Необхідно змінити ставлення людей до раку, щоб вони розглядали його як ранню патологію, яку можна діагностувати на початкових стадіях і контролювати, а не як болісне та дороговартісне захворювання на пізніх стадіях. Для цього потрібна співпраця гінекологів-ендокринологів, гінекологів і сімейних лікарів. Важливо вести просвітницьку роботу з населенням та ухвалювати закони про контроль факторів ризику, таких як паління й вживання алкоголю. Однак складно втрутитися в соціальне середовище людини та змінити її спосіб життя, дієту, сексуальну поведінку.

Епідеміологічні дані свідчать, що кожна сьома жінка з групи високого ризику захворіє на РГЗ. Економічні фактори, такі як рух у бік страхування життя та колосальне збільшення вартості лікування онкологічних хворих, також спонукають до впровадження скринінгу. За підрахунками, ідеальна програма раннього виявлення раку коштуватиме вдвічі дорожче, ніж нинішні загальні витрати на лікування раку, оскільки вона може скоротити смертність від раку в кращому разі лише на 30%.

Розвиток персоналізованої медицини та впровадження нових методів лікування призвели до значного підвищення вартості терапії раку. Водночас завдяки цим досягненням виживаність пацієнок із РГЗ, які лікувалися у 2015 р., покращилася на 42-45% порівняно з тими, хто проходив лікування у 2000 р. Статистичні дані свідчать, що пухлини розміром до 5 мм (стадія T1a), навіть за наявності агресивних молекулярних характеристик, не потребують додаткового лікування. Це має важливе значення для оптимізації терапевтичних підходів та економічної ефективності лікування РГЗ.

Стадії РГЗ, які використовуються в клінічній практиці, є стратифікаційними характеристиками, що визначають ризики та очікувану тривалість життя пацієнок. Лікування малих пухлин дає змогу зберегти естетичний вигляд грудної залози, не впливає на якість життя та потребує короткострокової терапії. Соціальні фактори також мають важливе значення у впровадженні скринінгу РГЗ. Виявлення раку на ранніх стадіях (T1a) зменшує інвалідизацію після лікування, прискорює відновлення та повернення жінок до звичного життя, збільшує тривалість життя, знижує смертність і сприяє збереженню фертильності. За останні 30 років відбувся значний технічний прогрес у діагностиці РГЗ. Впровадження цифрових мамографів, 3D-мамографії, удосконалення ультразвукової діагностики та використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) дали змогу підвищити ефективність і доступність скринінгу.

Стратегія боротьби із РГЗ включає заходи із запобігання виникненню захворювання, а також зі зниження смертності завдяки ранній діагностиці. Первинна профілактика спрямована на виявлення жінок групи ризику та розробку стандартів профілактичних заходів. Вторинна профілактика (скринінг) має на меті раннє виявлення РГЗ у безсимптомних жінок певної вікової групи.

Ефективність скринінгової програми залежить від п'яти ключових факторів:

- тягар захворювання РГЗ;
- наявність субклінічної фази, яку можна виявити та ефективно лікувати;
- здатність тестування виявляти рак раніше, ніж при самообстеженні або клінічному огляді;
- покращення результатів лікування при ранньому виявленні;
- зниження смертності від РГЗ внаслідок скринінгу.

При успішній імплементації скринінгової програми спостерігається збільшення кількості виявлених випадків РГЗ при одночасному зниженні смертності від цього захворювання. Одним із найстаріших методів скринінгу РГЗ є самообстеження. Однак для ефективного впровадження скринінгової програми необхідна комплексна стратегія, що включала б сучасні методи візуалізації, чіткі критерії відбору жінок групи ризику та налагоджену систему реєстрації й моніторингу результатів. Подальші дослідження мають бути спрямовані на оптимізацію скринінгових програм з урахуванням епідеміологічних, економічних і соціальних факторів.

Роль самообстеження в скринінгу РГЗ і досі дискусійна. Дослідження V.F. Semiglazov et al. (1992), проведене ВООЗ, яке включало близько 120 тис. жінок, не показало збільшення частоти виявлення РГЗ при самообстеженні порівняно зі звичайним клінічним

обстеженням. Аналогічні результати були отримані в Шанхайському дослідженні D.V. Thomas et al. (1997), яке охопило майже чверть мільйона жінок. Однак постає питання, чи варто повністю відмовлятися від самообстеження. Якщо жінка володіє методикою самообстеження, вона здатна виявити пухлину розміром близько 1,5 см (стадія T1c), що потребує повного комплексу ад'ювантного лікування. Аналіз світових наукових даних свідчить, що в деяких країнах, особливо в регіонах з обмеженим доступом до медичної допомоги, самообстеження залишається одним із методів своєчасної діагностики РГЗ.

Клінічне обстеження грудних залоз, проведене кваліфікованим фахівцем, здатне ідентифікувати пухлину розміром від 7 мм (стадія T1b), що також потребує ад'ювантного лікування. Единбурзьке дослідження F.E. Alexander et al. (1994) продемонструвало, що при клінічному обстеженні РГЗ було виявлено на 74% частіше порівняно з мамографією. У дослідженні НІР S. Shapiro et al. (1988) цей показник становив 67%.

Інструментальне мамографічне обстеження є загальноновизнаним ефективним методом скринінгу РГЗ. Сучасні цифрові мамографи дають змогу отримувати відтворювані результати та зберігати інформацію про параметри дослідження (мамографічний файл). У майбутньому радіологічне тестування і далі матиме важливе значення у скринінгу РГЗ, доповнюючись такими методами, як МРТ і позитронно-емісійна томографія. Розвиток трансляційної медицини відкриває перспективи використання сироваткових маркерів і молекулярного тестування для скринінгу, особливо у жінок з обтяженим сімейним анамнезом та мутаціями генів *BRCA1/2*, *PALB2* або *CHEK2*. Позитивний результат скринінгового тесту запускає подальше діагностичне обстеження для підтвердження наявності пухлини або виявлення передракових станів.

Розрізняють кілька видів скринінгу РГЗ:

- популяційний скринінг – охоплює всю популяцію;
- персоналізований (екстенсивний) скринінг – призначається жінкам із високим ризиком (наприклад, носіям мутацій *BRCA1/2*) із вищою частотою обстежень;
- інтенсивний скринінг – доповнює екстенсивний скринінг додатковими методами обстеження;
- опортуністичний скринінг – рішення про проведення лікар ухвалює індивідуально для кожної пацієнтки;
- програмний скринінг – стандартизований підхід із використанням алгоритмів та заходами контролю якості.

Розвиток РГЗ є динамічним процесом, який включає доброякісні (BI-RADS 1-2), пограничні (BI-RADS 3-4) та злоякісні (BI-RADS 5-6) зміни. Раннє виявлення пухлин розміром до 5 мм (T1a) дає змогу уникнути тривалого лікування, обмежуючись променевою терапією й, у деяких випадках, гормонотерапією для зниження ризику рецидиву.

Скринінг РГЗ збільшує виживаність пацієнтів завдяки двом механізмам: зміщенню часу (lead time) та продовженню життя. Зміщення часу дає змогу діагностувати рак



Рис. 2. Скринінгова піраміда РГЗ

на 1-3 роки раніше, ніж при клінічному обстеженні. Продовження життя досягається завдяки ранньому виявленню та ефективному протирецидивному лікуванню. Отже, скринінг суттєво знижує смертність від РГЗ, даючи змогу жінкам прожити повноцінне життя без ознак захворювання.

Важливо враховувати гетерогенність РГЗ, яка проявляється в наявності різних молекулярних підтипів (люмінальні, тричі негативні, HER2-позитивні) із різним перебігом захворювання. Так звані проміжні (interval) пухлини характеризуються швидким ростом і можуть виникати між скринінговими обстеженнями, особливо в жінок із певними генетичними мутаціями. Такі пухлини становлять близько 10-12% випадків і погано піддаються скринінгу. Повільно зростаючі пухлини (наприклад, гормонозалежні при часточковому раку) можуть спостерігатися протягом кількох років у вигляді різних змін і виявлятися при скринінгу. Преінвазивні карциноми (наприклад, часточкова карцинома *in situ*) розглядаються як рак, але мають дуже повільний ріст і не призводять до смерті. Проте відсутність надійних маркерів прогресії до інвазивного раку не дозволяє відмовитися від їхнього лікування.

**Скринінг РГЗ має потужне аналітичне підґрунтя, яке дає змогу оптимізувати діагностику та лікування цього захворювання з урахуванням його біологічної гетерогенності. Подальші дослідження мають бути спрямовані на пошук надійних маркерів прогресії передракових станів, удосконалення методів візуалізації та розробку персоналізованих скринінгових програм на основі індивідуального ризику розвитку РГЗ.**

Метааналіз J. Gemma et al. (2016) продемонстрував, що впровадження скринінгу знижує смертність від РГЗ на 25-30%. Ці дані лягли в основу формули, відомої

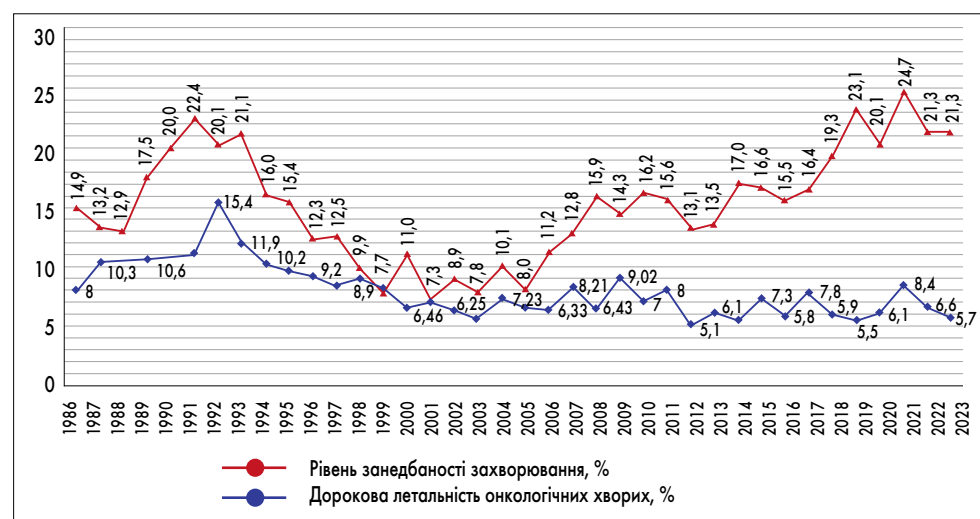


Рис. 3. Динаміка основних показників діагностики РГЗ у м. Києві в 1986-2023 рр. (% від вперше виявлених захворювань)

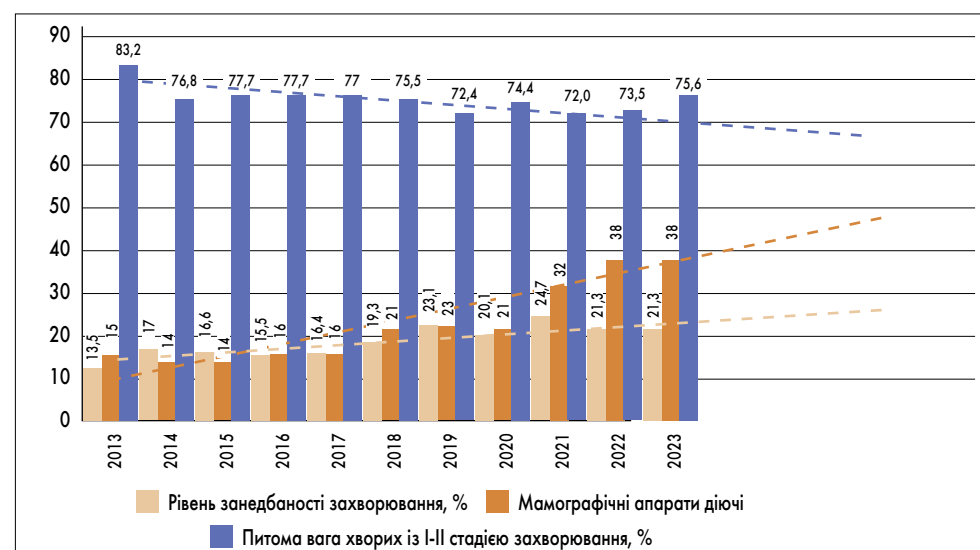


Рис. 4. Стан діагностики РГЗ у м. Києві в 2013-2023 рр.

як «скринінгова піраміда», яка дає змогу оцінювати ефективність скринінгової програми (рис. 2). Згідно із цією формулою, на 1000 мамограм має бути виявлено щонайменше 80 знахідок (доброякісних змін, які можуть потребувати корекції, лікування або додаткового спостереження), виконано 10 біопсій та діагностовано не менше трьох випадків субклінічного раку. Із цього погляду постає питання економічної доцільності скринінгу, тобто чи може вартість лікування виявленого раку покрити витрати на проведення тисячі мамографічних досліджень. Однак стратифікація жінок із виявленими змінами та своєчасне лікування можуть суттєво покращити результати.

У різних країнах вік початку скринінгу РГЗ варіюється, здебільшого починаючись із 50 років. Проте в деяких етнічних групах із підвищеним ризиком (наприклад, серед єврейських жінок у США) скринінг починається із 40 років й оплачується державою. У Великій Британії скринінг стартує із 47 років і проводиться один-два рази на рік. У Швеції, Австрії та Греції скринінгові програми починаються із 40 років, в інших європейських країнах – із 45 років, залежно від частоти виявлення РГЗ у різних національних та етнічних групах.

В Україні нормативно-правова база скринінгу РГЗ включає накази МОЗ України «Про систему онкологічної допомоги населенню України» від 01.10.2013 № 845, «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку молочної залози» від 30.06.2015 № 396, наказ ДООЗ ВО КМР (КМДА) «Про організаційні заходи щодо проведення мамографічного скринінгу» від 23.06.2023 № 695, а також Миську цільову програму «Громадське здоров'я» на 2022-2025 рр., п. 3.19 «Проведення експертизи результатів скринінгу раку молочної залози».

Дані Київського міського онкологічного центру свідчать про постійне зростання захворюваності на РГЗ серед мешканок

міста на 2-3% щорічно із 1986-го по 2023 р. (за винятком 2020 р., коли через пандемію COVID-19 доступ до діагностики був обмежений) (рис. 3). Рівень занедбаності РГЗ має тенденцію до зростання з 2001-2003 рр., тоді як однорічна летальність залишається стабільною. У 2019-2020 рр. у Києві встановлено нові цифрові мамографи, які дають змогу діагностувати РГЗ на ранніх стадіях. Це призвело до невеликого зростання виявлення РГЗ I-II стадій у 2022-2023 рр. (рис. 4).

**Отже, скринінг РШМ і РГЗ є ефективними стратегіями зниження захворюваності та смертності від цих онкологічних патологій. Впровадження скринінгових програм в Україні має ґрунтуватися на сучасних наукових даних, враховувати епідеміологічні особливості популяції та забезпечувати баланс між економічною ефективністю й доступністю обстежень для всіх верств населення.**

**Ключові компоненти успішної реалізації скринінгу РШМ:**

- первинне ВПЛ-тестування як метод із вищою чутливістю та ефективністю порівняно із цитологічним скринінгом;
- охоплення скринінгом жінок цільової вікової групи (25-65 років) з інтервалом у 3-5 років;
- упровадження методу самозбору для підвищення доступності скринінгу та охоплення жінок із груп ризику;
- вакцинація проти ВПЛ для дівчат і хлопців 9-14 років як первинна профілактика РШМ;
- розробка та впровадження ефективних діагностично-лікувальних алгоритмів для жінок із позитивними результатами скринінгу.

**Оптимізація скринінгу РГЗ в Україні потребує реалізації таких заходів:**

- розширення охоплення жінок мамографічним обстеженням завдяки підвищенню обізнаності та доступності високоякісної мамографії;
- упровадження персоналізованих скринінгових програм з урахуванням індивідуального ризику розвитку РГЗ;
- розвиток інфраструктури для своєчасної діагностики й лікування РГЗ включно із доступністю сучасних методів візуалізації та біопсії;
- підвищення кваліфікації медичного персоналу й забезпечення високої якості обстеження та інтерпретації результатів;
- проведення наукових досліджень для пошуку нових біомаркерів і вдосконалення методів ранньої діагностики РГЗ.

Важливим аспектом успішної реалізації скринінгових програм є комунікативна стратегія, спрямована на підвищення обізнаності населення про важливість регулярних обстежень і формування прихильності до скринінгу. Особливої уваги потребують жінки із груп ризику (ВІЛ-інфіковані, носії генетичних мутацій і внутрішньо переміщені особи).

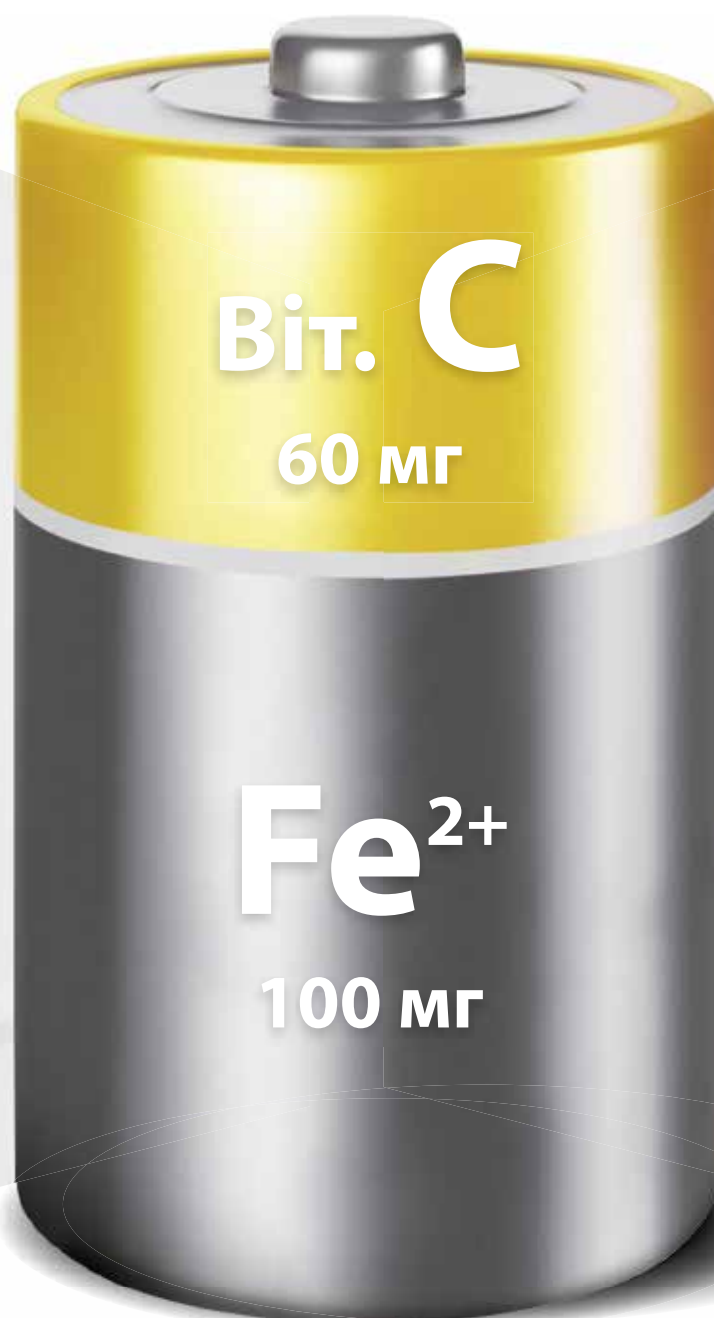
**Отже, реалізація ефективних скринінгових програм РШМ і РГЗ в Україні потребує міжсекторальної співпраці державних установ, медичних закладів, наукових інституцій і громадських організацій. Розробка та впровадження національних стандартів скринінгу, забезпечення адекватного фінансування та моніторинг ефективності програм є ключовими елементами успішної стратегії боротьби з РШМ і РГЗ.**



# Сорбіфер Дурулес



Заліза сульфат / **кислота аскорбінова**



#### ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

**Склад:** 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність та інші. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Код АТХ В03А Е10. **Р.П.** № UA/0498/01/01. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38. UA\_SORB\_24/25\_1C\_7



# Функціональна залізодефіцитна анемія у хворих на рак

**Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – найпоширеніший дефіцит харчування в усьому світі, що вражає приблизно кожну шосту людину [1, 2]. Особливо це стосується країн із низьким і середнім рівнем доходу, де ЗДА є основною причиною інвалідності (приблизно 30%). Так, у Південній Кореї, за даними Національного огляду стану здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey) за 2010 р., поширеність ЗДА у чоловіків становила 0,7%, у жінок – 8,0%, а у жінок дітородного віку – 11,5% [3-5]. Роль заліза в організмі надзвичайно важлива – утворювати гемоглобін у еритроцитах і міоглобін у м'язах. В організмі дорослих людей міститься приблизно 4 г заліза: половина зберігається у вигляді феритину в печінці, селезінці та кістковому мозку, інша половина використовується циркулюючими еритроцитами та м'язовою тканиною [6]. В організмі відсутній активний механізм виведення заліза, яке пасивно втрачається через менструацію та відлучування клітин слизової оболонки та епідермісу. Звичайно 1-2 мг заліза втрачаються та засвоюються щодня через дієту для підтримки балансу [7]. ЗДА виникає, коли втрата заліза організмом і потреба в залізі перевищують його споживання.**

Залізо є хімічно універсальним і може переходити між двовалентним ( $Fe^{2+}$ ) та тривалентним ( $Fe^{3+}$ ) станом, що дає змогу виконувати його роль у молекулах, які зв'язують кисень, таких як гемоглобін і міоглобін, а також у цитохромах і різних ферментах [8]. Однак завдяки цій реактивності залізо утворює вільні радикали, які можуть пошкоджувати клітинні мембрани, білки та ДНК. Щоб зменшити цей ризик, залізо в організмі тісно зв'язується з білками, такими як трансферин у плазмі крові, і зберігається в клітинах у вигляді феритину або гемосидерину [6, 8].

## Діагностика ЗДА та оцінка причин її розвитку

Діагностика ЗДА у пацієнтів із мікроцитарною анемією включає вимірювання таких параметрів, як сироватковий рівень заліза та феритину, загальна залізов'язувальна здатність (ЗЗЗ) та насичення трансферину (НТ) [9, 10]. ЗЗЗ вимірює здатність трансферину зв'язуватися із залізом у крові, забезпечуючи непряме вимірювання заліза, доступного організму.

НТ розраховують за формулою:

$$НТ = \text{рівень сироваткового заліза} \times 100 / ЗЗЗ$$

У типових випадках ЗДА рівні заліза, феритину та НТ низькі, тоді як рівні ЗЗЗ підвищені (табл. 1). Однак рівень феритину може бути нормальним або високим за наявності інфекцій або запальних захворювань, таких як рак.

Окрім діагностики, вирішальними є виявлення та усунення основних причин розвитку ЗДА (табл. 2). У дорослих хронічна прихована крововтрата часто є наслідком шлунково-кишкових захворювань [11]. Менструальна гіперменорея часто спостерігається у жінок дітородного віку, тоді як шлунково-кишкова крововтрата внаслідок злоякісних пухлин частіше трапляється у чоловіків, а також у жінок у період постменопаузи. Діагностичні процедури можуть включати аналіз калу на приховану кров та ендоскопічні дослідження, такі як гастроскопія та колоноскопія. Якщо є підозра на кровотечу в тонкому кишечнику, яку не можна виявити за допомогою зазначених методів, варто розглянути можливість проведення капсульної ендоскопії або комп'ютерної томографії органів черевної порожнини.

Таблиця 1. Диференційна діагностика ЗДА, анемії при запальних процесах та функціональної ЗДА

Показник	ЗДА	Анемія при запальних процесах	Функціональна ЗДА
Мазок крові	Мікроцитарні та гіпохромні еритроцити	Нормальні, мікроцитарні та гіпохромні еритроцити	Нормальний
Сироваткове залізо (мкг/дл)	<30	<50	Варіабельне
ЗЗЗ	>360	<300	Варіабельна
НТ	<10%	10-20%	<50%
Феритин (мкг/дл)	<15	30-200	30-500

Таблиця 2. Причини ЗДА

Підвищена втрата заліза	Недостатнє засвоєння заліза	Підвищений попит на залізо
<p>Шлунково-кишкова крововтрата:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• носова кровотеча</li> <li>• варикозне розширення вен</li> <li>• гастрит</li> <li>• виразка</li> <li>• пухлина</li> <li>• дивертикул Меккеля</li> <li>• судинна мальформація</li> <li>• запальне захворювання кишечника</li> <li>• дивертикульоз</li> <li>• геморої</li> </ul> <p>Сечостатева крововтрата:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• менорагія</li> <li>• рак</li> <li>• хронічні інфекції</li> </ul> <p>Інші причини:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• травма</li> <li>• надмірна флеботомія</li> <li>• вакуумна терапія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гастректомія (часткова або тотальна)</li> <li>• баріатрична рукавна гастректомія</li> <li>• запальні захворювання кишечника</li> <li>• інфекція <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• терапія антацидами, блокаторами <math>H_2</math>-гістамінових рецепторів, інгібіторами протонної помпи або високий рН шлунка</li> <li>• надмірне вживання висівку, таніну, фітатів або крохмалю</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• швидке зростання (підлітковий вік)</li> <li>• вагітність</li> <li>• застосування засобів, що стимулюють еритропоєз</li> </ul>

У таких регіонах, як Корея та Японія, де поширений рак шлунка, гастректомія є поширеною процедурою, яка останнім часом використовується для лікування ожиріння з використанням таких технік, як рукавна гастректомія [12, 13]. Ці операції можуть призводити до розвитку ЗДА, обходячи ділянки кишечника, критично значущі для всмоктування заліза, зменшуючи секрецію шлункової кислоти та прискорюючи спорожнення шлунка [14]. Початок ЗДА після гастректомії зазвичай спостерігається протягом 5-10 років, залежно від віку пацієнта та стану харчування. Тому регулярний контроль рівня заліза та вітаміну В12 є важливим для цих пацієнтів.

## Що таке функціональна ЗДА?

Функціональна ЗДА характеризується достатнім накопиченням заліза; однак біодоступність заліза, необхідного для виробництва еритроцитів, низька [15, 16]. Часто це результат блокади використання заліза гепсидином – стан, який може виникнути під час запальних процесів або у людей похилого віку [17, 18].

Гепсидин, який виробляється в печінці, виявлений у 1998 р. як білок (P81172). Спочатку вважали, що він має бактерицидні властивості, проте подальші дослідження показали, що гепсидин переважно регулює рівень заліза [19]. Під час запалення або інфекції вироблення гепсидину збільшується через інтерлейкін-6, який перешкоджає всмоктуванню заліза за допомогою блокування феропортину в шлунково-кишковому тракті, зниження рівня заліза в сироватці крові через блокування феропортину в макрофагах, де зберігається залізо, у такий спосіб запобігаючи вивільненню заліза [20, 21]. Гепсидин пригнічує експорт заліза через феропортин за допомогою двох механізмів. По-перше, він зв'язується з феропортином, викликаючи його убиквітинування та наступний ендоцитоз і деградацію в лізосомах [20]. По-друге, гепсидин безпосередньо закупорює центральну порожнину феропортину, перешкоджаючи транспорту заліза [21]. Для цього зв'язування необхідне залізо в центральній порожнині феропортину, а зв'язувальна спорідненість феропортину з гепсидином зростає у 80 разів у присутності заліза [22].

Пороги для діагностики функціональної ЗДА відрізняються залежно від конкретного захворювання. Наприклад, у пацієнтів із серцевою недостатністю функціональна ЗДА визначається як рівень феритину <100 мкг/л або <300 мкг/л із НТ <20%. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок – як рівень феритину, що не перевищує 500 мкг, і НТ <30% [23, 24]. Для пацієнтів у післяопераційній фазі функціональна ЗДА характеризується рівнями феритину <100 мкг та/або НТ <20% [25]. У хворих на рак функціональна ЗДА визначається рівнями феритину в діапазоні 30-500 мкг/л і НТ <50% [15]. Крім того, у хворих на рак можлива функціональна ЗДА визначається при НТ <50% і рівні феритину в межах 500-800 нг/мл.

## Анемія у хворих на рак

Анемія у хворих на рак може бути викликана різними факторами включно із втратою крові, нирковою недостатністю, хронічним запаленням та власне раком як таким, і усі вони можуть погіршувати стан [26]. Ракові клітини можуть безпосередньо порушувати еритропоєз за допомогою секвестрації заліза, зниження виробництва еритроцитів і зниження виживання еритроцитів через вироблення цитокінів [27]. Крім того, пригнічення кісткового мозку може виникнути, коли пацієнти отримують хімотерапевтичні засоби або променеви терапію, спрямовану на скелет, що призводить до анемії. Отже, оцінка причини анемії у хворих на рак потребує розгляду багатьох факторів.

Варіанти лікування анемії у хворих на рак включають переливання крові, застосування препаратів, що стимулюють еритропоєз (ПСЕ), і препаратів заліза [27]. Для швидкої корекції анемії ефективне переливання крові, однак важливо моніторити стан кровообігу та рівень заліза у пацієнтів [28, 29].

Терапія ПСЕ не забезпечує негайного підвищення рівня гемоглобіну, як при трансфузії, але поступово покращує стан

протягом двох-трьох тижнів [30]. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні епоетин альфа значно підвищив рівень гемоглобіну (2,2 проти 0,5 г/дл;  $p < 0,001$ ) і зменшив потребу в переливанні крові (24,7% проти 39,5%;  $p = 0,0057$ ) у пацієнтів, які отримували хімотерапію з приводу анемії [31]. Інше рандомізоване дослідження III фази виявило, що пацієнти з раком легень і рівнем гемоглобіну  $\leq 11$  г/дл, які отримували хімотерапію та дарбепоетин альфа, потребували менше переливань (27% проти 52%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 14-36%;  $p < 0,001$ ) порівняно з тими, хто отримував плацебо [32]. Про здатність ПСЕ зменшувати необхідність у переливанні крові також йдеться в Кокранівському огляді за участю 20 102 пацієнтів із раком, які проходили лікування цими препаратами [33]. Продемонстровано нижчий відносний ризик (ВР) переливання у пацієнтів, які отримували ПСЕ (ВР 0,65; 95% ДІ 0,62-0,68). Метааналіз оцінки ефективності дарбепоетину альфа, розпочатого при рівні гемоглобіну  $\leq 10$  г/дл у пацієнтів з анемією та раком, показав, що серед пацієнтів, які отримували дарбепоетин альфа, більше досягли підвищення рівня гемоглобіну  $\geq 1$  г/дл (коефіцієнт ризику [КР] 2,07; 95% ДІ 1,62-2,63) або  $\geq 2$  г/дл (КР 2,91; 95% ДІ 2,09-4,06) порівняно з тими, хто отримував плацебо [34], з меншою кількістю необхідних переливань (КР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,77).

Однак застосування ПСЕ пов'язане з ризиками тромботичних подій, потенційного зниження виживаності та прискорення прогресування пухлини [35-37]. Дуже важливо обговорити з пацієнтами ризики терапії ПСЕ, зокрема і можливість росту пухлини, смерті, утворення тромбів і артеріальної гіпертензії. Під час призначення ПСЕ також необхідний постійний моніторинг профілю заліза, оскільки може розвинути функціональна ЗДА.

## Лікування функціональної ЗДА

У випадках абсолютної ЗДА можна ефективно застосувати і пероральні, і парентеральні препарати заліза. Однак при функціональній ЗДА парентеральна терапія залізом є кращою через погане всмоктування перорального заліза зі шлунково-кишкового тракту, якому перешкоджає гепсидин [16]. Крім того, показано, що внутрішньовенне введення заліза покращує реакцію гемоглобіну у пацієнтів із раком, які лікуються ПСЕ [38, 39].

У нещодавніх дослідженнях вивчали введення високих доз заліза внутрішньовенно із застосуванням карбоксимальтози заліза (КЗ) при різних станах. Обсерваційне дослідження за участю 364 пацієнтів із раком, у яких було щонайменше одне контрольне вимірювання рівня гемоглобіну, показало його середнє підвищення на 1,4 г/дл при застосуванні лише КЗ і на 1,6 г/дл – у комбінації із ПСЕ [40]. Пацієнти з рівнем гемоглобіну <11 г/дл та феритину <500 мкг/мл отримали особливу користь від КЗ, а пацієнти з рівнем феритину >500 нг/мл так само відчували переваги, коли мали нижче НТ. Крім того, у проспективному обсерваційному дослідженні, проведеному у Франції, виявлено, що 1000 мг КЗ підвищували рівень гемоглобіну на 1,3 г/дл протягом трьох місяців у пацієнтів із солідними або гематологічними раковими пухлинами та на 1,4 г/дл – у поєднанні із ПСЕ [41]. Ретроспективне дослідження 303 пацієнтів у Бельгії виявило, що рівень гемоглобіну підвищився на 0,5 г/дл при застосуванні КЗ, із більш вираженою реакцією у пацієнтів із низькими базовими рівнями феритину (<100 мкг/л) [42].

Слід зазначити, що результати застосування КЗ не є однорідними чи позитивними. Так, у багаточисельному рандомізованому дослідженні FIT порівнювали застосування КЗ із пероральним прийомом добавок заліза у пацієнтів із колоректальним раком та ЗДА, що були прооперовані. Не виявлено ніякої істотної різниці у частці пацієнтів із нормальним рівнем гемоглобіну між групами застосування КЗ і пероральних препаратів заліза [43]. Крім того, у ще одному рандомізованому контрольованому дослідженні – PREVENTT – повідомляли, що передопераційне введення КЗ пацієнтам з анемією, які перенесли велику відкриту планову абдомінальну операцію, не привело до ефективного зменшення кількості переливань порівняно з плацебо [44].

Поширені побічні ефекти внутрішньовенної терапії залізом включають артеріальну гіпо- або гіпертензію, нудоту, блювання, діарею, свербіж, головний біль і запаморочення [45]. Зокрема, застосування КЗ часто призводить до гіпофосфатемії, хоча цей стан рідко є симптоматичним або клінічно проблематичним [46, 47].

Список літератури є в редакції.

Підготовлено за матеріалами: Koh J.S., Song I.C. (2024) Functional iron deficiency anemia in patients with cancer. *Blood Res.*, 59(1): 26. doi: 10.1007/s44313-024-00030-w

Підготувала Віталіна Хмельницька





# Сучасні підходи до ідентифікації та менеджменту генетичного ризику раку яєчників

Огляд гайдлайну NICE 2024

**NICE**

National Institute for Health and Care Excellence

У 2024 р. Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Сполученого Королівства Великої Британії та Північної Ірландії (NICE) випустив оновлений гайдлайн стосовно ідентифікації та менеджменту генетичного ризику раку яєчників (РЯ). Документ надає детальні рекомендації для медичних

працівників щодо виявлення пацієнтів із патогенетичним варіантом гена (ПВГ), асоційованого з РЯ, їхнього генетичного тестування та подальшого ведення. Особлива увага приділяється інформуванню пацієнтів про ризики, варіанти профілактичного лікування та психологічну підтримку. Гайдлайн також включає чіткі критерії для проведення превентивних оперативних втручань та рекомендації щодо замісної гормональної терапії. Цей документ є важливим інструментом для покращення ранньої діагностики та профілактики РЯ у пацієнтів із генетичною схильністю до цього захворювання.



- щодо консервування яйцеклітин або ембріонів;
- про генетичне тестування ризику носійства ПВГ ембріонів перед імплантацією.

Інформування стосовно оперативних втручань для зменшення ризиків виникнення РЯ:

- про оперативні втручання, що зменшують ризики, а також щодо питань, які вони вирішують;
- білатеральна сальпінгоофоректомія як оперативне втручання, що зменшує ризики, є доцільною в разі носійства ПВГ або наявності сімейного анамнезу, які підвищують ризик РЯ;
- про терміни виконання операцій, що знижують ризики, а також варіанти хірургічних втручань;
- про психологічні та сексуальні наслідки, які виникають після оперативних втручань, що зменшують ризик;
- про можливі наслідки оперативних втручань, які зменшують ризик, на інші сфери життя (рання менопауза, необхідність замісної гормональної терапії [ЗГТ], наслідки в сексуальній сфері, зміна статури, репродуктивні можливості);
- про тривалість життя у разі, якщо оперативні втручання, що зменшують ризик, не будуть виконані;
- про ризик розвитку інших видів раку (перитонеальний рак, рак грудної залози, рак підшлункової залози, рак простати, рак кишечника).

Гайдлайн NICE присвячений актуальній проблемі сімейного та генетичного ризику носійства ПВГ, асоційованого з РЯ (рис.). Документ визначає групи ризику: жінки та трансгендерні чоловіки з жіночою репродуктивною системою (яєчники, маткові труби, матка) як потенційні носії ПВГ. Варто зазначити, що у чоловіків і трансгендерних жінок із чоловічою статевією системою РЯ не розвивається, проте носійство ПВГ створює ризик генетичної передачі схильності до РЯ потомству та підвищує ймовірність розвитку інших злоякісних новоутворень.

ПВГ включає мутації в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2* та *MSH6*. Показово, що у більшості носіїв ПВГ відсутній сімейний анамнез захворювання, який би підтверджував генетичний ризик. Лише 3% носіїв обізнані про свій статус. Важливо наголосити, що у більшості жінок та осіб, народжених із жіночою репродуктивною системою, які є носіями ПВГ, РЯ не розвинеться.

Розроблено комплексну стратегію інформування та ведення пацієнтів із ПВГ, асоційованого з РЯ. Документ визначає головні напрямки менеджменту для мультидисциплінарної команди, що включає лікарів первинної ланки, генетиків, гінекологів та онкологів (панель).

В оновленому документі запропоновано структурований підхід до оцінювання генетичного ризику та тестування пацієнтів на носійство ПВГ, асоційованого з РЯ. Детально окреслено алгоритм інформування та консультування пацієнтів включно з оцінюванням сімейного анамнезу до 3-го покоління, визначенням членів родини у групі ризику та організацією каскадного тестування. Особливу увагу приділено менеджменту пацієнтів

із підтвердженим сімейним варіантом захворювання, зокрема питанням репродуктивного планування та ризик-редуючих оперативних втручань. Чітко визначені критерії скерування на генетичне тестування забезпечують системний підхід до виявлення носіїв ПВГ та їхнього подальшого спостереження.

## Рекомендації щодо оцінювання генетичного ризику та генетичного тестування

- Необхідно надати інформацію про оцінювання ризику носійства ПВГ, а також стосовно сімейного анамнезу (аж до 3-го покоління) за потреби.

Панель

### Основні аспекти інформування пацієнтів

#### Генетичні та популяційні ризики:

- оцінка ризику РЯ на основі сімейного анамнезу;
- підвищений ризик у специфічних етнічних групах (євреї-ашкеназі, сефарди, жителі Гренландії);
- особливості носійства ПВГ у чоловіків та трансгендерних жінок із чоловічою репродуктивною системою.

#### Клінічні аспекти:

- взаємозв'язок між сімейними випадками РЯ та особистим ризиком;
- значення змін у сімейному анамнезі;
- тривожні симптоми РЯ (абдомінальний дискомфорт, розлади травлення, тазовий біль, урологічні симптоми);
- фактори ризику РЯ (епідеміологічні показники, вплив гормональної терапії, репродуктивний анамнез, спосіб життя).

#### Діагностично-лікувальна тактика:

- показання до генетичного консультування та тестування;
- методологія оцінювання ризику та стратегії менеджменту;
- необхідність міждисциплінарних консультацій.

#### Психосоціальна підтримка:

- психологічний супровід, особливо щодо тривожних розладів;
- доступ до ресурсів підтримки (державні програми, пацієнтські організації, спеціалізована допомога).

- Визначити, які члени сім'ї можуть бути в групі ризику; порадити, у якому віці розпочати тестування.
  - Розповісти про генетичне тестування, його мету, значення результатів, їхню інформативність.
  - Інформувати щодо важливості обговорення результатів обстеження родичів включно з різними методами контакту з ними стосовно каскадного тестування.
  - Повідомити про наступний крок, який залежатиме від результатів оцінювання ризику (включно зі зверненням до лікарів первинної ланки, менеджментом на вторинній ланці, консультаціями генетичних центрів, хірургічним лікуванням або спостереженням).
  - Інформувати щодо питань, які стосуються генетичного тестування, оперативних втручань, що зменшують ризик, фертильності та репродуктивних планів, менопаузи та менеджменту її симптомів.
  - Ознайомити з результатами наукових досліджень, які можуть бути корисними.
- Якщо генетичне тестування не було запропоноване:
- повідомити про причину цього;
  - порадити звернутися до лікарів первинної ланки, щоб обговорити, чи є певні зміни в сімейному анамнезі або в розвитку симптомів.

## Рекомендації щодо менеджменту пацієнта онкологом у разі підтвердженого сімейного варіанта РЯ

### У разі ризику розвитку РЯ:

- надати інформацію стосовно персонального ризику розвитку сімейного варіанта РЯ (як цей ризик оцінюється, що означає індивідуальне оцінювання ризику) та інших чинників, які можуть підвищувати або знижувати ризик розвитку захворювання;
  - надати інформацію та підтримку для спільного ухвалення рішень.
- Інформування стосовно репродуктивних планів:
- про успадкування патогенетичного варіанта дітьми;
  - про вплив оперативного лікування для зменшення ризиків щодо репродуктивної функції;

## Оцінювання ризику носійства ПВГ

Коли лікарі первинної і вторинної ланки повинні скеровувати пацієнтів на генетичні тестування і консультування:

- якщо родичі першого порядку мають РЯ;
- у разі наявності родичів по материнській або батьківській лінії другого порядку з РЯ;
- якщо пацієнти відповідають критеріям генетичного тестування;
- якщо пацієнти належать до групи підвищеного ризику;
- якщо такі пацієнти були ідентифіковані через каскадне тестування;
- якщо пацієнтам із діагнозом РЯ не виконували генетичне тестування.

## Критерії для генетичного тестування та консультування Сімейний варіант РЯ

Кому рекомендоване генетичне тестування:

- тим, хто не має РЯ, але має підвищений ризик носійства ПВГ із підтвердженим сімейним анамнезом (табл. 1);
- тим, хто має родичів із підтвердженим раком грудної залози або РЯ, яким генетичне тестування не проводилося (або відсутня згода пацієнта).



Рисунок. Матка із раком яєчника

Таблиця 1. Показники ризику ПВГ після проведення генетичного тестування

Вік пацієнта	Жінки, трансгендерні чоловіки, небінарні особи із жіночою репродуктивною системою	Чоловіки, трансгендерні жінки, небінарні особи із чоловічою репродуктивною системою
30-39 років	≥2%	≥6%
40-49 років	≥2%	≥9%
50-59 років	≥3%	≥10%
60-69 років	≥6%	≥10%
70-79 років	≥10%	≥10%

Таблиця 2. Час і види оперативних втручань, що зменшують ризик РЯ в осіб із ПВГ

ПВГ	Оперативне втручання	Вік пацієнта
BRCA1	Білатеральна сальпінгоофоректомія	Не раніше ніж >35 років
BRCA2	Білатеральна сальпінгоофоректомія	Не раніше ніж >40 років
RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 ПВГ із ризиком розвитку РЯ 5%	Білатеральна сальпінгоофоректомія	Не раніше ніж >45 років
MLH1, MSH2, MSH6	Гістеректомія з білатеральною сальпінгоофоректомією (для одночасного зниження ризику раку ендометрія та РЯ)	Не раніше ніж >35 років

Відповідно до гайдлайну, специфічні популяційні групи демонструють підвищений ризик носійства ПВГ, асоційованого з РЯ. До них належать євреї-ашкеназі та сефарди, а також жителі Гренландії. Важливо зазначити, що скринінг рекомендований також у разі наявності родича другого порядку із зазначених вище груп.

Показання до проведення генетичного дослідження та консультування щодо спадкових мутацій за таких гістологічних типів пухлин яєчників:

- інвазивний епітеліальний РЯ;
- пухлина з клітин Сертолі – Лейдіга;
- дрібноклітинна карцинома гіперкальціємічного типу;
- пухлина із клітин статевого тяжа яєчника з кільцеподібними каналцями;

- ембріональна рабдоміосаркома;
- андробластома.

Оновлений гайдлайн пропонує комплексний підхід до превентивних заходів щодо РЯ включно з медикаментозними та хірургічними стратегіями. У документі чітко зазначено, що застосування ацетилсаліцилової кислоти як профілактичного засобу не рекомендоване.

Щодо гормональної профілактики, експерти рекомендують розглянути застосування комбінованих оральних контрацептивів за умов дотримання двох ключових критеріїв:

- співвідношення «користь/ризик» має бути в бік зниження ризику РЯ порівняно з потенційним ризиком розвитку раку грудної залози;

- рішення має ухвалюватися з урахуванням можливості проведення ризик-редуючих оперативних втручань згідно із встановленими термінами.

Хірургічна профілактика рекомендована за таких умов:

- відсутність репродуктивних планів або намірів природного запліднення;
- загальний ризик виживаності при РЯ ≥5% (підтвержене носійство ПВГ або спадкова схильність до раку).

Слід наголосити, що рішення щодо ризик-редуючих оперативних втручань ухвалюється на індивідуальній основі з урахуванням таких факторів:

- вік пацієнта;
- тип ПВГ (табл. 2);
- сімейний анамнез;
- висновки мультидисциплінарної команди, що спеціалізується на веденні пацієнтів із РЯ.

Тотальна гістеректомія як профілактичне втручання при ризику раку ендометрія показана пацієнтам віком ≥45 років із гетерозиготним *PMS2* ПВГ за відсутності сімейного анамнезу РЯ. У пацієнтів молодшого віку рішення про ризик-редуючі втручання ухвалюється індивідуально, на основі комплексної оцінки ризиків та інформованої згоди.

Важливо підкреслити, що тотальна гістеректомія не рекомендована носіям інших ПВГ, окрім *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* і *PMS2*, за відсутності високого індивідуального ризику раку ендометрія.

Передопераційне обстеження включає:

- інтравагінальне УЗД;
- визначення онкомаркера Са 125;
- біопсію ендометрія перед гістеректомією.

Інтраопераційний протокол передбачає обов'язкове виконання перитонеальних

зливів із подальшим цитологічним дослідженням для виключення дисемінації пухлинного процесу.

Післяопераційний менеджмент включає призначення ЗГТ до середнього віку менопаузи (близько 51 року) пацієнтам після білатеральної сальпінгоофоректомії за відсутності раку грудної залози.

**Диференційований підхід до ЗГТ передбачає:**

- комбіновану терапію при збереженій матці;
- монотерапію естрогенами після гістеректомії;
- ранню післяопераційну ініціацію;
- можливість інтраопераційного встановлення левоноргестрел-вмісної внутрішньоматкової системи;
- індивідуальне оцінювання співвідношення «ризик/користь» у разі продовження ЗГТ після середнього віку менопаузи.

**Отже, оновлений гайдлайн NICE 2024 – це комплексний, персоналізований підхід до менеджменту генетичного ризику РЯ. Документ пропонує чіткі критерії для ідентифікації груп ризику та алгоритми генетичного тестування, що особливо актуально з огляду на те, що лише 3% носіїв ПВГ, асоційованого з РЯ, обізнані про свій статус. Запропоновані рекомендації є важливим кроком у напрямку персоналізованої медицини й можуть слугувати основою для розроблення локальних протоколів з урахуванням специфіки національних систем охорони здоров'я.**

Реферативний огляд підготувала  
**Оксана Кравчук**

За матеріалами:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng241>

## НОВИНИ

### Оновлені рекомендації ВООЗ: одноразова схема введення вакцини проти ВПЛ є ефективною

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила, що четверта дозволена для використання вакцина проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) Сесолін була схвалена до введення у схемі одноразових доз. Рішення ухвалене на основі нових даних про вакцину, що відповідає критеріям, викладеним у рекомендаціях стосовно альтернативного використання вакцин проти ВПЛ за схемами одноразового введення. Це важливе оновлення сприятиме більшому охопленню вакцинацією, що рятує від раку шийки матки (РШМ). «Додавши цей варіант одноразової схеми вакцинації проти ВПЛ, ми зробили ще один крок до того, щоб залишити рак шийки матки в минулому», – зазначив генеральний директор ВООЗ Тедрос Аданом Гебреїсус.

ВПЛ належить до родини *Papillomaviridae*, безоболонкових вірусів з однією ДНК. Резервуаром і джерелом інфекції є людина; механізм передачі – контактний (переважно статевий). Передбачається, що впродовж життя із цими вірусами контактуватимуть приблизно 80% світової популяції. РШМ, спричинений певними типами ВПЛ, є четвертим за поширеністю пухлинним процесом у жінок у світі. Крім цього виду раку, інфікування ВПЛ високого онкогенного ризику також пов'язано з раком ротової порожнини, анального отвору, піхви, чоловічого статевого члена тощо.

Понад 95% із 660 тис. випадків РШМ, які щорічно фіксуються у всьому світі, спричинені ВПЛ. Кожні дві хвилини одна жінка помирає від цієї патології, і 90% таких смертей припадає на країни з низьким і середнім рівнями доходу. Із 20 найбільш уражених РШМ країн 19 – країни Африки. Упровадженню вакцини проти ВПЛ із 2018 р. перешкоджає дефіцит

постачань у всьому світі, а проблеми з виробництвом, з якими стикнувся один із виробників на початку цього року, призвели до подальшого дефіциту, що потенційно позначиться на здоров'ї мільйонів дівчат, які потребують вакцини.

«Повністю вакцинувати 90% дівчат вакциною проти ВПЛ до 15 років – це головна мета глобальної стратегії ВООЗ щодо ліквідації раку шийки матки, – зазначила директорка Департаменту імунізації, вакцин та біопрепаратів ВООЗ Кейт О'Браєн. – Враховуючи нинішні проблеми з постачанням, додавання одноступеневі вакцини означає, що країни матимуть більший вибір вакцин для більшого охоплення імунізацією».

На початку цього року країни та партнери надали майже 600 млн доларів США на фінансування заходів ліквідації РШМ.

Джерело: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379113/97892240100930-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

### Нова методика дає змогу проводити комплексне генетичне дослідження ембріонів за допомогою всього лише одного тесту

Учені з Каролінського інституту (Швеція) та Маастрихтського університету (Нідерланди) розробили методику, яка дає змогу досліджувати ембріони на наявність усіх відомих генетичних аномалій за допомогою одного тесту. Новий метод є більш точним і швидким, ніж наявні способи, що збільшує шанси на народження здорової дитини у батьків із підвищеним ризиком спадкових захворювань. Результати роботи вчених були опубліковані у *Nature Communications*.

Майбутні батьки, які мають ризик народження дитини із серйозним спадковим захворюванням або

повторних викиднів через хромосомні аномалії, можуть обрати передімплантаційну генетичну діагностику (ПГД), також відому як відбір ембріонів. Під час проведення процедури ембріони перевіряються на наявність відомих генетичних аномалій, і після цього здорові зразки вводять у матку. На чолі з генетиком Масудом Замані Естекі науковці розробили техніку, яка може проаналізувати весь геном – усі гени та хромосоми – в одному тесті. Це означає, що будь-яку спадкову хворобу тепер можна виявити швидше та ефективніше.

Раніше для виявлення різних типів аномалій були потрібні кілька тестів, тобто кожна пара мала пройти окреме генетичне обстеження, щоб вирішити, яке дослідження виконати. Завдяки новому тесту, який може виявити всі відомі типи аномалій, попередня процедура є однаковою для всіх і набагато швидшою. Крім того, ця методика також може виявляти специфічні генетичні аномалії, а саме ті, що є в ДНК поза клітинним ядром (мітохондріальна ДНК), наприклад, за синдрому MELAS.

Нова методика зараз використовується в Маастрихтському університеті, єдиному центрі ПГД у Нідерландах. Очікується, що схожі центри в інших країнах також запровадять цю техніку.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-51508-1>

Ще більше новин на спеціалізованому медичному порталі

**Health-ua.com**  
Спеціалізований медичний портал



# 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!



# Лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи в рекомендаціях та українських реаліях

Сьогодні медицина являє собою високотехнологічну галузь, в якій процеси відбуваються на дуже глибоких молекулярних рівнях. Хіміотерапія діє на рівні ядра клітини, пошкоджуючи ДНК, що призводить до загибелі пухлинних клітин, але є чимало інших точок прикладання дії, через які можна впливати на злоякісні клітини, водночас не пошкоджуючи здорові. Це ціла низка препаратів – моноклональні антитіла, інгібітори протеасом, імуномодулятори, «checkpoint»-інгібітори, – і щороку їх стає більше. 3 жовтня 2024 р. у Києві проходила науково-практична конференція за міжнародної участі «Вимір якості життя хворих на шпальтах видань експериментальної і клінічної онкології: виклики та можливості». Одна з доповідей, яку представив Лесь Миронович Лукавецький, лікар-гематолог вищої категорії, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (Львів), була присвячена темі лікування рецидивної та рефрактерної множинної мієломи, а саме пошуку індивідуальної для кожного пацієнта схеми лікування, оптимальної і з погляду ефективності, і фінансової доступності.

Хворих із множинною мієломою (ММ) та іншими злоякісними пухлинами дуже важливо ефективно лікувати вже з першої лінії терапії, тому що кількість пацієнтів, які досягають терапії пізніх ліній, значно знижується. У разі лікування наступних рецидивів частота відповіді знижується майже вдвічі до третього рецидиву. Реальна картина ведення пацієнта із ММ виглядає так: діагностування захворювання → вирішення питання щодо проведення аутологічної трансплантації кісткового мозку → через певний час перший рецидив → подальше рецидивування щоразу через менші проміжки часу → розвиток рефрактерної хвороби, коли вже ніякі методи недостатньо допомагають. Необхідно застосовувати найкращу доступну терапію в кожній лінії, адже з кожною лінією терапії втрачається 15-35% пацієнтів. Це значна проблема і серйозний виклик.

Лікування має бути ефективним і добре переноситись, щоб пацієнти могли повернутися до свого попереднього рівня якості життя. Під час вибору оптимального лікування ММ слід враховувати всі фактори: вік пацієнта, супутню патологію, перебіг хвороби, ризики (зокрема цитогенетичні, молекулярні), попередньо застосований препарат, токсичність під час попереднього лікування, проведену трансплантацію, уподобання пацієнта, логістику введення препаратів.

Слід розуміти, що кожна нова схема лікування забезпечує пацієнту приблизно два-три роки контролю над захворюванням, не усуваючи небезпеки рецидиву. Оптимальне лікування припускає нові варіанти при кожному рецидиві, оскільки використання попередніх ліків часто виявляється значно менш успішним.

Сучасна терапія ММ потребує адекватної оцінки її ефективності. Раніше критерієм якісно проведеної терапії була посиленна або повна відповідь, але з появою нових опцій для діагностики як головної ціль лікування починає розглядатись мінімальна залишкова хвороба (МЗХ). Для визначення повної відповіді ММ на лікування та статусу МЗХ (–) чи МЗХ (+) використовують:

- в кістковому мозку – аналіз генетичної послідовності та проточну цитометрію нового покоління;
- в периферичній крові – визначення вільної ДНК та виявлення М-протеїну шляхом імунофіксації та/або електрофорезу і мас-спектрометрії.

Згідно з даними досліджень, у випадках досягнення МЗХ (–) виживаність значно краща [1]. Чим менше злоякісних клітин виявляють в популяції інших клітин – тим кращий прогноз. Але важливим є не лише досягнення МЗХ (–), але й її утримання.

Значний вплив на якість життя має також фінансовий аспект діагностики та подальшого лікування – так звана фінансова токсичність. Тому лікар повинен віддавати перевагу ефективним, безпечним, фінансово доступним препаратам, які забезпечать добру якість життя пацієнтам. Наразі спостерігається тенденція переходу від ери цитостатичної терапії до епохи нехіміотерапевтичного лікування злоякісних пухлин. Так, із рекомендованих схем для первинних пацієнтів із ММ, і кандидатів, і не кандидатів на трансплантацію, найбільш доступніша в Україні – VRD (бортезоміб + леналідомід + дексаметазон). Наразі в країнах Європи для лікування ММ переважно зареєстровані препарати нехіміотерапевтичного походження. В останніх рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) 1.2025 залишаються і цитостатичні препарати, такі як циклофосфамід, ліпосомальний доксорубіцин, але їх переважно застосовують за певних умов.

Існує окремий клас «вразливих» пацієнтів (похилого віку; із психічними захворюваннями або хворобами, притаманними старшому віку; із проблемами зору, слуху, пам'яті тощо), де треба досягти зменшення імуносупресії, токсичності, а також знизити ризик розвитку вторинних пухлин. Досі незрозуміло, що робити, коли не вдалося досягти МЗХ (–),

особливо у «вразливих» пацієнтів. Але відомо, що робити, якщо хворий втратив МЗХ (–): треба готуватися до рецидиву, а значить – наступної лінії терапії. При розвитку рецидиву ММ потрібна інтенсифікація терапії, тобто вибір ефективного режиму, який дасть змогу побороти цей рецидив і досягти максимальної відповіді. Слід розуміти, що не кожний «вразливий» пацієнт може адекватно перенести і позитивно відповісти на інтенсивну цитостатичну терапію, тому майбутнє, очевидно, за малотоксичною (таргетною) терапією.

Карфілзоміб являє собою інгібітор протеасом нового покоління із незворотнім зв'язуванням протеасоми. Він пригнічує протеасомну активність і стримує протеасоми від переробки зайвих білків у клітині. Це призводить до накопичення білка всередині пухлинної клітини, наслідком чого є її апоптоз, тобто загибель. У дослідженні ENDEAVOR, в якому порівнювали ефективність карфілзомібу з дексаметазоном та бортезомібу з дексаметазоном, показано більш високу виживаність без прогресування та кращу загальну виживаність при застосуванні режиму карфілзоміб + дексаметазон. Так, досягнуто зниження ризику прогресування захворювання або смерті на 47% і зниження ризику смерті на 21%. За висновком авторів, карфілзоміб продемонстрував статистично та клінічно значущу перевагу перед бортезомібом при рефрактерній/резистентній множинній мієломі із двократним покращенням медіани виживаності без прогресування. Крім того, він мав сприятливий профіль безпеки. Ці дані свідчать, що карфілзоміб є потенційно кращим у своєму класі агентом для лікування пацієнтів із рефрактерною/резистентною ММ.

Наразі в Україні більшість пацієнтів із ММ отримують початкову схему терапії на основі бортезомібу. Є й ті, хто не відповідає на таку терапію. Тож чи можуть пацієнти очікувати більшого від лікування?

Слід розуміти, що пацієнти із ММ високого ризику залишаються складними для діагностики та лікування. Майже третина хворих із ММ під час повного та якісного обстеження виявляються пацієнтами високого ризику. Для покращення клінічних результатів вкрай важливо розробити інструменти для легкої ідентифікації таких пацієнтів та надання їм найбільш ефективних і доступних опцій лікування. Стратегія лікування при ММ високого ризику полягає в тому, щоб діяти інтенсивно та швидко. Рекомендовано, зокрема, лікування інгібітором протеасом, леналідомідом та дексаметазоном із подальшою підтримкою до прогресування захворювання. Також можна розглянути можливість додавання даратумумабу до триплетної основи (квадруплет). Важливо розуміти: найефективніші методи лікування слід застосовувати на ранніх стадіях, а не залишати їх на потім.

На сьогодні карфілзоміб являє собою нову опцію при лікуванні резистентної/рефрактерної ММ. Це інгібітор протеасом нового покоління, ефективний при резистентності до бортезомібу, який може «долати» цю резистентність. В Україні зареєстрований генеричний карфілзоміб. За дозуванням, часом розведення, профілем домішок, осмолярністю та рН він відповідає оригінальному препарату. Отже, для бортезоміб-рефрактерних пацієнтів у нашій країні відтепер доступна схема: карфілзоміб + леналідомід + дексаметазон.

Далі спікер коротко представив минуле, сьогодення та майбутнє в лікуванні ММ. Так, в «паліативну» еру лікарі мали лише декілька опцій для покращення стану пацієнта, щоб допомогти йому уникнути болю, наслідків у вигляді переломів кісток, відмови нирок, анемії тощо. З появою першого високодозового мелфалану почалася хіміотерапевтична ера з трансплантацією, що покращило ситуацію, але не радикально. Наразі є надія, що на фоні імунотерапії та таргетної терапії пацієнти з ММ матимуть таку саму тривалість життя, як і загальна популяція.



Л.М. Лукавецький

Наразі метою терапії ММ вважають досягнення та утримання МЗХ (–). Саме за статусом МЗХ модифікують інтенсивність лікування відповідно до «вразливості» пацієнта. Але навіть досягнення МЗХ (–) не дає гарантій від рецидиву захворювання. Тому необхідна адаптація терапії до стану хворого та особливостей мієломи. Майбутнє лікування пацієнтів із ММ належить саме нехіміотерапевтичним лікувальним опціям.

Л. Лукавецький також поділився особистим досвідом – першим клінічним випадком лікування пацієнта з ММ із застосуванням саме карфілзомібу.

## Клінічний випадок

Пацієнт І., чоловік, 1956 р.н.

Скарги на помірну загальну слабкість.

**Анамнез хвороби.** Вважає себе хворим із серпня 2022 р., коли через больові відчуття в попереку проведено магнітно-резонансну томографію. Виявлено зміни, після проведеної скінтиграфії скерований до гематолога.

23.01.2023 р.: електрофорез та імунофіксація сироватки крові та добової сечі – виявлено моноклональний IgG kappa 24,27 г/л в сироватці крові, в сечі білок Бенс-Джонса не виявлено.

Трепанобіопсія кісткового мозку від 14.11.2022 р.: морфологічна картина відповідає плазмоклітинній мієломі. Не кандидат на трансплантацію.

Із 24.02.2023 р. отримав 12 курсів терапії за схемою VCD/VRD (бортезоміб + циклофосфамід/леналідомід + дексаметазон).

З огляду на резистентний перебіг ММ пацієнту з 13.12.2023 р. проведено чотири курси лікування за схемою V + PomDex/PomDex (бортезоміб + помалідомід, дексаметазон).

Пацієнт занесений до категорії «вразливих», адже з анамнезу життя відомо, що хворіє на епілепсію з 1975 р. (отримує вальпроат натрію), гіпертонічну хворобу (із 2006-го), аденому передміхурової залози (з 2022 р.).

Особливих зауважень з боку об'єктивного статусу не виявлено. Пацієнт доволі кремезної статури. Артеріальний тиск на момент обстеження в нормі. Інші показники без суттєвих відхилень.

**Клінічний діагноз:** «Множинна мієлома IgG, IIA ст. (за B. Durie, S. Salmon), дифузно-вогнищева форма, з ураженням кісток скелету, секретуюча, резистентний перебіг. ISS – I ст.».

**Призначене лікування:** карфілзоміб із розрахунку на м<sup>2</sup> внутрішньовенно, леналідомід 25 мг перорально, дексаметазон 20 мг перорально, ацикловір 500 мг 1 табл. перорально, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 табл. перорально, магнію аспарагінат/калію аспарагінат 0,175/0,175 г 1 табл. три рази на добу, омепразол 40 мг 1 табл. двічі на добу, сульфаметоксазол/триметоприм 960 мг, золедроновна кислота 4,0 мг внутрішньовенно.

На фоні лікування пацієнт відчуває покращення самопочуття, зменшення вираженості болю в попереку, продовжує активне життя, працює.

Отже, доцільно переходити на такі схеми лікування, які дають можливість уникнути призначення руйнівних субстанцій для організму. Головне мистецтво лікування полягає в тому, щоб знайти індивідуальну для кожного пацієнта схему – максимально ефективну, без токсичного впливу, яка сприятиме подовженню життя пацієнта і покращенню його якості.

## Література

1. Moreau P. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet. Volume 397. Issue 10292, 2361-2371.
2. Dimopoulos M. A. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. Volume 18. Issue 10, 1327-1337.

Підготувала Віталіна Хмельницька

Статтю підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. COR-18-11-2024-ONCO-9.4

# Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)

## Стандарт медичної допомоги

**Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) посідає перше місце в структурі злоякісної патології дитячого віку. Всебічна діагностика (цитоморфологічна, імуноцитологічна, генетична), застосування ризик-адаптованих стратегій лікування із дотриманням відповідних доз та часової інтенсивності лікування, профілактика і надання адекватної допомоги у разі розвитку ускладнень сприяють досягненню тривалої безрецидивної виживаності пацієнтів на рівні не менше ніж 85%. Цей стандарт визначає надання допомоги пацієнтам із ГЛЛ віком на момент діагностики від одного до 18 років із відсутністю реаранжування генів *BCR/ABL* (Ph-негативний ГЛЛ) та відсутністю Ph-подібних молекулярно-генетичних перебудов.**

### Загальна частина

#### Діагноз: Гострий лімфобластний лейкоз

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: С91.0: Гострий лімфобластний лейкоз.

### Розділ I. Організація надання медичної допомоги дітям із ГЛЛ

#### Положення стандарту медичної допомоги (СМД)

Медична допомога пацієнтам із ГЛЛ має надаватись у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що спеціалізуються з медичної допомоги пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями.

Медична допомога пацієнтам із ГЛЛ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців із відповідною кваліфікацією і досвідом лікування злоякісних новоутворень гемопоетичної системи у дітей.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-педіатри, лікарі інших спеціальностей – мають бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів злоякісних захворювань крові з метою їхнього раннього виявлення та своєчасного направлення дитини із підозрою щодо ГЛЛ до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Встановлення діагнозу ГЛЛ та подальший контроль під час лікування мають здійснюватись централізовано на базі визначеної референс-лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань у дітей, що має відповідне матеріально-технічне та кадрове забезпечення.

Об'єм, характер, тривалість та всі аспекти лікування, ризику, пов'язані із певним методом або етапом терапії, потрібно обговорювати із пацієнтом та/або батьками/піклувальниками/опікунами пацієнта або законними представниками у такий спосіб, який буде зрозумілим та враховуватиме їхній індивідуальний культурний та освітній рівень.

#### Обґрунтування

Ранні, надранні рецидиви, випадки рефрактерного перебігу захворювання здебільшого потребують виконання аlogenної трансплантації кісткового мозку (ТКМ) за наявності показань, для чого необхідна максимально швидка координація між відповідними ЗОЗ. Це дає змогу досягати 65-70% тривалої безрецидивної виживаності у пацієнтів із рецидивами ГЛЛ.

Мультидисциплінарний підхід на основі взаємодії багатопрофільної команди фахівців, що ухвалюють узгоджені клінічні рішення відповідно до конкретних потреб пацієнта, є найважливішим фактором для забезпечення ефективного лікування.

#### Критерії якості медичної допомоги

##### Обов'язкові

1) Наявні затверджені на рівні ЗОЗ документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасної діагностики та лікування пацієнтів дитячого віку із ГЛЛ.

2) Наявний задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений із пацієнтом та/або батьками/піклувальниками/опікунами пацієнта або його законними представниками і доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, загальний план лікування та особливості його проведення.

3) Батьків/піклувальників/офіційних опікунів та пацієнта слід забезпечити у доступній формі інформацією щодо його стану, наявних діагностичних та лікувальних опцій, очікуваних результатів лікування, можливих ускладнень та побічних ефектів кожного виду терапії, узгодженого плану лікування та подальшого спостереження; навчити навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги. Їм надають контакти для отримання додаткової інформації та консультацій.

### Розділ II. Діагностика

#### Положення СМД

Наявність злоякісного новоутворення крові може запідозрити лікар будь-якої спеціальності на основі виявлення характерних клінічних, та/або лабораторних ознак, та відсутності інших причин, які б пояснювали наявні зміни у стані пацієнта або виявлені лабораторні зміни. У разі обґрунтованої підозри для встановлення та підтвердження діагнозу ГЛЛ його потрібно направити до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями, впродовж 72-х годин з моменту виникнення такої підозри.

Комплексна діагностика ГЛЛ передбачає не тільки встановлення факту наявності захворювання на підставі цитоморфологічного, цитохімічного, імуноцитологічного, цитогенетичного досліджень аспіратів кісткового мозку та дослідження стратифікуючих молекулярно-генетичних і цитогенетичних аномалій у спеціалізованій лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань у дітей, а й визначення обов'язкових прогностичних характеристик захворювання, відповідно до яких надалі визначається стратегія лікування.

За результатом первинного обстеження пацієнта встановлюють діагноз відповідно до класифікації гострих лейкоемій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейської групи з імунологічного вивчення лейкозів (EGIL), батареї тестів для оцінювання лобної дисфункції (FAB), визначають ЦНС-статус, проводять ініціальну стратифікацію до групи ризику, діагностику специфічних невідкладних станів та/або ускладнень, асоційованих із ГЛЛ. Послідовність виконання окремих досліджень може бути змінена та/або відтермінована за необхідності.

У разі наявності на момент встановлення діагнозу ГЛЛ невідкладного стану, асоційованого із ГЛЛ, комплекс первинного та подальшого обстеження має включати методи контролю його (невідкладного стану) перебігу.

#### Обґрунтування

Клінічна картина при ГЛЛ у дітей здебільшого є неспецифічною і може маскувати наявність злоякісного процесу під великий спектр патології дитячого віку. ГЛЛ у дітей переважно маскується під ортопедо-травматологічну патологію (реактивні або септичні артрити, транзиторні синовіти), ревматологічну патологію (ювенільний ідіопатичний артрит [ЮІА], системний червоний вовчак [СЧВ]), інфекційну патологію (інфекційний мононуклеоз), неврологічну патологію (полірадикулопатія, парези лицьового нерва у разі залучення центральної нервової системи [ЦНС]).

Характерні лабораторні зміни включають лейкопенію із нейтропенією та відносним лімфоцитозом, лейкоцитоз із вираженим переважанням клітин лімфоїдного ряду (відносний лімфоцитоз >85%), нормохромну анемію, тромбоцитопенію, виражене підвищення ШОЕ.

Субстратом захворювання є безконтрольна проліферація в кістковому мозку клітин попередників лімфоїдного ряду (лімфобластів), проте їхня відсутність при цитоморфологічному дослідженні периферичної крові не виключає наявності захворювання.

Стандартом діагностики ГЛЛ є цитоморфологічне, цитохімічне, імуноцитологічне та стратифікуюче генетичне (молекулярно-цитогенетичне, молекулярно-генетичне) дослідження аспіратів кісткового мозку з не менше ніж двох точок (крило(а) клубової(их) кістки(ок) та грудина).

Окрім безпосередньої діагностики ГЛЛ обов'язковим є виконання додаткових обстежень, а саме: ініціальної люмбальної пункції (ЛП) із дослідженням препаратів цитоцентрифугату спинномозкової рідини (СМР), виготовлених методом рідинної цитології із метою встановлення ініціального ЦНС-статусу; виконання візуалізаційних досліджень на підставі наявної клінічної симптоматики пацієнта (рентгенографія грудної клітки, щоб виключити наявність пухлини середостіння; ультразвукове дослідження [УЗД] ший та черевної порожнини; спіральна комп'ютерна томографія [КТ] органів грудної та черевної порожнини; магнітно-резонансна терапія [МРТ] головного мозку тощо); огляд та консультація фахівців (невролог, офтальмолог тощо). Діагностична ЛП із дослідження цитоцентрифугату СМР проводиться із метою належного визначення ЦНС-статусу. Виконання діагностичної ЛП може поєднуватись із першим інтратекальним введенням цитостатика у разі попереднього морфологічного підтвердження діагнозу ГЛЛ.

Первинну аспіраційну біопсію кісткового мозку та особливо ініціальну ЛП має виконати спеціаліст із найбільшим досвідом у здійсненні цих інвазивних маніпуляцій та під загальним знеболенням (седацією).

#### Критерії якості медичної допомоги

##### Обов'язкові

1) Діагностичні заходи для встановлення діагнозу ГЛЛ передбачають збір та ретельне документування анамнезу захворювання із визначенням перших симптомів, лабораторних змін, динаміки їхнього розвитку; проведення специфічних лабораторних та інструментальних досліджень.

2) Діагностична аспіраційна біопсія кісткового мозку виконується за наявності обґрунтованої підозри щодо злоякісного захворювання крові з не менше ніж двох точок.

3) Обов'язковим є цитоморфологічне, імуноцитологічне, молекулярно-генетичне та цитогенетичне дослідження отриманих аспіратів.

4) З метою визначення ЦНС-статусу проводиться ініціальна ЛП із дослідженням цитоцентрифугату СМР, яка може бути поєднана із першим введенням цитостатика (метотрексату [MTX]). Визначення морфології клітин СМР в нативних препаратах без застосування методів рідинної цитології не є достатнім для об'єктивного визначення ЦНС-статусу.

5) Протипоказаннями для проведення ініціальної діагностичної ЛП є рівень тромбоцитів нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$  та/або рівень лейкоцитів  $>100 \times 10^9/\text{л}$ . У разі поєднання ініціальної діагностичної ЛП із першим інтратекальним введенням цитостатика гіперлейкоцитоз (рівень лейкоцитів  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ) не є абсолютним протипоказанням для виконання ініціальної ЛП, оскільки одночасне введення цитостатика (MTX) є додатковим фактором захисту від специфічного лейкоемічного ураження ЦНС.

6) Визначення ЦНС-статусу (панель 1, таблиця 1).

7) Лабораторні дослідження включають загальний аналіз крові, визначення групи крові та резус-фактора, біохімічні дослідження крові (білірубін, аспартатамінотрансфераза [АсАТ], аланінамінотрансфераза [АлАТ], гамма-глутамілтрансфераза [ГГТ], лужна фосфатаза [ЛФ], лактатдегідрогеназа [ЛДГ], креатинін, сечовина, сечова кислота, К, Na, Ca, P), коагулограму, загальний аналіз сечі, бактеріологічні дослідження, вірусологічні дослідження (вірусні гепатити, вірус імунодефіциту людини [ВІЛ]).

8) Призначаються інструментальні дослідження: рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції до проведення будь-яких інвазивних втручань; УЗД ший та черевної порожнини, органів калитки у хлопчиків; електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (Ехо-КГ).

9) При виявленні будь-яких рентгенологічних змін призначається спіральна КТ.

10) За наявності або відсутності неврологічної симптоматики всім пацієнтам має бути проведений огляд невролога та офтальмолога; за наявності показань обов'язково призначається МРТ головного мозку.

11) За результатом первинного обстеження пацієнта має бути встановлено діагноз відповідно до класифікації гострих лейкемій BOO3, EGIL, FAB, визначено ЦНС-статус, проведено ініціальну стратифікацію до групи ризику, діагностику специфічних невідкладних станів та/або ускладнень, асоційованих із ГЛЛ.

#### Бажані

12) У разі виявлення сімейних або спадкових синдромів, що асоціюються з ГЛЛ (синдром Дауна, синдром Блума, синдром Луї-Бар, синдром Ніймегена), доцільно провести генетичний скринінг та консультацію генетика.

#### Панель 1

### Визначення ЦНС-статусу

ЦНС-статус визначається на підставі дослідження СМР, а саме: ініціального цитозу (кількості ядровмісних клітин), наявності чи відсутності бластних клітин до отримання будь-якої хіміотерапії, ознак контамінації кров'ю та клінічних/візуалізаційних ознак специфічного ураження ЦНС (див. табл. 1).

ЛП під час діагностики потрібно виконати до початку циторедуктивної преднізолонової профазы. Гіперлейкоцитоз понад 100 000/мкл не є протипоказанням до ЛП, оскільки вона зазвичай буде супроводжуватись одночасним інтратекальним введенням МТХ. Введення МТХ має здійснюватись при хоча б морфологічних ознаках наявності ГЛЛ.

ЛП є ургентно необхідною для визначення ініціального статусу ЦНС, і **відтермінування першої ЛП може бути припустиме лише у виключних ситуаціях**. Додатково до біохімічного дослідження (загальний білок, глюкоза) і визначення кількості клітин у камері Фукса – Розенталя оцінка морфології клітин та їхній диференційний підрахунок мають бути здійснені в препаратах цитоцентрифугату, виготовлених методом рідинної цитології. Препарати цитоцентрифугату потрібно готувати в усіх випадках, незважаючи на кількість клітин у СМР, та щонайменше один препарат (із даними щодо кількості клітин у СМР та периферичній крові) потрібно надіслати до референтної лабораторії для експертної оцінки. Виконання ініціальної ЛП у дітей молодших 10 років має проводитись під загальною анестезією. У дітей старших 10 років з метою знеболення рекомендоване застосування місцевих анестетиків у лікарській формі мазь/пластир, також допускається загальна анестезія. Використовують такі визначення ЦНС-статусу:

- **ЦНС-1 статус (негативний)** – відсутність клінічних або візуалізаційних (нейрорадіологічних) ознак лейкемічного ураження ЦНС (див. нижче) та відсутність бластних клітин при дослідженні препаратів цитоцентрифугату СМР, виготовлених методом рідинної цитології, незалежно від рівня цитозу, наявності еритроцитів або ознак домішок крові;
- **ЦНС-2 статус:** наявність лабораторних, але відсутність клінічних та нейровізуалізаційних ознак специфічного ураження ЦНС:
  - **ЦНС-2а:** наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз  $\leq 5$  лейкоцитів/мкл; відсутність мікроскопічної (кількість еритроцитів [RBC]  $< 10$ /мкл) та макроскопічної контамінації кров'ю,
  - **ЦНС-2б:** макроскопічна або мікроскопічна (RBC  $> 10$ /мкл) контамінація кров'ю; наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз  $\leq 5$  лейкоцитів/мкл,
  - **ЦНС-2с:** макроскопічна або мікроскопічна (RBC  $> 10$ /мкл) контамінація кров'ю; цитоз  $> 5$  лейкоцитів/мкл; наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР, але проба СМР негативна за алгоритмом Штайнхерца – Блеєра (кількість лейкоцитів [WBC]/RBC в СМР  $< 2 \times$  WBC/RBC в крові);
- **ЦНС-3 статус:** наявність клінічних/нейровізуалізаційних або лабораторних ознак специфічного ураження ЦНС:
  - **ЦНС-3а:** наявність бластів у препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз  $\geq 5$  лейкоцитів/мкл; відсутність макроскопічної контамінації СМР кров'ю та RBC  $< 10$ /мкл,
  - **ЦНС-3б:** наявність бластних клітин в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз  $\geq 5$  лейкоцитів/мкл; макроскопічна або мікроскопічна (RBC  $\geq 10$ /мкл) контамінація СМР кров'ю та позитивна проба за алгоритмом Штайнхерца – Блеєра (WBC/RBC в СМР  $> 2 \times$  WBC/RBC в крові),
  - **ЦНС-3с:** клінічні або нейровізуалізаційні ознаки ураження ЦНС:
    - пухлиноподібне утворення ЦНС або лептоменінгеальне ураження, виявлене при МРТ або КТ,
    - парез черепно-мозкових нервів, не обумовлений екстракраніальними причинами.

Таблиця 1. Визначення ЦНС-статусу

Ознаки	ЦНС-1	ЦНС-2а	ЦНС-2б	ЦНС-2с	ЦНС-3а	ЦНС-3б	ЦНС-3с
Лабораторні ознаки ураження ЦНС	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Наявність бластів в СМР	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Цитоз	Будь-який	$\leq 5$ в мкл	$\leq 5$ в мкл	$\leq 5$ в мкл	$> 5$ в мкл	$> 5$ в мкл	Будь-який
Мікроскопічна (RBC $> 10$ /мкл) або макроскопічна контамінація кров'ю*	Ні	Ні	Так	Так	Ні	Так	Н/з**
Алгоритм Штайнхерца – Блеєра*	Н/з	Н/з	Н/з	Негативний	Н/з	Позитивний	Н/з
Радіологічні ознаки ураження ЦНС	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
<b>або</b>							
Клінічні ознаки ураження ЦНС	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так

\* У разі ініціальної травматичної ЛП (RBC  $> 10$ /мкл або макроскопічна контамінація кров'ю) використовується алгоритм Штайнхерца – Блеєра для розподілу пацієнтів із ЦНС-2с та ЦНС-3б статусом.

\*\* Н/з – не зазначено.

### Розділ III. Лікування Положення СМД

Лікування дітей із ГЛЛ здійснюється шляхом проведення програмної послідовної хіміотерапії, що складається з таких основних етапів: індукція ремісії, консолідація ремісії, інтенсифікація, реіндукція, підтримувальна терапія.

Об'єм необхідної терапії в кожному конкретному випадку визначається ініціальними характеристиками захворювання (імунофенотип, молекулярно-генетичні перебудови) та відповіддю на терапію (швидкістю та повнотою елімінації пухлинного клону), що сукупно визначає групу ризику пацієнта стосовно прогнозу за основним захворюванням.

План лікування, послідовність та кількість окремих етапів лікування для пацієнта визначає лікар відповідно до групи ризику.

### Обґрунтування

Діти з ГЛЛ зазвичай отримують лікування відповідно до груп ризику, що визначаються і за клінічними, і за лабораторними ознаками. Інтенсивність лікування, необхідна для повного одужання, істотно різниться в різних підгрупах дітей із встановленим діагнозом ГЛЛ. Призначення лікування на основі оцінки ризику відбувається так, щоб пацієнти зі сприятливими клінічними та біологічними ознаками, які можуть мати дуже гарний результат при терапії стандартної інтенсивності, могли уникнути більш інтенсивного і токсичного лікування, тоді як до пацієнтів із наявними критеріями несприятливого прогнозу застосовується більш інтенсивний і потенційно більш токсичний терапевтичний підхід.

Метою циторедуктивної преднізолонової префазы є зниження лейкемічного навантаження перед основним хіміотерапевтичним лікуванням.

Інтратекальна хіміотерапія без краніальної променевої терапії сприяє зменшенню частоти ЦНС-рецидивів у пацієнтів групи стандартного ризику. Краніальна променева терапія не є необхідним компонентом ЦНС-спрямованої терапії для цих пацієнтів.

Для пацієнтів, які досягли групи проміжного ризику, показники швидкості кліренсу бластів і визначення мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) мають важливе прогностичне значення.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є необхідним консолідуючим етапом лікування для окремої категорії пацієнтів із поєднанням несприятливих молекулярно-генетичних аномалій та критеріями недостатньої відповіді на терапію.

Більшість пацієнтів із персистуючою лейкемією, що піддається морфологічному виявленню, в кінці чотиритижневої фази індукції мають несприятливий прогноз і можуть отримати користь від аlogenної ТГСК після досягнення ПР. Тенденція до кращого результату при аlogenній ТГСК порівняно з однією лише хіміотерапією спостерігалася у пацієнтів із Т-клітинним фенотипом (незалежно від віку) та у пацієнтів із В-клітинним ГЛЛ старших шести років.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

- 1) Обсяг та інтенсивність лікування визначаються групою ризику, до якої зарахований пацієнт на підставі стратифікуючих критеріїв (таблиці 2-5).
- 2) Кожний наступний етап лікування розпочинається після досягнення відповідних лабораторних та клінічних критеріїв та визначається згідно з алгоритмом ведення дітей із ГЛЛ (рисунок).
- 3) З метою зниження лейкемічного навантаження перед початком лікування призначається преднізолон (префаза) (панель 2).
- 4) Зміна плану лікування, виключення із нього окремих терапевтичних елементів залежно від клінічної ситуації може відбуватись тільки за рішенням мультидисциплінарної команди фахівців.
- 5) Опис лікувальних заходів, передбачених під час етапів індукції, консолідації, інтенсифікації, реіндукції, підтримувальної терапії, а також режим дозування лікарських засобів, що застосовуються при проведенні кожного з етапів лікування (панель 2).
- 6) Вибір лікарського засобу аспарагінази або пегаспаргази для проведення індукційного лікування, інтенсифікації та реіндукції для пацієнтів всіх груп ризику (панель 2).
- 7) Протягом всього періоду лікування і особливо під час індукційної та реіндукційної фаз має здійснюватись ретельний клінічний та лабораторний контроль небажаних токсичних ефектів і ускладнень терапії та їхня своєчасна корекція.
- 8) За наявності показань до аlogenної ТГСК процедура пошуку сумісного родинного або неродинного донора має бути ініційована не пізніше початку фази інтенсифікуючої терапії.
- 9) Профілактика інфекційних ускладнень передбачає виконання заходів з інфекційного контролю відповідно до чинних галузевих СМД із раціонального застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою.
- 10) За наявності показань до аlogenної ТГСК дані про пацієнта мають бути передані мультидисциплінарній команді фахівців ЗОЗ, що здійснює аlogenну ТГСК дітям, для узгодження часу HLA-типуння пацієнта, членів родини та пошуку повністю сумісного неродинного донора в міжнародній базі донорів, узгодження подальшої тактики ведення та логістики пацієнта на трансплантаційний етап лікування.

Таблиця 2. Алгоритм первинної лабораторної діагностики

Метод діагностичної оцінки	Біологічний матеріал	Примітки
Цитоморфологія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кістковий мозок (КМ):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– мієлограма (із нативного матеріалу)</li> </ul> </li> <li>• Периферична кров:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– загальний аналіз крові</li> <li>– диференційна гемограма</li> </ul> </li> <li>• СМР:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– підрахунок клітин (лічильна камера)</li> <li>– мазок, отриманий за допомогою центрифугування (цитоцентрифугат)</li> </ul> </li> </ul>	Фарбування за Меем – Грюнвальдом Гімзою
Імуноцитологія (мультипараметрова проточна цитометрія)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кістковий мозок (та/або периферична кров):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– імунофенотипування</li> <li>– індекс ДНК (не обов'язково)</li> <li>– виявлення відповідних мішеней для МЗХ</li> </ul> </li> </ul>	
Цитогенетичний аналіз*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кістковий мозок (та/або периферична кров):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– G-фарбування з високою роздільною здатністю (чисельні та структурні аберації)</li> </ul> </li> </ul>	
Молекулярно-генетичні дослідження*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кістковий мозок (та/або периферична кров):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Виявлення відповідних мішеней для ПЛР-МЗХ</li> </ul> </li> </ul>	

\* Стратифікуючі генетичні дослідження проводяться на ініційованому матеріалі за умови виставленого діагнозу ГЛЛ методом цитоморфологічним та/або імуноцитологічним.

#### Бажані

11) За наявності показань, наприклад, персистенція МЗХ-позитивного статусу, пацієнт має отримати лікування із застосуванням імунотерапії, CAR-T – клітинної терапії, інших інноваційних методів.

Продовження на стор. 24.

# Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

Панель 2

### Опис етапів комплексного лікування ГЛЛ

#### 1. Преднізолонова префаза

Метою циторедуктивної преднізолонової префази є зниження лейкомічного навантаження перед основним хіміотерапевтичним лікуванням. Відповідь на преднізолонову префазу впливає на стратифікацію пацієнтів у групу ризику тільки для Т-ГЛЛ.

На початку преднізолонової префази необхідним є забезпечення постійного центрального венозного доступу. До початку преднізолонової префази виконується ініціальна лікувально-діагностична ЛП, що може бути поєднана з першим введенням МТХ в дозі, яка визначається відповідно до віку дитини, особливо це стосується випадків ініціальної травматичної ЛП.

За відсутності ознак ініціального масивного пухлинного навантаження (масивна гепатоспленомегалія, гіперлейкоцитоз, рівень ЛДГ вище 2000 МО/л) та ознак синдрому гострого клітинного лізису преднізолонову префазу починають із добової дози, що дорівнює 50% від розрахункової 100% дози. Введення може здійснюватися перорально або внутрішньовенно, але добова доза має бути рівномірно розподілена на три прийоми/введення протягом доби без дотримання добового ритму синтезу глюкокортикостероїдів (ГКС), тобто введення або прийом 1/3 від розрахункової дози через кожні 8 годин.

У разі масивного ініціального лейкомічного навантаження (WBC  $\geq$  100 000/мкл, або масивна гепатоспленомегалія, або масивна медіастинальна пухлина) преднізолонову префазу починають із 1/3-1/4 від розрахункової добової дози. При цьому обов'язковим є виконання комплексу діагностичних та лікувальних заходів, направлених на попередження та/або лікування синдрому гострого пухлинного лізису. На фоні регулярного контролю відповіді на преднізолонову префазу (швидкість кліренсу бластів), лабораторних показників гострого клітинного лізису (рівень Са, Р, К, На, сечової кислоти, креатиніну), діурезу необхідно намагатись якнайшвидше підвищити дозу преднізолону до 100%. Зазвичай 100% доза має бути досягнута на 3-й день преднізолонової префази у разі відсутності ознак синдрому гострого лізису пухлини. Кумулятивна доза преднізолону за сім днів преднізолонової префази має бути не менше ніж 210 мг/м<sup>2</sup>.

У разі приросту абсолютної кількості бластів в периферичній крові після третього дня преднізолонової префази можливим є або введення циклофосфаміду, або введення вінкрістину та доксорубіцину раніше запланованого терміну (8-го дня). В такому разі пацієнт автоматично вважається пацієнтом із поганою відповіддю на преднізолон.

#### 2. Ініціальна ЛП

Ініціальна лікувально-діагностична ЛП здійснюється після підтвердження діагнозу ГЛЛ із метою визначення ЦНС-статусу та першого інтратекального введення МТХ у відповідному до віку пацієнта дозуванні.

Гіперлейкоцитоз  $>$  100,000/мкл в умовах компенсованого гемостазу та задовільного загального стану (відсутність тяжких інфекцій) не є протипоказанням для першої ЛП за умови одночасного введення першої інтратекальної дози МТХ.

Обов'язковим є підрахунок не тільки лейкоцитів, а й еритроцитів для визначення травматичності ЛП.

Отже, ініціальна ЛП може не виконуватись в 0-й день тільки у виключних ситуаціях (наприклад, високий анестезіологічний ризик внаслідок компресії дихальних шляхів).

#### Травматична ініціальна ЛП

Оскільки травматична ініціальна ЛП може змінювати категорію ЦНС-статусу пацієнта та потребувати корекції ЦНС-направленої терапії під час та після індукції, необхідно суворо реєструвати факт макро- та/або мікроскопічної контамінації СМР кров'ю.

За наявності домішок крові в СМР під час виконання ЛП необхідно впевнитись, що СМР із часом світлішає, і обов'язково ввести розрахункову дозу МТХ інтратекально.

Якщо під час ЛП СМР яскраво забарвлена кров'ю і з часом не світлішає, не вводьте МТХ. Невідкладно виконайте повторну ЛП (в іншому проміжку) і введіть МТХ. У разі неуспішності на наступний день проводиться повторна спроба. Не слід розпочинати преднізолонову префазу до успішного виконання ініціальної ЛП, за винятком випадків наявності у пацієнта стану, який потребує ургентного призначення циторедуктивної преднізолонової префази (наприклад, синдром компресії дихальних шляхів тощо).

#### 3. Індукційний етап

Індукційна фаза лікування у більшості пацієнтів проводиться відповідно до Protocol IA, який має три основні модифікації залежно від імунофенотипу захворювання та відповіді на преднізолонову префазу:

- Protocol IA-Pred: для всіх пацієнтів із В-ГЛЛ (або Protocol IA'-Pred – для пацієнтів, стратифікованих до групи стандартного ризику за ініціальними факторами та результатами визначення МЗХ на 15-й протокольний день);
- Protocol IA-Dexa: для пацієнтів із Т-ГЛЛ із гарною відповіддю на преднізолон;
- Protocol IA-CPM: для пацієнтів із Т-ГЛЛ та поганою відповіддю на преднізолон.

У разі наявності у пацієнта стану, який не дає змогу розпочати індукційну терапію повної інтенсивності, доцільним є розгляд питання щодо проведення індукційної терапії зниженої інтенсивності.

#### Особливості проведення

Ця фаза має високий ризик ускладнень лікування, насамперед ризик тяжких інфекцій. Тому дуже важливим є ретельний цілеспрямований клініко-лабораторний та радіологічний моніторинг пацієнтів із метою раннього виявлення та лікування можливих ускладнень. Рекомендованими є рутинний бактеріологічний скринінг, щоденний контроль біохімічних показників та показників коагулограми, рівня С-реактивного білка (СРБ кількісним методом), контроль рівня прокальцитоніну, своєчасне та адекватне реагування на розвиток інфекційних та інших токсичних ускладнень, адекватна трансфузіологічна підтримка.

#### Інтратекальна терапія протягом Protocol IA

Загалом передбачено три або п'ять інтратекальних введень МТХ залежно від визначеного ініціального ЦНС-статусу в дозуванні відповідно до віку дитини.

Обов'язкові інтратекальні введення МТХ проводяться на 0-й, 12-й та 33-й протокольні дні. Введення на 12-й день визначене з огляду на максимальне уникнення ризику непредбаченого інтратекального введення інших лікарських засобів, проте може бути ухвалене рішення щодо введення МТХ на 15-й протокольний день (одночасно із виконанням пункції).

Додаткові інтратекальні введення МТХ показані на 19-й та 26-й протокольні дні пацієнтам із всіма категоріями ЦНС-3 статусу (3a, 3b та 3c).

Одразу після інтратекального введення МТХ пацієнт має дві години лежати, тримаючи голову нижче рівня тулуба.

#### Застосування лікарських засобів аспарагінази або пегаспаргази

Під час лікування пацієнтів слід надавати перевагу використанню пегаспаргази, але з урахуванням індивідуальних клінічних особливостей лікар має право обрати інший доступний препарат аспарагінази для ініціального застосування у відповідному режимі дозування.

У разі зареєстрованої попередньо важкої алергічної реакції на препарат пегаспаргази необхідно перейти на застосування препарату аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

У разі зареєстрованої попередньо важкої алергічної реакції на препарат аспарагінази необхідно перейти на застосування препарату пегаспаргази або препарат аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

Важкою алергічною реакцією вважається реакція, що мала прогресуючий характер після припинення інфузії препарату та, окрім характерних шкірних проявів, супроводжувалась гіпотензією, тахікардією +/- респіраторними розладами і потребувала інтенсивної невідкладної терапії (в/м введення адреналіну, високих доз ГКС, інфузійної/інотропної підтримки, кисневої або іншої респіраторної підтримки).

Наявність алергічної реакції, яка не відповідає критеріям важкої, не є показанням для переходу на інший препарат аспарагінази.

Премедикація із застосуванням Н<sub>1</sub>-блокаторів та/або додаткового введення ГКС (окрім доз, показаних за протоколом лікування) суворо не рекомендована.

Інфузію препарату аспарагінази слід розпочинати із дуже повільного введення (1/4 від розрахункової швидкості введення) протягом перших 15 хвилин. Необхідний ретельний контроль стану пацієнта протягом всієї інфузії препарату аспарагінази та додатково протягом 30 хвилин після її завершення із фіксацією показників ЧСС, АТ, SpO<sub>2</sub>.

#### 4. Консолідаційний етап

Консолідуюча терапія розпочинається одразу після індукційної терапії.

##### Критерії для початку консолідуючої терапії:

- задовільний загальний стан;
- відсутність тяжких інфекцій;
- рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- зростаючі показники власного гемопоезу:
  - WBC  $\geq$  2000/мкл,
  - кількість гранулоцитів (абсолютна кількість моноцитів [AKH] + абсолютна кількість нейтрофілів [AKM])  $\geq$  500/мкл,
  - тромбоцитів  $\geq$  50 000/мкл.

#### Регуляція терапії

Мінімальні вимоги для початку блоку цитарабіну (ARA-C):

- рівень лейкоцитів  $\geq$  500/мкл;
- рівень тромбоцитів  $\geq$  30 000/мкл.

За можливості, розпочатий блок не має перериватись. Якщо необхідно перервати блок ARA-C, слід припинити прийом меркаптопурину. Пропущені дози меркаптопурину пацієнт має прийняти так, щоб загальна кумулятивна доза становила 1 680 мг/м<sup>2</sup>.

##### Мінімальні вимоги для другого введення ЦФМ:

- абсолютна кількість лейкоцитів (WBC)  $\geq$  1000/мкл;
- абсолютна кількість гранулоцитів (AKH + AKM)  $\geq$  300/мкл;
- кількість тромбоцитів (PLT)  $\geq$  50 000/мкл;
- рівень креатиніну в межах нормальних значень.

#### 5. Інтенсифікуючий етап

Інтенсифікуюча фаза лікування розпочинається через два тижні після завершення консолідаційної фази.

Для пацієнтів групи стандартного та середнього ризику Т-ГЛЛ та групи середнього ризику В-ГЛЛ проводиться відповідно до схеми терапії Protocol M та відповідно до схеми Protocol m виключно для групи стандартного ризику В-ГЛЛ. Розрахунок дози МТХ на площу поверхні тіла необхідний перед кожним введенням.

##### Критерії для початку інтенсифікуючої терапії:

- збереження комплексної ремісії;
- задовільний загальний стан;
- відсутність тяжких інфекцій;
- кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- відсутність обструкції сечовивідних шляхів;
- допустимі показники печінкових проб: аланінамінотрансфераза (АЛТ)/аспартатамінотрансфераза (АСТ) не вище ніж 5 ВМН, білірубін не вище ніж 3 ВМН;
- зростаючі показники власного гемопоезу:
  - абсолютна кількість лейкоцитів (WBC)  $\geq$  1500/мкл,
  - абсолютна кількість гранулоцитів (AKH + AKM)  $\geq$  500/мкл,
  - кількість тромбоцитів  $\geq$  50 000/мкл.

## Опис етапів комплексного лікування ГЛЛ

## Особливості проведення

Застосування МТХ в дозі 5000 мг/м<sup>2</sup> потребує суворого дотримання правил введення та моніторингу стану пацієнта для уникнення загрозливих для життя токсичних явищ. Необхідний контроль сироваткових концентрацій МТХ в плазмі/сироватці в межах не більше шести годин від моменту забору зразка крові. Для усунення токсичних ефектів призначається супровідна терапія кальцію фолінатом.

З метою мінімізації взаємодій слід намагатись максимально уникати застосування інших лікарських засобів за 48 годин до та 72 години після інфузії МТХ (особливо триметоприму/сульфаметоксазолу, азолів, фуросеміду).

Перед інфузією МТХ пацієнт має протягом не менше 12 годин отримувати інфузійну терапію в режимі гіпергідратації (3000 мл/м<sup>2</sup>/добу) із олушенням сечі (4% розчин натрію гідрокарбонату), з ретельним контролем балансу рідини до досягнення діурезу, адекватного водного навантаження та стійкого рівня рН сечі  $\geq 7$ . Профілактичне застосування діуретиків не рекомендоване, оскільки це може уповільнювати елімінацію МТХ.

## Інтрастекальне введення МТХ

Всім пацієнтам показані інтрастекальні введення МТХ під час кожної інфузії МТХ. Доза МТХ для інтрастекального введення визначається відповідно до віку пацієнта.

За необхідності перед початком в/в інфузії та інтрастекального введення МТХ може бути застосована загальна анестезія, бажано із мінімальною тривалістю дії. Якщо пацієнт не потребує анестезіологічного забезпечення для інтрастекального введення, його проводять через одну годину від початку в/в інфузії МТХ.

Для пацієнтів групи високого ризику фаза інтенсифікованого лікування передбачає проведення трьох або шести блоків інтенсивної високодозової хіміотерапії (ВДХТ) – HR-1, HR-2, HR-3.

Рекомендовано починати кожний наступний блок не пізніше ніж через 14 днів від завершення попереднього. Визначення площі поверхні тіла (ППТ) пацієнта та перерахунок доз відбувається перед кожним блоком.

## Критерії для початку ВДХТ:

- задовільний загальний стан пацієнта;
  - відсутність тяжких інфекцій;
  - відсутність проявів мукозиту;
  - кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
  - відсутність обструкції сечовивідних шляхів;
  - показники печінкових проб: АЛТ/АСТ не вище ніж 5 ВМН, білірубін не вище ніж 3 ВМН;
  - зростаючі показники власного гемопоєзу:
    - абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ)  $\geq 200$ /мкл,
    - кількість тромбоцитів  $\geq 50\ 000$ /мкл;
  - SpO<sub>2</sub> без додаткової подачі кисню  $>94\%$ ;
  - показники фібриногену  $\geq 75\%$ , показник активного часткового тромбoplastинного часу не  $>1,6$ .
- Редукція доз окремих та/або всіх лікарських засобів не допускається, у разі високої токсичності якогось конкретного хіміотерапевтичного засобу краще перенести його введення і виконати в повній дозі.

Проведення ВДХТ передбачає особливі умови перебування пацієнтів та інтенсивної супровідної терапії.

## Застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) після ВДХТ

Введення Г-КСФ розпочинають із сьомого дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг підшкірно або шляхом в/в інфузії щоденно до досягнення АКН  $>5000$  в мкл.

За наявності показань до аlogenної ТГСК на цьому етапі необхідна злагоджена взаємодія із трансплантацийним центром для своєчасного виконання необхідних досліджень (наприклад, HLA-типизація, підписання інформованої згоди, консультації пацієнтів, батьків/підкувальників/опікунів пацієнта або законних представників пацієнта офлайн/онлайн лікарями трансплантацийного центру/відділення), пошуку родинного або неродинного донора. Слід враховувати, що середній час від підписання згоди та за умов виконання типування високої роздільної здатності, від початку пошуку донора до можливості проведення трансплантації кісткового мозку (ТКМ) становить в середньому три місяці без урахування додаткових факторів ризику з боку донора.

Показання до аlogenної ТГСК визначаються за молекулярно-генетичними/цитогенетичними критеріями та критеріями відповіді на терапію.

Початок процедури HLA-типизації, пошуку HLA-сумісного неродинного донора у відповідних реєстрах, підготовки до проведення ТГСК розпочинається виключно після підтвердження наявності показань до ТГСК у пацієнта та підписання інформованої згоди на проведення ТГСК.

Рearанжування TCF3-HLF (t17;19) є показанням до аlogenної ТГСК від повністю сумісного або частково сумісного донора незалежно від відповіді на терапію.

Пацієнти з мутаціями групи IKZF1<sup>plus</sup> + позитивним МЗХ-статусом в ЧТ-1, та з МЗХ за даними проточної цитометрії на 15-й день  $\geq 10\%$ , та/або МЗХ  $\geq 5 \times 10^{-4}$  методом ПЛР або проточної цитометрії в ЧТ-2 мають показання до аlogenної ТГСК в першій ремісії.

## 6. Етап реіндукції (відтермінована інтенсифікація)

Для пацієнтів із групи стандартного та проміжного (середнього) ризику (SR/IR), пацієнтів із В-ГЛЛ та Т-ГЛЛ в якості реіндукційної фази проводиться Protocol II.

Для пацієнтів із групи високого ризику (HR), які не підлягають ТГСК, в якості реіндукційної фази після трьох обов'язкових HR-блоків можливим є проведення або послідовності із трьох аналогічних HR-блоків та 1 x Protocol II, або 2 x Protocol II, або 3 x Protocol III із чотиритижневою проміжною підтримувальною терапією між ними.

Вибір варіанту післяконсолідаційного лікування здійснюється залежно від додаткових стратифікуючих критеріїв та супутніх клінічних факторів індивідуально.

## Критерії для початку Protocol II або Protocol III:

- збереження комплексної ремісії;
- задовільний загальний стан;
- відсутність тяжких інфекцій;
- кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- зростаючі показники власного гемопоєзу:
  - абсолютна кількість лейкоцитів (WBC)  $\geq 2\ 500$ /мкл,
  - абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ)  $\geq 1000$ /мкл,
  - кількість тромбоцитів  $\geq 100\ 000$ /мкл.

## Регуляція терапії на I фазі Protocol II або Protocol III:

- за наявності ознак тяжкої полінейропатії вінкристин може бути виключений з лікування;
- у разі недостатнього гранулопоєзу (WBC  $< 0,5 \times 10^9$ ; кількість гранулоцитів  $< 200$ /мкл) введення вінкрістину та доксорубіцину може бути перенесене;
- інтрастекальна терапія на I фазі Protocol II (у перший та 18-й дні) проводиться тільки у пацієнтів із ініціальним ЦНС-ураженням.

## Критерії для початку II фази Protocol II або Protocol III:

- задовільний загальний стан;
- відсутність тяжких інфекцій;
- кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- зростаючі показники власного гемопоєзу:
  - абсолютна кількість лейкоцитів (WBC)  $\geq 2\ 000$ /мкл,
  - абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ)  $\geq 500$ /мкл,
  - кількість тромбоцитів  $\geq 50\ 000$ /мкл.

## Критерії для початку другого блоку ARA-C:

- абсолютна кількість лейкоцитів (WBC)  $\geq 500$ /мкл;
- кількість гранулоцитів (АКН + АКМ)  $\geq 200$ /мкл;
- кількість тромбоцитів  $\geq 30\ 000$ /мкл.

За можливості, розпочатий блок ARA-C не має перериватись. Але якщо це необхідно, потрібно припинити прийом тіогуаніну. Пропущені дози меркаптопурину пацієнт має прийняти так, щоб загальна кумулятивна доза становила 840 мг/м<sup>2</sup>.

## 7. Підтримувальна терапія

Базова схема підтримувальної терапії включає щоденний пероральний прийом меркаптопурину в дозі 50 мг/м<sup>2</sup> на один прийом та щотижневий пероральний прийом або парентеральне введення МТХ в дозі 20 мг/м<sup>2</sup> на один прийом/одне введення. Терапію проводять так, щоб загальна кількість лейкоцитів пацієнта утримувалась в діапазоні від  $2,0 \times 10^9$ /л до  $3,0 \times 10^9$ /л, що асоційовано із покращенням довгострокової безрецидивної виживаності. Тривалість підтримувальної терапії вираховується так, щоб загальна тривалість лікування становила два роки з моменту встановлення діагнозу. Помірна виражена печінкова токсичність (підвищення рівня АлАТ не вище ніж в 15 разів від верхньої межі норми) не є показанням для призупинення підтримувальної терапії, госпіталізації пацієнта та проведення терапії гепатопротекторами. Виражена печінкова токсичність (підвищення та наростання в динаміці рівня АлАТ вище ніж в 20 разів від верхньої межі норми) може потребувати тимчасової перерви у проведенні підтримувальної терапії.

## 8. ЦНС-спрямована терапія

Обсяг та характер ЦНС-спрямованої терапії визначається фенотипом ГЛЛ, групою ризику, до якої зарахований пацієнт, та визначеним на початку лікування ЦНС-статусом.

## Інтрастекальна терапія

Інтрастекальні ін'єкції МТХ проводять під час лікування за протоколом I/I', протоколом m/M, протоколом II та під час HR-блоків.

Усі пацієнти отримують інтрастекальну терапію у визначені моменти часу протягом лікування. Пацієнтам із первинним ураженням ЦНС (ЦНС-3 статус) показані два додаткові інтрастекальні введення під час Protocol I'A/IA, а також під час протоколу IIA (2 введення), або під час блоку HR-2 (1 доза), якщо пацієнт отримує лікування у групі ВР.

Під час підтримувальної терапії шість додаткових інтрастекальних ін'єкцій МТХ із шеститижневими інтервалами, починаючи із шостого тижня від початку підтримувальної терапії, отримують такі групи пацієнтів:

- пацієнти без первинного ураження ЦНС (тобто із ЦНС-1 або ЦНС-2 статусом) та з такими характеристиками:
  - Т-ГЛЛ (групи ВР або не ВР) та віком  $< 4$  років на момент необхідного початку краніального опромінення,
  - Т-ГЛЛ, групи стандартного або середнього ризику та первинною кількістю лейкоцитів  $< 100\ 000$ /мкл та віком  $> 4$  років на момент початку (проміжної) підтримувальної терапії, або
  - В-ГЛЛ (або з невідомим імунофенотипом), зараховані до групи високого ризику;
- пацієнти із первинним ураженням ЦНС (тобто ЦНС-3 статусом) та віком  $< 4$  років на момент початку підтримувальної/першої проміжної підтримувальної терапії.

## 9. Краніальне опромінення

## Показання до краніальної променевої терапії

Через високу частоту можливих пізніх ефектів, пов'язаних з опроміненням, пацієнтам молодшим 4-х років на момент початку опромінення не призначають краніальну променеву терапію.

Краніальне опромінення в дозі 12 Гр призначається з терапевтичною або профілактичною метою виключно пацієнтам віком  $\geq 4$  років:

- з ураженням ЦНС на момент встановлення діагнозу (ЦНС-3 статус, терапевтичне краніальне опромінення);
- пацієнти без первинного ураження ЦНС (ЦНС-1 або ЦНС-2 статусом) із Т-ГЛЛ та ініціальною кількістю лейкоцитів  $> 100\ 000$ /мкл (профілактичне краніальне опромінення).

Пацієнти із Т-ГЛЛ групи ВР без ініціального ураження ЦНС, яким не показане краніальне опромінення, мають отримати додаткову інтрастекальну терапію під час підтримувальної терапії.

Краніальна променева терапія у пацієнтів групи стандартного та середнього (проміжного) ризику призначається протягом перших чотирьох тижнів підтримувальної терапії, у пацієнтів групи високого ризику або протягом перших чотирьох тижнів підтримувальної терапії, або протягом першої проміжної підтримувальної терапії.

## 10. Інтенсивна реабілітація в гострому періоді

Інтенсивна реабілітація є невід'ємним складником лікування дитини з ГЛЛ і має здійснюватися вже на етапі інтенсивної хіміотерапії. Обов'язковим є залучення фізичного терапевта для виявлення наявних обмежень у фізичній активності та їхня рання корекція.



# Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)

## Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

Таблиця 3. Критерії стратифікації до групи стандартного ризику

Види	Критерії
Для зарахування до групи стандартного ризику мають виконуватись всі перераховані нижче клінічні, молекулярно-генетичні критерії та критерії відповіді на терапію	
Клінічні критерії	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вік від 1-го до 6-ти років</li> <li>Ініціальна кількість WBC &lt;20 тис. /мкл</li> <li>CD10 + (сotmop)-фенотип</li> <li>ЦНС-1 статус<sup>1</sup></li> </ul>
Молекулярно-генетичні критерії	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гіперплоїдія<sup>2</sup> та/або TEL/AML (ETV6/RUNX1)</li> <li>Відсутність молекулярно-генетичних аномалій високого ризику<sup>3</sup></li> </ul>
Критерії відповіді на терапію	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гарна відповідь на преднізолон (&lt;1000 бластів в мкл) на 8-й день префази</li> <li>Рівень МЗХ за даними проточної цитометрії &lt;0,1% на 15-й протокольний день за умов МЗХ – негативного статусу в ЧТ-1 та ЧТ-2 (&lt;1 × 10<sup>-4</sup>)</li> <li>МЗХ – негативний статус в ЧТ-1 (за умови використання методу (проточна цитометрія або ПЛР<sup>5</sup>) із роздільною здатністю не менше 10<sup>-4</sup>)</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Відсутність бластів в СМР при дослідженні цитоцентрифугату та атравматичності пункції відповідно до алгоритму Штайнхерца – Блеера.</p> <p><sup>2</sup> Наявність більше 50 хромосом в лейкоцитних бластах або ДНК-індекс (визначається як співвідношення ДНК в лейкоцитних бластах по відношенню до вмісту у нормальних диплоїдних лімфоцитах) ≥1,16.</p> <p><sup>3</sup> KMT2A(MLL)-AFF1, TCF3-HLF, гіполлоїдія (24-39 хромосом), мутації гена TP53 (соматичні та вроджені), KMT2A (MLL)-реаранжування, IKZF1, BCR/ABL1, BCR/ABL1-подібні.</p> <p><sup>4</sup> ЧТ – часова точка.</p> <p><sup>5</sup> ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.</p>	

Таблиця 4. Критерії стратифікації до групи високого ризику

Види	Критерії
Для зарахування до групи високого ризику достатньо одного з перерахованих нижче клінічного, молекулярно-генетичного критерію або критерію відповіді на терапію	
Молекулярно-генетичні критерії	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рearанжування KMT2A-AFF1 (MLL-AF4)</li> <li>Рearанжування TCF3-HLF</li> <li>Гіполлоїдія (&lt;45 хромосом)</li> <li>Мутації групи IKZF<sup>plus</sup> (одночасна делеція генів IKZF1 із PAX5, CDKN2A, або CDKN2B (гомозиготні делеції), або PAR1 та відсутність делеції в гені ERG і МЗХ – позитивний статус на 33-й день за умов відсутності ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 або реаранжувань гена KMT2A інших від KMT2A-AFF1</li> </ul>
Критерії відповіді на терапію	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність морфологічної ремісії на 33-й день (&gt;5% бластів)</li> <li>МЗХ за даними проточної цитометрії &gt;10% на 15-й протокольний день за умов відсутності ETV6-RUNX1*</li> <li>МЗХ ≥5 × 10<sup>-4</sup> (≥0,05%) на 33-й протокольний день (ЧТ-1)</li> <li>МЗХ в ЧТ-1 ≥5 × 10<sup>-4</sup> (≥0,05%) та МЗХ-позитивний статус (&lt;5 × 10<sup>-4</sup>) в ЧТ-2</li> <li>МЗХ в ЧТ-2 ≥5 × 10<sup>-4</sup> (≥0,05%)</li> </ul>
* За наявності реаранжування генів ETV6-RUNX1 тільки рівня МЗХ вище 10% на 15-й день протокольної терапії недостатньо для зарахування пацієнта до групи високого ризику.	

Таблиця 5. Стратифікація пацієнтів до групи ризику в ЧТ-2 за даними МЗХ

МЗХ в ЧТ-1	МЗХ в ЧТ-2			Не визначена
	Негативна <1 × 10 <sup>-4</sup> (<0,01%)	Позитивна, але <5 × 10 <sup>-4</sup> (<0,05%)	≥5 × 10 <sup>-4</sup> (≥0,05%)	
– негативна* (<1 × 10 <sup>-4</sup> )	Н/в	Н/в	Н/в	SR
– негативна	по МЗХ 15д	MR	HR	по МЗХ 15 днів
– позитивна, але <5 × 10 <sup>-4</sup> (<0,05%)	MR	MR	HR	MR
– позитивна ≥5 × 10 <sup>-4</sup> (≥0,05%)	MR	HR	HR	MR
Відсутня/не визначена	по МЗХ 15 днів	MR	HR	по МЗХ 15 днів
Наявність будь яких ініціальних критеріїв високого ризику	HR	HR	HR	HR

Н/в – не визначається у зв'язку із досягненням МЗХ-негативного статусу в ЧТ-1.  
\* За умов використання методу визначення МЗХ із роздільною здатністю не менше 10<sup>-4</sup>;  
SR – група стандартного ризику; MR – група середнього (проміжного) ризику; HR – група високого ризику.

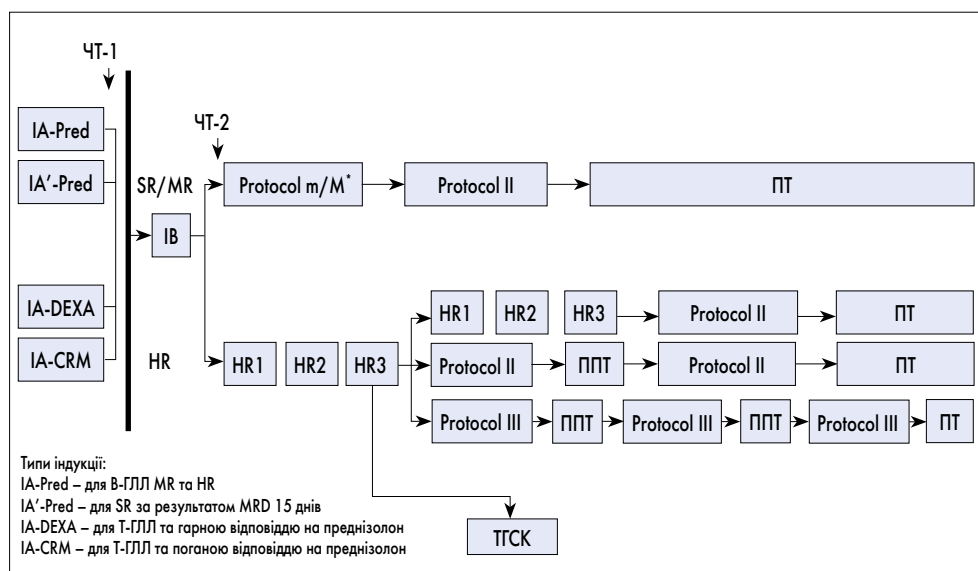


Рисунок. Загальний алгоритм лікування дітей із ГЛЛ

ЧТ-1 – часова точка 1 (33-й день); ЧТ-2 – часова точка 2 (78-й день); ППТ – проміжна підтримувальна терапія; ПТ – підтримувальна терапія; ТКСК – трансплантація гемо поетичних стовбурових клітин; SR – група стандартного ризику; MR – група середнього (проміжного) ризику; HR – група високого ризику.  
\* Інтенсифікація лікування за схемою Protocol m передбачена виключно для пацієнтів стандартної групи ризику із В-ГЛЛ. Для пацієнтів групи стандартного та середнього ризику Т-ГЛЛ та групи середнього ризику В-ГЛЛ проводиться відповідно до схеми терапії Protocol M.

### Розділ IV. Подальше спостереження Положення СМД

Після завершення спеціального лікування через небезпеку розвитку рецидиву захворювання, з метою раннього його виявлення, а також для профілактики та лікування віддалених наслідків терапії дитина з ГЛЛ підлягає спостереженню до досягнення 18 років.

Подальше спостереження передбачає періодичні планові огляди та консультації фахівців за необхідності, проведення досліджень відповідно до плану спостереження, заходи з відновлення (покращення) втрачених (порушених) функцій, психо-соціальної адаптації, відновлення нормального способу життя. Особлива увага має приділятися профілактиці та корекції нейрокогнітивних розладів, ендокринних порушень, остеопенії, асептичного некрозу головок кульшових суглобів.

### Обґрунтування

В дитячій онкології особливості спостереження за пацієнтом після проведеного лікування обумовлені необхідністю усунення ускладнень, пов'язаних і безпосередньо з дією пухлини на організм, і з наслідками терапії. Зокрема, часто виникає потреба в компенсації дефектів, які з'явилися, наприклад, після хірургічного лікування, та відновленні організму, що постраждав від токсичної дії хіміо- та променевої терапії тощо. Фізична терапія є важливим компонентом реабілітаційного процесу. Вона передбачає фізичну активність, терапевтичні вправи і активну гру з метою відновлення сили, рівноваги, гнучкості та координації. Важливе значення має психологічна допомога фахівців з метою позитивного впливу на психологічний стан дитини та її сім'ї.

### Критерії якості медичної допомоги

#### Обов'язкові

1) Пацієнтам та/або батькам пацієнта/опікунам, піклувальникам або законним представникам пацієнта після завершення спеціального лікування надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень відповідно до індивідуально складеного плану.

2) План спостереження передбачає не рідше одного разу на рік або, за показаннями, частіше проведення обстеження лікарем-педіатром або лікарем загальної практики (сімейним лікарем) та включає збір анамнезу та скарг пацієнта, фізикальний огляд та оцінку показників фізичного розвитку дитини, контроль загальноклінічних лабораторних показників; за необхідності пацієнт направляється на консультацію до відповідного фахівця.

3) Один раз на рік або частіше, за показаннями, проводиться огляд пацієнта лікарем-офтальмологом, ендокринологом, неврологом, ортопедом.

4) Після завершення спеціального лікування необхідна консультація лікаря-імунолога дитячого з метою розробки індивідуального плану вакцинації.

### Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта (КМП) із ГЛЛ.

Індикатор ґрунтується на положеннях СМД «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)».

Дані надаються лікарями-гематологами дитячими, лікарями гематологами-онкологами дитячими або лікарями-онкологами дитячими ЗОЗ, що спеціалізуються з медичної допомоги пацієнтам із ГЛЛ, розташованих на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Джерелом інформації є КМП у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам дитячого віку із ГЛЛ.

Затверджено наказом МОЗ України 23 травня 2024 р. № 876  
Перегляд стандартів медичної допомоги заплановано на 2029 р.

Друкється скорочено.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів

Тематичного випуску Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст за посиланням:

[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/smd\\_876\\_23052024.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/smd_876_23052024.pdf)

# November:

## факти про рак передміхурової залози

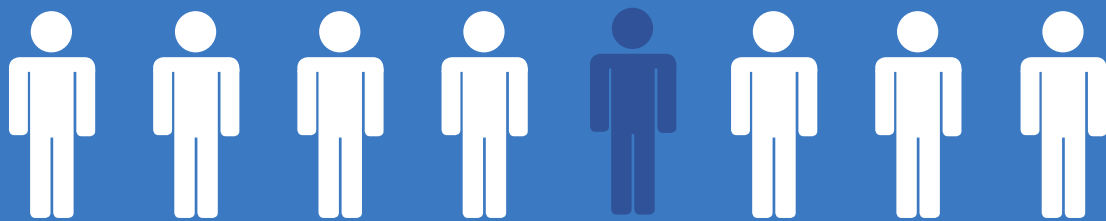


Щороку в листопаді відбувається акція **November**, або «Вусопад».

Чоловіки у всьому світі впродовж місяця відрощують вуса, інформуючи оточуючих про проблему раку простати – одного із найбільш поширених онкологічних захворювань у чоловіків.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – злоякісне новоутворення, що розвивається з епітелію передміхурової залози та вважається одним із найпоширеніших онкологічних захворювань у чоловіків у світі.

Кожен **7-й** чоловік може захворіти



РПЗ посідає 2-ге місце у структурі онкозахворювань у чоловіків в Україні після раку легені, трахеї та бронха.



Вживаність при РПЗ зростає

1970-ті  
25%

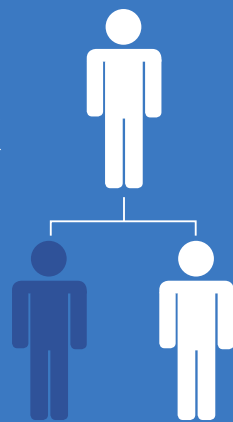
10-річна виживаність при РПЗ

Сьогодні  
80%

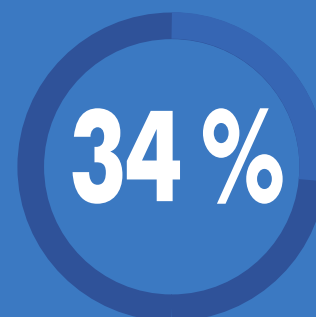
**2,5x**

Підвищений у 2,5 рази ризик розвитку РПЗ

мають чоловіки старшого та похилого віку, а також ті, у кого виявлена спадкова схильність до цього захворювання (хтось із близьких родичів – батько чи брат – хворів на РПЗ).



На РПЗ хворіють переважно чоловіки старші 50 років.



Третина хворих – чоловіки старші 65 років.

Щороку в Україні діагностують понад 7000 нових випадків РПЗ, понад 3000 чоловіків помирають.



# Health-ua.com

Спеціалізований  
медичний  
портал

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)

