

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини,
фізичної терапії, ерготерапії

*«Допущено до захисту
магістерської роботи»*

Завідувач кафедри спортивної, фізичної
та реабілітаційної медицини, фізичної терапії, ерготерапії
к.м.н. доц. О.В. Марковська

**РЕАБІЛІТАЦІЙНЕ ОБСТЕЖЕННЯ, РЕАБІЛІТАЦІЙНА
ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГРАМА РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ
ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Кваліфікаційна робота
на здобуття другого (магістерського) рівня вищої освіти**

Освітньо професійна програма: «Фізична терапія»
Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»
Спеціальність: 227 «Фізична терапія, ерготерапія»
Кваліфікація: Магістр фізичної терапії

Виконав:

Здобувач вищої освіти групи № 1
за спеціальністю «Фізична терапія»

А.І. Шепель

Науковий керівник
д.м.н. професор

О.М. Білецька

Рецензент к.м.н. доцент

С.І. Латогуз

Харків – 2026

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ПРОБЛЕМИ	7
1.1. Клінічні особливості та діагностичні підходи при раку молочної залози .	7
1.2. Сучасні стратегії лікування пацієнток із раком молочної залози.....	25
1.3. Метаболічний синдром при раку молочної залози	26
1.4. Актуальні погляди на застосування засобів фізичної терапії у жінок після проведення мастектомії	39
РОЗДІЛ 2. МЕТОДОЛОГІЯ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1. Методи, використані у процесі дослідження	44
2.2. Організаційні етапи та умови проведення дослідження	46
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ.....	47
3.1. Розробка та впровадження комплексної програми фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі	47
3.2. Результати застосування лікувальної фізичної культури на другому періоді реабілітації	59
3.3. Психотерапевтична підтримка жінок на другому етапі реабілітації після мастектомії	64
ВИСНОВКИ.....	68
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	70

ВСТУП

Актуальність роботи. Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок як у світі, так і в Україні. За даними ВООЗ, щорічно діагностується понад 2,3 мільйона нових випадків РМЗ, що становить близько 11,7 % усіх онкологічних захворювань серед жінок. В Україні захворюваність на рак молочної залози також продовжує зростати, що посилює медико-соціальну значущість проблеми [дані Національного Канцер Реєстру].

Завдяки вдосконаленню методів ранньої діагностики та лікування, зокрема хірургічного втручання, хіміотерапії, променевої терапії та гормонотерапії, рівень виживаності пацієнток значно підвищився [1]. Проте зростання кількості осіб, які пережили рак, зумовлює зростаючу потребу в ефективних реабілітаційних заходах для забезпечення якості життя, фізичної активності та психологічного благополуччя після лікування [12].

Найбільш поширеними ускладненнями після мастектомії або органозберігаючого лікування є: обмеження рухливості плечового суглоба, лімфедема верхньої кінцівки, больовий синдром, порушення постави, а також психоемоційні розлади, включаючи тривожність та депресію [9,11]. Відновлення після хірургічного лікування вимагає системного підходу, який охоплює фізичну терапію, профілактику лімфостазу, психологічну підтримку та відновлення повсякденної активності [10–14].

Особливої уваги заслуговує група жінок із супутнім метаболічним синдромом, який, за даними сучасних досліджень, не лише підвищує ризик розвитку РМЗ, а й ускладнює післяопераційний та реабілітаційний перебіг [6]. Такий синдром супроводжується порушеннями обміну речовин, зниженням толерантності до фізичних навантажень і погіршенням загального прогнозу лікування. Це створює потребу в індивідуалізованих, науково обґрунтованих програмах фізичної реабілітації, що враховують функціональні, метаболічні та психоемоційні характеристики пацієнток [12].

На сьогодні, попри наявність ефективних методик реабілітації, в клінічній практиці відсутній уніфікований підхід до реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом. Це обумовлює необхідність розробки комплексної програми, яка буде відповідати принципам доказової медицини, індивідуальним потребам пацієнток та етапності реабілітаційного процесу [8,10,12].

Отже, дослідження ефективності комплексної фізичної реабілітації для жінок після мастектомії з супутнім метаболічним синдромом є актуальним та своєчасним, і має вагоме значення для підвищення якості життя та соціальної адаптації даної категорії пацієнток [12].

Мета дослідження. Науково обґрунтувати, розробити та оцінити ефективність комплексної програми фізичної реабілітації для жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі реабілітації, з урахуванням функціонального стану, психоемоційного фону та супутньої патології.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати клініко-патогенетичні особливості раку молочної залози, сучасні діагностичні методи та стратегії лікування з метою визначення їх впливу на побудову реабілітаційного процесу.
2. Визначити роль та особливості перебігу метаболічного синдрому у жінок після мастектомії та проаналізувати його вплив на результати фізичної реабілітації.
3. Систематизувати сучасні наукові дані щодо застосування фізичної терапії після мастектомії та визначити шляхи її оптимізації на другому етапі реабілітації.
4. Обґрунтувати методологічні підходи, описати умови, етапи організації та методи реалізації комплексної реабілітаційної програми, що включає фізичну терапію та психоемоційну підтримку жінок після мастектомії з метаболічним синдромом.

Об'єкт дослідження: процес фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі реабілітації.

Предмет дослідження: методи, засоби та організаційні підходи до реалізації комплексної програми фізичної терапії та психоемоційної підтримки жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі реабілітації.

Методи дослідження:

- теоретичні: аналіз, синтез, порівняння, узагальнення наукової літератури за темою дослідження;
- емпіричні: клініко-функціональне обстеження, антропометрія, оцінка рухової активності, тести фізичної працездатності, психодіагностичні методики;

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше представлено комплексний підхід до реабілітації жінок після мастектомії з урахуванням наявності метаболічного синдрому. Розроблено програму фізичної терапії, що інтегрує кінезотерапію, корекцію метаболічного статусу та психотерапевтичні методики. Обґрунтовано особливості застосування лікувальної фізкультури та засобів психоемоційної підтримки на другому етапі реабілітації, що дозволяє підвищити ефективність відновлення та адаптації пацієнток. Введено структурований алгоритм обстеження й оцінки ефективності відновного втручання.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблена програма може бути впроваджена у клінічну практику реабілітаційних центрів, кабінетів фізичної терапії, онкологічних відділень. Запропоновані методичні підходи сприяють зниженню ускладнень після мастектомії, підвищенню функціонального стану, психоемоційної стабільності та якості життя жінок. Матеріали дослідження можуть використовуватися у навчальному процесі для підготовки фахівців з фізичної та реабілітаційної медицини.

Обсяг і структура роботи. Дипломна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота

містить ілюстративний матеріал у вигляді таблиць, рисунків та схем.
Загальний обсяг становить 80 сторінок.

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖУВАНОЇ ПРОБЛЕМИ

1.1. Клінічні особливості та діагностичні підходи при раку молочної залози

Рак молочної залози являє собою онкологічне захворювання, яке виникає з клітин тканин грудної залози. Патологічний процес може розпочатися в одній молочній залозі або одночасно в обох. Механізм розвитку пов'язаний із тим, що певні клітини втрачають контроль над поділом і починають інтенсивно розмножуватися.

Попри те, що більшість випадків діагностуються у жінок, чоловіки також можуть хворіти на цю патологію. Важливо зазначити, що значна частина новоутворень молочної залози є доброякісними, тобто не мають властивості злоякісного росту. Такі пухлини хоча й є аномальними за структурою, однак не проростають у навколишні тканини та не метастазують. Вони не становлять безпосередньої загрози життю, проте деякі типи доброякісних утворень можуть підвищувати ризик розвитку онкологічного процесу в подальшому. Будь-які зміни в структурі молочної залози потребують консультації фахівця для уточнення їх характеру – доброякісного чи злоякісного – та визначення можливих наслідків для майбутнього онкоризику. Злоякісні процеси можуть формуватися в різних анатомічних компонентах молочної залози [2].

Молочна залоза є парним органом, що розташовується на передній поверхні грудної клітки, спираючись на ребра та грудні м'язи. У жінок вона виконує функцію вироблення молока, що є ключовим елементом грудного вигодовування. Її розмір визначається переважно кількістю жирової тканини.

Анатомічно молочна залоза складається з кількох структурних компонентів [1] (рис. 1.1.1):

- **Часточки** – молокопродукуючі залози. Онкологічні процеси, що зароджуються в цій зоні, називають часточковим раком.
- **Протоки** – невеликі канали, які транспортують молоко від часточок до соска. Найчастіше рак молочної залози формується саме у протоках; такий різновид називається протоковим раком.
- **Сосок** – місце виходу молока на поверхню шкіри; він оточений ареолою – темнішою ділянкою шкіри. У цій області рак розвивається рідко, проте існує специфічна форма – хвороба Педжета, що зазвичай починається в соску.
- **Жирова та сполучна тканина (строма)** – виконують опорну функцію, утримуючи часточки й протоки у правильному положенні. Рідкісний різновид пухлини – філойдні новоутворення – може виникати саме у стромальній тканині.
- **Кровоносні та лімфатичні судини** – входять до структури молочної залози, і хоча злоякісні процеси у цих елементах виникають рідко, вони можуть проявлятися як ангіосаркоми.

Невеликий відсоток злоякісних процесів формується в нетипових для раку молочної залози тканинах, зокрема у вигляді сарком або лімфом, які

класифікуються як окремі види онкологічних захворювань і не відносяться до класичного раку молочної залози [2].

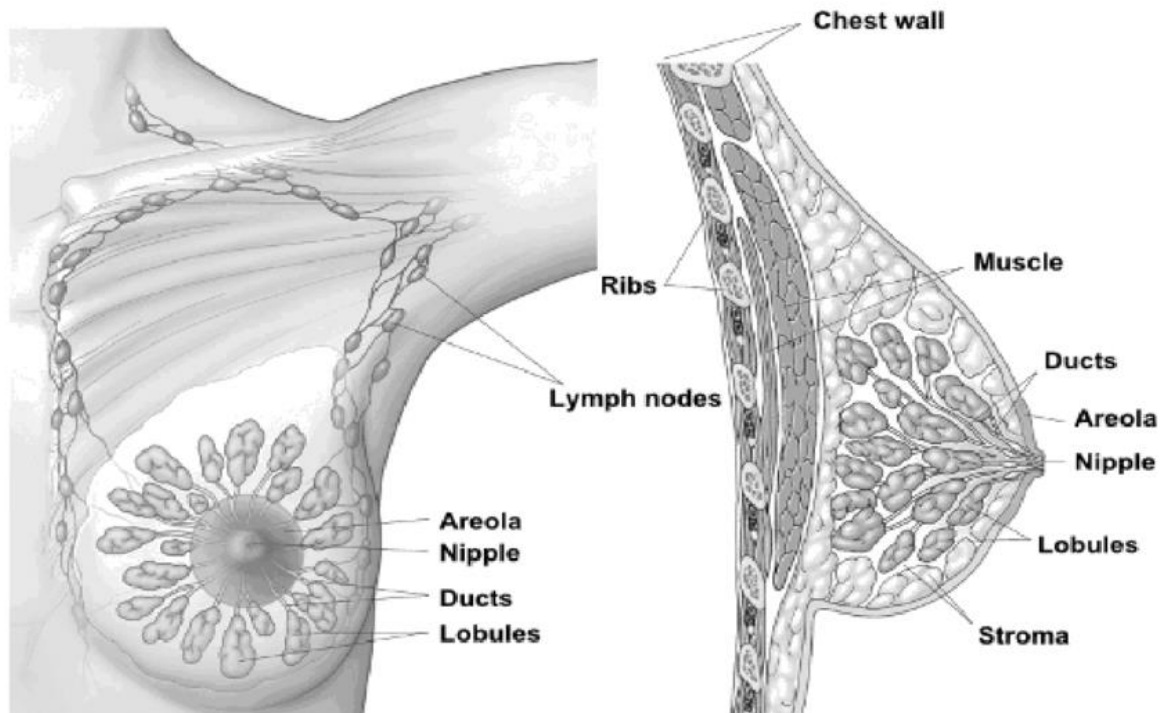


Рисунок 1.1.1 Нормальна молочна залоза і її тканини та

Рак молочної залози має здатність до поширення (метастазування), коли злякисні клітини проникають у кровоносну або лімфатичну систему, після чого переносяться до інших органів і тканин. Лімфатична система, яка є складовою імунної системи людини, складається з мережі лімфатичних вузлів, лімфатичних проток, судин та спеціалізованих органів, що забезпечують збирання та транспортування лімфи з периферичних тканин у венозне русло. Лімфа – прозора рідина, що містить продукти тканинного обміну, відходи клітин, а також елементи імунного захисту.

Лімфатичні судини молочної залози забезпечують відтік лімфи від її тканин. У разі розвитку раку молочної залози злякисні клітини можуть проникати в ці судини та осідати в лімфатичних вузлах, де починають розмножуватися. Основна частина лімфатичного відтоку від молочної залози спрямовується до таких груп лімфатичних вузлів [3] (рис. 1.1.2).

Лімфатичні вузли в області пахв (пахвові лімфатичні вузли).

- Лімфатичні вузли всередині грудей біля грудини (медіальні молочні лімфатичні вузли).
- Лімфатичні вузли навколо ключиці (надключичні і підключичні лімфатичні вузли).

Якщо ракові клітини поширилися на лімфатичні вузли, існує великий шанс, що клітини змогли пройти через лімфатичну систему та поширитися (метастазувати) в інші частини тіла. Тим

не менш, не у всіх жінок розвиваються ракові клітини в лімфатичних вузлах, тобто, метастази, у деяких жінок, у яких немає ракових клітин у лімфатичних вузлах, можуть розвинутися метастази пізніше, поширившись іншим шляхом.

Як зазначалося, існує багато взаємодіючих факторів, які впливають на появу раку молочної залози. По-перше, це – стать. Щорічно приблизно у 280 000 жінок і 3 000 чоловіків діагностують рак молочної залози в Сполучених Штатах. Таким чином, у жінок приблизно в 100 разів більше шансів захворіти на рак грудей, ніж у чоловіків. Більш виражена поширеність раку молочної залози у жінок в основному пояснюється більшою стимуляцією естрогену та прогестерону. Було показано, що у жінок у постменопаузі кількість циркулюючих естрогенів і андрогенів позитивно корелює з ризиком раку молочної залози. [3] У чоловіків збільшення співвідношення естрогену до андрогену, яке спричинене надлишком естрогену або дефіцитом андрогену, позитивно корелює з ризиком раку молочної залози. Крім того, жінки як у пременопаузі, так і в постменопаузі відчувають більше змін рівня статевих гормонів протягом життя порівняно з чоловіками, що призводить до більш високого ризику раку молочної залози.

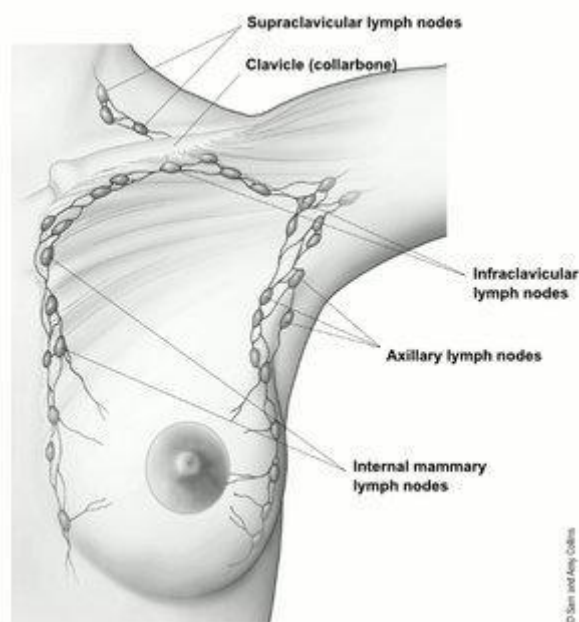


Рисунок 1.1.2 Лімфатичні вузли молочної залози [3]

Вік. Більшість випадків раку молочної залози діагностується у жінок старше 50 років, і ризик раку молочної залози продовжує зростати з віком. База даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) показала, що ймовірність розвитку раку молочної залози у жінки становить 2,4 % у віці від 50 до 59 років, 3,5 % у віці від 60 до 69 років і 7,0 % у віці 70 років і старше. Збільшення захворюваності на рак молочної залози з віком відбувається паралельно віковій залежності багатьох поширених видів раку, що частково пов'язано з віковим збільшенням канцерогенезу та накопиченням клітинних модифікацій протягом тривалого часу. Також існує залежність між віком постановки діагнозу та прогнозом результату. Жінки, у яких діагностовано рак молочної залози у віці до 50 років, мають нижчий рівень виживання, ніж ті, у яких діагностовано у віці від 50 до 70 років. Нижча виживаність у молодих пацієнтів, швидше за все, пов'язана з більшою поширеністю високоагресивного потрійного негативного раку молочної залози у пацієнтів віком 40 років і молодше. [4]

Спадкові фактори та генетика раку. Особистий анамнез раку молочної залози пов'язаний із підвищенням, але все ще низьким ризиком розвитку раку молочної залози в контралатеральній частині грудей. За оцінками, середній ризик розвитку раку протилежної молочної залози у тих, хто пережив рак молочної залози, збільшується на 0,5 % щороку після первинного діагнозу раку. Цей підвищений ризик можна значною мірою пояснити збільшенням віку, оскільки він лише трохи перевищує вікове збільшення ризику раку молочної залози у пацієнтів без даного захворювання в анамнезі.

Сімейний анамнез раку молочної залози першого ступеня значно підвищує ризик раку молочної залози. Дослідження показують, що ризик раку молочної залози подвоюється у жінок, які мають родича першого ступеня в анамнезі з раком молочної залози. Родичами першого ступеня для жінок є мати, сестра та дочка, тоді як родичами другого ступеня є бабуся, тітки та племінниці. Жінка, яка має двох родичів першого ступеня, які хворіли на рак молочної залози, має втричі більший ризик, ніж жінка без сімейного анамнезу

раку молочної залози. Згідно з великим дослідженням понад 5 000 000 жінок, ті, у кого були родичі з другим ступенем ризику раку молочної залози, але водночас не мали родича першого ступеня з такою історією, мали на 20 % підвищений ризик, ніж коли у родича була карцинома *in situ* і 30 %, коли рак був інвазивним. [4]

Значний зв'язок між позитивним сімейним анамнезом і підвищеним ризиком раку молочної залози пов'язаний з наявністю генних аномалій. Більшість жінок із позитивним результатом тесту на ген, пов'язаний зі спадковим раком молочної залози, мають патогенний варіант гена сприйнятливості до раку молочної залози 1 (BRCA1) або гена сприйнятливості до раку молочної залози 2 (BRCA2). Згідно з великим проспективним дослідженням, кумулятивний ризик раку становить 72 % (95 % CI від 65 до 79 відсотків) у носіїв мутації BRCA1 і 69 % (95 % CI від 61 до 77 відсотків) у носіїв мутації BRCA2. [20] Також було показано, що захворюваність на рак молочної залози зростає в ранньому дорослому віці до середнього віку 35 років для носіїв BRCA1 і до середнього віку 45 років для носіїв BRCA2. Загальний ризик раку молочної залози приблизно на 3 % вищий у носіїв мутації BRCA1 порівняно з жінками з мутаціями BRCA2. [4]

Географія, етнічна та расова приналежність. Рівень захворюваності на рак молочної залози різний у всьому світі. Рівень захворюваності на рак молочної залози вищий у Північній Америці, Північній та Західній Європі, Австралії та Новій Зеландії. Проте рівень смертності від раку молочної залози в усьому світі подібний.

У Сполучених Штатах ризик раку молочної залози відрізняється серед різних расових груп, причому найвища загальна захворюваність на рак молочної залози виявлена у білих жінок (131,8 на 100 000), за якими йдуть чорношкірі жінки (124,7 на 100 000). Ризик знижений серед жінок азійських/тихоокеанських островів, латиноамериканців, американських індіанців/корінних жінок Аляски. Важливо зазначити, що хоча білі жінки мають найвищий загальний ризик, чорні жінки мають найвищий ризик

раннього початку раку молочної залози у віці до 45 років. Чорношкірі жінки також мають вищий рівень смертності від раку молочної залози та більш схильні до даного захворювання на пізній стадії. [5] Ожиріння. Ожиріння пов'язане із загальним підвищенням ризику раку молочної залози. Зв'язок між збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) і раком молочної залози виявляється в основному у жінок у постменопаузі, у яких формується естроген-позитивний рак молочної залози. Однак зв'язок між ожирінням і ризиком раку молочної залози різниться в залежності від менопаузального статусу. Згідно з даними, отриманими в результаті кількох досліджень, було показано, що вищий ІМТ ≥ 30 кг/м² пов'язаний із ризиком раку молочної залози в постменопаузі [6].

Згідно з мета-аналізом кількох досліджень, відносний ризик раку молочної залози серед жінок із ожирінням у постменопаузі становить 1,1 на 5 одиниць ІМТ (95 % СІ 1,1–1,2) [6]. Вищі рівні естрогену серед жінок із ожирінням пояснюють цією асоціацією. Це міркування додатково посилюється тим фактом, що вищий відсоток жиру в організмі серед жінок із нормальним ІМТ також пов'язаний із вищим ризиком раку молочної залози [7]. Проте у жінок у пременопаузі вищий ІМТ, як повідомляється, пов'язаний зі зниженим ризиком раку молочної залози. Причина цього зворотного зв'язку ще невідома.

Високий зріст також асоціюється з підвищеним ризиком раку молочної залози. Згідно з даними семи досліджень, які включали понад 337 000 жінок, високий зріст є незалежним фактором ризику раку грудей. Відносний ризик раку молочної залози для жінок зростом 1,75 метра (приблизно 69 дюймів) або вище порівняно з жінками нижче 1,60 метра (приблизно 63 дюймів) становив 1,22 для всіх жінок з відносним ризиком 1,42 для жінок у пременопаузі та 1,28 для жінок у постменопаузі. [7] Немає остаточного висновку про причину зв'язку між зростом і раком грудей. Однак існують запропоновані пояснення харчових, генетичних і екологічних факторів у ранньому дитинстві, які впливають на вивільнення гормону росту, що має прямий вплив на майбутній розвиток раку молочної залози [8].

Фізична активність і харчування. Кілька досліджень показали, що існує зв'язок між збільшенням фізичної активності та зниженням ризику раку молочної залози. Наприклад, широкомасштабний мета-аналіз понад 230 000 випадків раку молочної залози та мільйонів контрольних груп показав, що ризик раку молочної залози нижчий серед жінок, які регулярно займаються спортом, порівняно з тими, хто найменш активний [8]. Фізична активність захищає від розвитку раку молочної залози у всіх жінок, включаючи жінок із або без сімейної історії цього захворювання [9].

Як фізична активність, так і режим харчування також пов'язані з ІМТ, який, як обговорювалося раніше, якщо він підвищений до рівня ожиріння, сильно пов'язаний із ризиком розвитку раку молочної залози у жінок у постменопаузі. Фізичні вправи пов'язують зі зниженням рівня естрогену та інсуліну, що також може відігравати важливу роль у зниженні ризику раку грудей [9]. Що стосується харчування, 20-річне проспективне дослідження жінок у постменопаузі показало, що дієта з низьким вмістом жирів показує вищий рівень виживання жінок при раку молочної залози. Загалом споживання червоного м'яса, оброблених харчових продуктів, соєвих продуктів і жирної їжі пов'язане з підвищеним ризиком раку молочної залози, тоді як збільшення споживання фруктів, овочів і клітковини пов'язане зі зниженням ризику. Проте все ще є кілька суперечливих висновків щодо зв'язку та ступеня впливу цих факторів на розвиток раку молочної залози, оскільки різні дослідження дали різні результати. Щоб зробити певний висновок, необхідні подальші дослідження у формі рандомізованих досліджень і збору даних. [10]

Вживання алкоголю та куріння. Мета-аналіз понад 100 досліджень показав позитивний зв'язок між раком молочної залози та низьким рівнем споживання алкоголю (< 3–4 порцій на тиждень) і високим споживанням (> 20 напоїв на тиждень) порівняно з відсутністю споживання алкоголю. Відповідно до великого проспективного дослідження зв'язку між алкоголем і раком молочної залози, спостерігалось невелике підвищення ризику раку молочної

залози при вживанні від 3 до 6 напоїв на тиждень порівняно з тими, хто утримувався, з відносним ризиком 1,15 (95 % CI 1,06–1,24). Повідомлялося, що споживання алкоголю протягом життя лінійно корелює з ризиком раку молочної залози, і ризик був найбільш сильно пов'язаний зі звичками вживання алкоголю в дуже ранньому та дуже пізньому віці. [11]

Зв'язок між споживанням алкоголю та ризиком раку молочної залози може бути пов'язаний із впливом алкоголю на метаболізм естрогену, що викликає підвищення рівня естрогену в крові. Перехресне дослідження зв'язку між ризиком раку молочної залози та концентрацією гормонів серед жінок у постменопаузі показало, що рівень естрогену, який корелює з підвищеним ризиком раку молочної залози, підвищується у жінок, які вживають алкоголь, ніж у тих, хто не вживає алкоголь під час прийому дегідроепіандростерону.

Багато досліджень показали, що куріння пов'язане з підвищеним ризиком раку молочної залози. Згідно з одним мета-аналізом кількох проспективних досліджень, ризик раку молочної залози був вищим серед жінок з історією куріння з відносним ризиком 1,10 (95 % CI 1,02–1,14) [12]. В одному проспективному дослідженні понад 100 000 жінок, які палили, мали збільшений ризику раку молочної залози на 5 %, особливо у жінок, які почали курити в підлітковому віці [13].

Менструація і менопауза. Менструації в більш молодому й ранньому віці та пізніший вік менопаузи підвищує ризик раку молочної залози. Дослідження повідомили, що відносний ризик раку молочної залози, пов'язаний із пізнім початком менопаузи, збільшувався в 1,029 разів (95 % CI 1,025–1,032) на кожен доданий рік настання менопаузи. Ризик раку молочної залози пов'язаний з ранньою стадією менструації збільшується в 1,050 разів (95 % CI 1,044–1,057) на кожен рік першої менструації [13]. Чим молодша жінка при менструації, тим вищий ризик розвитку раку молочної залози в майбутньому. Вплив ранньої менструації та пізньої менопаузи на рак молочної залози пояснюється більшою дією ендогенного естрогену протягом життя. Проте кілька досліджень показали більш значне підвищення ризику раку

молочної залози у жінок із ранньою менструацією порівняно зі старшим віком менопаузи [14]. Це свідчить про те, що причина цієї кореляції не пов'язана лише з тривалістю впливу високого рівня естрогену на жінку протягом життя. Потрібні подальші дослідження щодо різниці в ризику раку молочної залози між ранньою менструацією та пізньою менопаузою, щоб дослідити причину цих висновків.

Репродуктивний анамнез і грудне вигодовування. Численні дослідження показали, що як багатоплідність, так і грудне вигодовування мають захисний ефект проти раку грудей. Доведено, що грудне вигодовування протягом щонайменше шести місяців має найбільший ефект у зниженні ризику раку грудей. Дані, отримані в результаті 47 епідеміологічних досліджень у 30 країнах, показали, що в середньому жінки з раком молочної залози мали менше пологів і менше або коротше годували груддю. Відносний ризик раку молочної залози зменшувався на 4,3 % (95 % CI 2,9–5,8) за кожен рік грудного вигодовування на додаток до зменшення на 7,0 % (95 % CI 5,0–9,0) для кожного народження [15]. Є також висновки, що це зниження ризику і частоти раку молочної залози було найбільш значущим у раку молочної залози з негативними рецепторами, таким чином зменшуючи підтипи агресивних захворювань [16].

Ендогенний естроген і гормональна терапія. Вищі рівні естрогену у жінок у пременопаузі та після менопаузи асоціювалися з підвищеним ризиком рак молочної залози. Систематичний огляд, який проаналізував дані кількох епідеміологічних досліджень, виявив, що в шести проспективних дослідженнях концентрація естрадіолу в сироватці крові 329 жінок, які розвинули рак молочної залози пізніше в житті, мала вищі концентрації естрадіолу в крові порівняно з жінками, у яких згодом не розвинувся рак молочної залози [16]. Виміряна концентрація естрадіолу була на 15 % вищою у тих, у кого розвинувся рак молочної залози (CI 95 % 6 %–24 %). Жінки в постменопаузі без тотальної гістеректомії в анамнезі, які проходили

комбіновану замісну терапію естрогеном і прогестероном, показали, що мають підвищений ризик раку молочної залози [17].

Кілька обсерваційних досліджень повідомляли про підвищений ризик раку молочної залози при застосуванні гормональної терапії в період менопаузи, включаючи терапію естрогенами без протидії та комбіновану терапію естрогеном і прогестином, протягом тривалого часу [16]. Застосування комбінованої естроген-гестагенової терапії протягом короткого періоду часу, який визначили чотири роки або менше, істотно не збільшив ризик раку молочної залози [18]. Однак комбінована терапія як при короткостроковому, так і при довготривалому застосуванні була пов'язана зі збільшенням труднощів мамографічного виявлення раку молочної залози. Короткострокове застосування естрогенової терапії без протидії мало результати, подібні до комбінованої естроген-прогестинової терапії, жодна з яких не спричиняла підвищеного ризику [19]. Однак існував підвищений ризик при тривалому застосуванні понад 10 років.

Дослідження симптомів раку молочної залози дозволило значно знизити рівень смертності від цього захворювання. Основними проявами хвороби є зміни зовнішнього вигляду або відчуттів у грудях, виділення із сосків та регулярне самообстеження, яке сприяє ранньому виявленню патології і запобігає її прогресуванню. Крім того, симптомами можуть бути почервоніння або лущення шкіри й соска [20]. Хірургічні втручання до розвитку раку, особливо навколо грудної клітки та плеча, можуть впливати на появу так званих пізніх симптомів [22].

Відчуття ущільнень, грудочок, потовщень тканини або нерівностей, що помітно відрізняються від навколишніх тканин, є ознаками раку, які можна виявити на різних етапах життя [23]. Для діагностики раку молочної залози зазвичай застосовують мамографію, особливо у жінок, у яких виявлено характерні симптоми [24].

Поява бородавок або родимок може сигналізувати про розвиток патологічного процесу, що згодом проявляється ущільненням або грудочкою

у тканині молочної залози. Також попереджувальними ознаками можуть бути незрозуміла втрата ваги та зміни роботи кишечника або сечового міхура [25]. У чоловіків із раком молочної залози спостерігаються переважно сексуальна дисфункція та гормональні зміни [26]. Найпоширенішим симптомом серед жінок є ущільнення або шишка в грудях, що зустрічається приблизно у 83 % випадків. Далі за частотою йдуть аномалії сосків (7 %), біль у грудях (6 %) та зміни шкіри грудей (2 %) [26]. Класичним проявом захворювання вважають наявність утворень у грудях або під пахвою [27]. Самообстеження молочних залоз (BSE) є ефективним методом раннього виявлення раку і передбачає оцінку розміру та стану шкіри грудей, циклічних змін і текстури тканини [28]. Серед загальновідомих симптомів – біль у соску, постійна чутливість грудей, дискомфорт, кров'янисті або прозорі виділення, лущення або вдавлення шкіри соска, наявність грудки, набряк під пахвою, втягнення соска та нерівності шкіри на соску. На запущеній метастатичній стадії можуть з'являтися біль у кістках, задишка, неврологічний біль або слабкість, а також болі у пахвових лімфовузлах [29].

Зміни форми або розміру грудей можуть бути пов'язані з природними фізіологічними процесами або коливаннями маси тіла [30]. Однак втягнення соска всередину без повернення до нормальної форми може свідчити про рак [31]. Проблеми з молочними протоками, розташованими під поверхнею соска та ареоли, діагностують за допомогою мамографії або ультразвуку [32].

Зміни розмірів і форми грудей після статевого дозрівання можуть сигналізувати про набряк молочних проток або часточок, що часто пов'язано з регулярними місячними гормональними циклами. Це може бути ознакою фіброзно-кістозного процесу або більш серйозного захворювання [34]. Біль у грудях слід оцінювати з урахуванням його змін під час менструального циклу та локалізації в одній або обох залозах. Ведення записів про менструальний цикл допомагає оцінити гормональні зміни в грудях і є корисним для лікарів у діагностиці патології.

Рак молочної залози має багато різних форм, що визначаються типом клітин залози, уражених патологією. Переважна більшість випадків становлять карциноми. Найчастішими є протокова карцинома *in situ* (DCIS) та інвазивна карцинома, обидві належать до аденокарцином, оскільки рак розвивається у клітинах молочних проток або часточок, що відповідають за вироблення молока. Інші форми, як-от ангіосаркома або саркома, можуть з'являтися в тканинах молочної залози, але не вважаються типічним раком молочної залози, оскільки виникають у інших клітинних лініях.

Крім того, рак молочної залози класифікують за наявністю певних білків або генів у пухлинних клітинах. Після біопсії клітини досліджують на рецептори естрогену та прогестерону, а також на ген або білок HER2 [35]. Лабораторний аналіз пухлинних клітин дозволяє визначити їх клас, а також стадію розвитку і підбирати оптимальне лікування.

Тип раку визначається конкретними клітинами молочної залози, що трансформувалися у злоякісні.

Протокова та часточкова карцинома. Більшість випадків раку молочної залози належать до карцином – пухлин, що формуються з епітеліальних клітин, що вистилають органи й тканини. У молочній залозі такі пухлини зазвичай є аденокарциномами, які розвиваються в клітинах проток або часточок [36].

In situ та інвазивний рак. Класифікація раку молочної залози також залежить від того, чи поширився він за межі початкової локалізації. Протокова карцинома *in situ* (DCIS) є передраковою формою, що залишається в протоках і не проростає в інші тканини. Інвазивний (або інфільтруючий) рак охоплює випадки, коли пухлина поширюється на навколишні тканини [36].

Протокова карцинома *in situ* (DCIS). DCIS – це неінвазивна або передінвазивна форма раку, що залишається всередині проток.

Інвазивний рак молочної залози (ILC або IDC). Інвазивний рак розповсюджується на сусідні тканини. Найчастіше зустрічаються інвазивна

протокова та інвазивна лобулярна карциноми. Інвазивна протокова карцинома становить приблизно 70–80 % усіх випадків [36].

Особливі форми інвазивного раку. Деякі інвазивні карциноми мають специфічні характеристики або відрізняються за швидкістю розвитку, що впливає на прогноз та лікування.

Потрійний негативний рак. Це агресивний тип інвазивного раку, при якому клітини не мають рецепторів естрогену та прогестерону (ER/PR) і не експресують HER2. Такий рак становить близько 15 % випадків і характеризується складністю лікування [37].

Запальний рак. При запальному типі інвазивного раку клітини блокують лімфатичні судини шкіри, через що груди набувають «запаленого» вигляду. Це рідкісна форма, що трапляється у 1–5 % випадків [38].

Рідкісні форми. Існують також менш поширені типи, які розвиваються в інших клітинних популяціях молочної залози і потребують специфічного лікування. Хвороба Педжета становить 1–3 % усіх випадків і починається у протоках, поширюючись на сосок та ареолу. Ангіосаркоми зустрічаються рідко (<1 %) і розвиваються у клітинах судин, інколи після променевої терапії. Філойдна пухлина – рідкісна пухлина сполучної тканини (строми), здебільшого доброякісна, але може бути і злоякісною.

Ефективність будь-яких методик візуалізації молочної залози залежить від оптимальної демонстрації грудей, чіткості виявлення аномалії та правильності інтерпретації змін. Якісна візуалізація потребує знання доступних технологій та їхніх обмежень. Лікарю необхідно відрізнити нормальні, патологічні або сумнівні зображення. Більшість труднощів виникають саме при оцінці сумнівних змін і їхньому тлумаченні. Добре засвоєні сучасні методики допомагають обрати найбільш доцільні додаткові дослідження.

Рентгенівська мамографія залишається найбільш чутливим способом виявлення невеликих пухлин молочної залози. Її результати слід аналізувати разом із клінічними ознаками та, за потреби, із даними тонкогolkової

аспіраційної цитології (FNAC) або кор-біопсії (CB) при ухваленні лікувальних рішень. Крім участі у «потрійній оцінці» раку молочної залози, мамографія та ультразвукове дослідження допомагають оцінити наявність одновогнищового ураження, співіснуючого DCIS чи синхронного контралатерального ураження, що впливає на вибір хірургічної тактики – збереження грудей або мастектомію [39].

Щільність грудей змінюється залежно від співвідношення залозистої та жирової тканини. У жінок молодого віку (до 35 років) більша частка залозистої тканини ускладнює виявлення патології, тоді як у старших пацієнток менш щільна тканина підвищує чутливість та специфічність мамографії, особливо при визначенні меж пухлини. При оцінці симптоматичних пацієнток та аномалій, виявлених на скринінгу, часто використовується додатково УЗД. Фахівці повинні знати основні мамографічні ознаки патології (утворення, мікрокальцифікації, спікуляції, архітектурні викривлення, зірчасті ураження, асиметрія), їх диференційну діагностику та наступні методи дослідження [40]. Ультразвукове дослідження (УЗД). УЗД є ключовим компонентом «потрійної оцінки» молочної залози, особливо корисним для жінок віком до 35 років через щільність тканини, що обмежує застосування мамографії [41]. Інвазивна карцинома зазвичай виглядає як нечітко обмежене утворення з нерівними, спекулюваними краями, гетерогенними внутрішніми ехосигналами та дистальним акустичним затіненням, відмінним від вигляду доброякісних кіст або фіброаденом [41]. Додатково можуть спостерігатися ареоли підвищеної ехогенності та деформація навколишньої паренхіми.

УЗД добре підтверджує злоякісність утворень, проте не завжди дозволяє остаточно відрізнити доброякісні від злоякісних. Використання УЗД у клініці знижує кількість непотрібних біопсій на 6 % у випадках підозрілих утворень, а також допомагає при аспірації дрібних або глибоко розташованих кіст, які можуть бути пропущені без візуалізації. Загальна чутливість УЗД при оцінці злоякісності становить 72 %, специфічність – 97 %, а позитивне прогностичне значення – 79 %. У менш ніж 3 % пацієнток з пальпованими утвореннями

УЗД може бути єдиним методом припущення злоякісності, коли мамографія та FNAC перевищують його показники [42].

Не всі види раку молочної залози виявляються мамографією чи УЗД. Стійке утворення або інша клінічно підозріла ділянка потребують додаткового обстеження. Лобулярний рак часто проявляється дифузно, а не у вигляді чітко обмеженого вузла [42].

Передопераційна оцінка пахвової западини. Оскільки 30–40 % пацієнток із ранньою стадією раку мають ураження лімфовузлів, клінічна оцінка ненадійна. УЗД пахвової западини перед лікуванням слід проводити всім пацієнткам із ранньою стадією раку. При виявленні морфологічно аномальних вузлів рекомендується голкова біопсія під контролем УЗД. Гістологічне дослідження видалених лімфовузлів залишається найнадійнішим методом визначення їх статусу [43].

Терапевтична роль УЗД. Ультразвукове дослідження можна застосовувати для точного визначення наявності раку молочної залози та оцінки його відповіді на системну терапію, наприклад тамоксифен, особливо у літніх або ослаблених пацієнток.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ). МРТ грудей рекомендована пацієнткам з інвазивним раком молочної залози у таких випадках [44]:

- при розбіжностях у визначенні ступеня захворювання за даними клінічного огляду, мамографії та УЗД для планування лікування, адже МРТ точніше оцінює локальне поширення пухлини;
- якщо щільність грудей ускладнює точну мамографічну оцінку;
- для визначення розміру пухлини при розгляді операції зі збереження грудей, особливо при інвазивному лобулярному раку;
- при оцінці мультифокальних або двосторонніх уражень та у пацієнток з протезами.

МРТ також показує високу чутливість у виявленні рецидивів після опромінення молочних залоз, проте на сьогодні доказів для використання МРТ у скринінгових програмах немає [44]. Основним обмеженням МРТ є

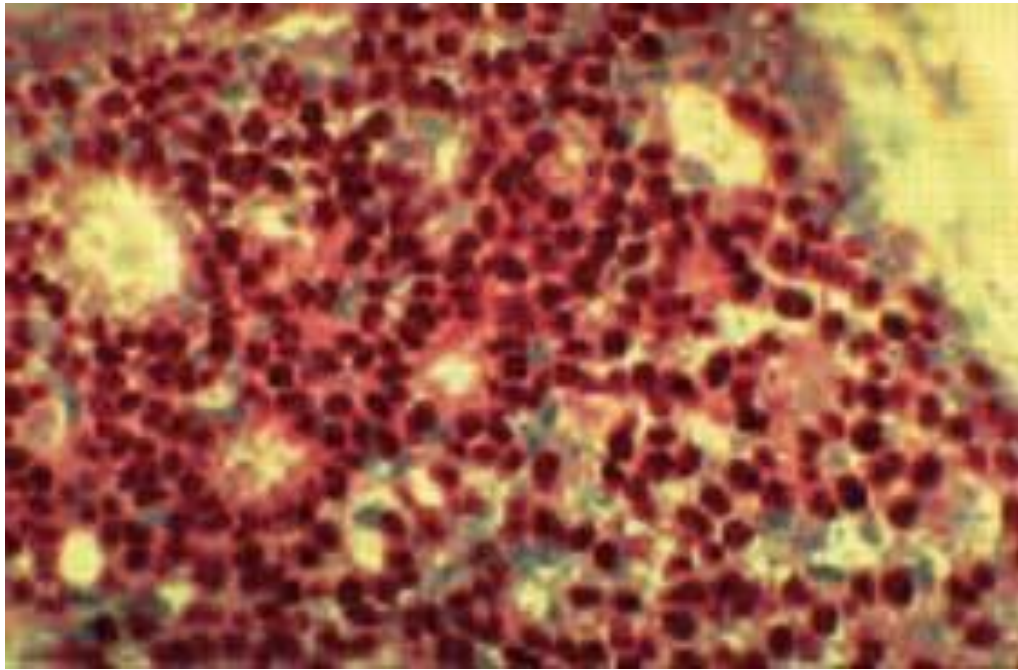
недостатня специфічність, незважаючи на чутливість понад 90 %. Робота над покращенням специфічності зосереджена на аналізі кривих контрастного підсилення та розробці специфічних для раку молочної залози контрастних агентів.

Передопераційна діагностика. Двома основними методами встановлення діагнозу перед операцією є тонкогolkова аспіраційна цитологія (FNAC) та пункційна біопсія широким отвором (core-біопсія), що дає гістологічний препарат. Обидва методи успішно використовуються для оцінки уражень, виявлених на мамографічному скринінгу. Найбільш ефективним підходом є «потрійний підхід», який об'єднує клінічні дані, візуалізацію (мамографія та УЗД) та FNAC або біопсію. При збігу всіх трьох результатів точність діагностики перевищує 99 % [45].

Переваги передопераційної діагностики очевидні: для пацієток – зменшення кількості непотрібних відкритих біопсій і можливість раннього планування лікування; для хірургів – ефективніше планування операцій та оптимізація зайнятості ліжок; для патологоанатомів – зниження кількості трудомістких непотрібних кріо-секцій [45].

Тонкогolkова аспіраційна цитологія (FNAC). FNAC дозволяє швидко підтвердити діагноз, що дає змогу відразу обговорити з пацієнткою варіанти лікування. Основна перевага – можливість отримати остаточний результат без очікування, недолік – біль під час наступної мамографії та можливість погіршення її інтерпретації [46]. Цитологічна класифікація FNAC включає: C1 – недостатньо клітин, C2 – нормальні клітини, C3 – доброякісні клітини, C4 – підозрілі, C5 – злоякісні. Хоча чутливість FNAC не 100 %, C5 у поєднанні з клінічними та рентгенологічними даними є достатньою підставою для хірургічного втручання [47].

*Рисунок 1.1.3 Рецептори епідермального фактору росту
Her2/neu при спеціальному фарбуванні зрізу опухоли молочної
залози. [Google Photo. GLb.]*



FNAC також допомагає визначити консистенцію утворення, наприклад піщанисту при карциномі або флюктуативну при кісті. Кісти можна лікувати аспірацією, а при повторному заповненні чи підозрі на злоякісність проводиться ексцизійна біопсія. FNAC рекомендується для клінічно діагностованих фіброаденом понад 2,5 см, у пацієток із значною сімейною історією раку або старших за 25 років [47]. Додатково FNAC застосовується для аналізу виділень із соска та уражень шкіри (як у хвороби Педжета).

Core-біопсія забезпечує гістопатологічну оцінку серцевини тканини. Її чутливість вища за FNAC, особливо для твердих утворень та преінвазивної *in situ* карциноми, виявленої на скринінгу. Мікрокальцифікації і ядра краще ідентифікуються, але core-біопсія не замінює FNAC, а доповнює її [48, 49]. Ексцизійна біопсія є найбільш надійною, оскільки видаляється вся шишка. Чутливість методу досягає 100 %. Розріз слід виконувати вздовж ліній Лангера для мінімізації утворення рубців [50, 51].

Біохімічні маркери. Тканини молочної залози перевіряють на гормони, фактор росту, рецептори HER2 та онкогени, що допомагає підбирати відповідну терапію [50]. Рецептори естрогену (ER) та прогестерону (PR) прогнозують відповідь на гормональну терапію, при ER-позитивних пухлинах ймовірність відповіді становить 50–70 %, а при одночасно ER- і PR-

позитивних – понад 70 %. Рецептори епідермального фактора росту (EGF) асоціюються з поганим прогнозом. HER2-позитивні пухлини можуть реагувати на таргетну терапію моноклональними антитілами [51].

Деякі пухлини не експресують ER, PR або HER2 – так званий трійний негативний рак молочної залози, при якому після операції основним методом лікування є хіміотерапія. Пухлини з онкогеном C-erbB2 зазвичай стійкі до CMF та гормональної терапії, але чутливі до антрациклінів і таксолів [51].

1.2. Сучасні стратегії лікування пацієток із раком молочної залози

Існує багато підходів до лікування раку молочної залози, при цьому їх ефективність значною мірою залежить від характеристик пухлини. Хіміотерапія є одним із основних методів і може впливати на малігнізацію клітин молочної залози. Дослідження, присвячені глюкокортикоїдам, показали, що вони здатні мати антагоністичний вплив на результати лікування [52]. Основні терапевтичні стратегії включають хірургічне втручання, променеву терапію, гормональне лікування та системну терапію.

Ендокринна терапія. Шлях PI3K-AKT-mTOR є важливою мішенню для лікування, а інгібітори mTOR показали свою ефективність у клінічних випробуваннях. Так, у дослідженні II фази TAMRAD додавання еверолімусу до тамоксифену значно покращило прогресію без прогресування (PFS) та загальну виживаність (OS) у пацієнтів із метастатичним раком молочної залози, резистентним до попередньої терапії [52]. Було встановлено, що експресія естрогенчутливих генів (PGR, GREB1, TFF1 та PDZK1) змінюється залежно від фаз менструального циклу, що відображає рівень циркулюючого гормону та може слугувати маркером чутливості пухлини до ендокринної терапії [52].

Інгібітори HSP90. Використання фармакологічних інгібіторів HSP90 показує значний потенціал у лікуванні раку молочної залози, оскільки вони одночасно блокують кілька онкогенних сигнальних шляхів, знижуючи ймовірність розвитку резистентності пухлини [52]. HSP90 є молекулярним

шапероном, що підтримує структурну стабільність різних білків-клієнтів, таких як EGFR, AKT, PI3K, а також білків, залучених до репарації ДНК (BRCA1, RAD51). Інгібування HSP90 дозволяє блокувати численні каскади, які регулюють ріст і виживання пухлини. Дослідження I фази демонструють ефективність HSP90-інгібіторів у комбінації з олапарібом або паклітакселом [53].

Хіміотерапія. Цей метод є ключовим у лікуванні раку молочної залози і дозволяє значно подовжити тривалість життя пацієнтів [53]. Водночас хіміотерапія пов'язана з широким спектром побічних ефектів, що може ускладнювати якість життя та диференціацію симптомів [53]. TNBC характеризується високими показниками рецидиву порівняно з ER-позитивними пухлинами, частим метастазуванням у мозок і легені, а також регіональними рецидивами. Метааналіз показав, що використання платинової хіміотерапії при TNBC покращує короточасну ефективність у неoad'ювантному режимі, хоча ефективність при запущених стадіях поки не доведена [53].

Хірургічне лікування. Хірургія є основним методом досягнення місцевого контролю при TNBC та інших солідних пухлинах. Дослідження показали, що тип операції (мастектомія чи люмпектомія) не залежить від наявності TNBC [53]. Незважаючи на агресивний характер TNBC і високі показники рецидиву, останні дослідження підтверджують, що у пацієток з TNBC пухлини часто мають більш агресивний фенотип і більшу ймовірність залучення лімфатичних вузлів. Проте при порівнянні розміру та ступеня пухлини TNBC на практиці демонструє менше залучення лімфатичних вузлів [54].

1.3 Метаболічний синдром при раку молочної залози

Дослідження на популяційній основі, проведене Wang та співавт. [61], показало, що метаболічний синдром (MetS) та його компоненти пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Цей зв'язок

підтверджений багатьма іншими дослідженнями [57, 66] і є більш вираженим у жінок після менопаузи незалежно від раси (відношення шансів [OR] = 1,75, 95 % довірчий інтервал [CI] 1,37–2,22) [47]. Зі збільшенням кількості компонентів MetS ризик розвитку раку молочної залози у жінок після менопаузи також зростає ($P = 0,01$) [57]. Фактори, пов'язані з ризиком раку молочної залози, обговорюються у чотирьох наступних розділах (рис. 1.3.1). У таблиці 1 наведено узагальнені дані про кореляцію між метаболічним синдромом, його компонентами та ризиком різних підтипів раку молочної залози.

Ожиріння та ризик раку молочної залози. Ожиріння пов'язане з ризиком розвитку раку молочної залози після менопаузи [47, 52], а також з більшою пухлинною масою і високим гістопатологічним ступенем [6]. Індекс маси тіла (BMI) зазвичай використовується для оцінки ожиріння, проте не дає повної інформації про складання тіла. Частіше застосовують обхват талії (WC) та співвідношення талія–стегно (WHR) для оцінки розподілу жирової тканини.

Порівняно з пацієнтами з $BMI < 25 \text{ кг/м}^2$, пацієнти з $BMI \geq 30 \text{ кг/м}^2$ мають більші пухлини, гірше диференціювання, частіше залучення лімфатичних вузлів та більш прогресивне захворювання [6]. За даними Міжнародного агентства з дослідження раку, існує достатньо доказів, що збільшення маси тіла є фактором ризику для розвитку раку молочної залози після менопаузи [26]. Невелике дослідження випадок–контроль показало, що пацієнтки з раком молочної залози мали на 45 % більше вісцерального жиру порівняно з контрольною групою [64]. Крім того, епідеміологічні дослідження підтвердили зв'язок збільшення WC/WHR із ризиком раку молочної залози [64, 47]. Деякі дослідження також вказують на можливий захисний ефект ожиріння щодо раку молочної залози у пременопаузі [52], що потребує додаткового підтвердження.

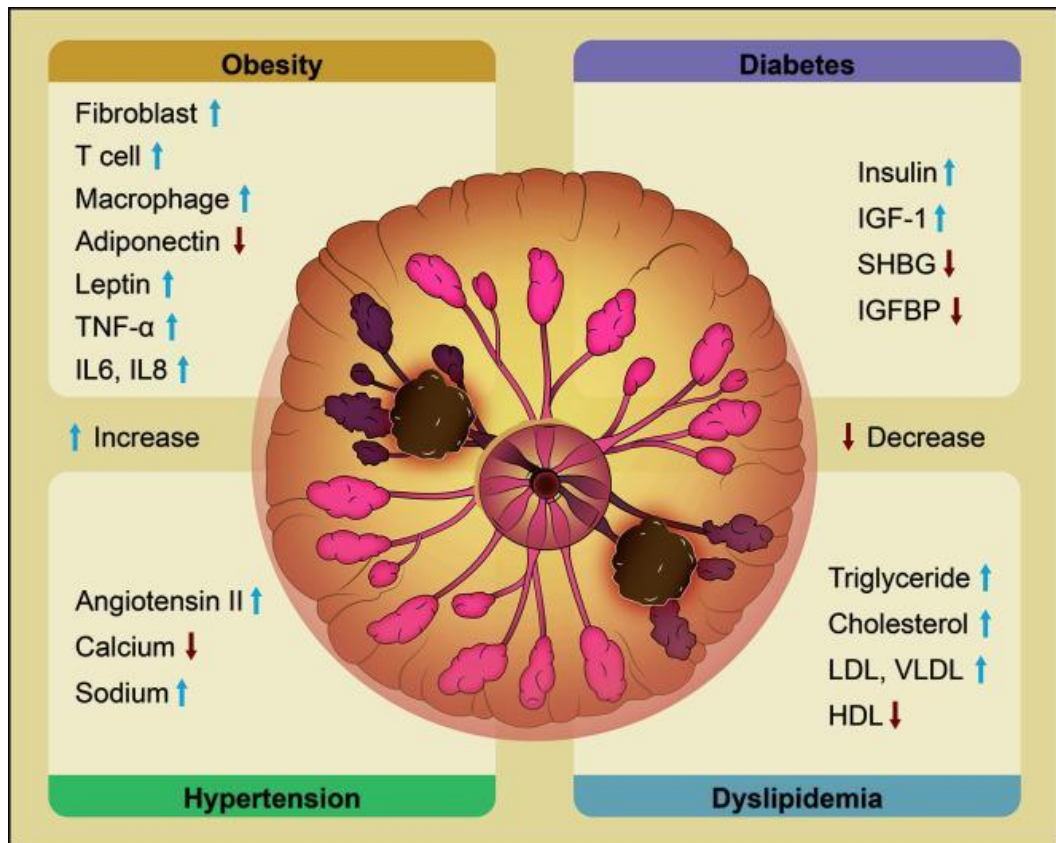


Рисунок 1.3.1. Метаболічний синдром та його молекулярні зміни, пов'язані з ризиком розвитку раку молочної залози. Ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія є основними компонентами метаболічного синдрому і всі вони значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком раку молочної залози [40].

Оскільки надмірна кількість естрогену стимулює проліферацію тканин молочної залози [39], підвищення рівня естрогену внаслідок ожиріння вважається одним із механізмів, що пов'язаний із розвитком раку, адже жирові клітини є основним джерелом естрогену у жінок після менопаузи [69]. Хронічне запалення, спричинене порушенням жирового гомеостазу при ожирінні, також сприяє утворенню пухлин. Ароматаза, фермент родини цитохромів P450, головним чином локалізується в жировій тканині молочної залози, живота, стегон та сідниць, але може бути присутня і в пухлинній тканині. Вона каталізує перетворення андростендіону і тестостерону в естрон і естрадіол [69]. Жирові клітини при ожирінні підвищують експресію прозапальних факторів, таких як TNF-α та IL-6, через вісь «ожиріння–запалення–ароматаза» [23], що підсилює транскрипцію гена CYP19,

відповідального за ароматазу, і стимулює її продукцію. Жирова тканина не лише накопичує жирові клітини, вона є ендокринним органом, що виробляє біологічно активні молекули – адипокіни, які зв'язуються з рецепторами на поверхні клітин-мішеней і впливають на метаболізм тканин та органів [74]. Серед адипокінів лептин підвищує ризик розвитку захворювання [49], тоді як адіпонектин може мати захисний ефект. Деякі дослідження випадок–контроль показали, що низькі рівні адіпонектину пов'язані з підвищеним ризиком раку молочної залози та більш агресивним фенотипом [39, 40].

Для пременопаузальних жінок ожиріння захищає від гормон-рецептор-позитивного раку молочної залози, але підвищує ризик розвитку ER+/PR– та ER–/PR– раку [52]. Показано відношення ризиків (RR) 0,78 (95 % CI 0,67–0,92) для гормон-рецептор-позитивного раку та 1,06 (95 % CI 0,70–1,60) для гормон-рецептор-негативного раку у пременопаузальних жінок, пов'язане з ожирінням [52]. Позитивна кореляція спостерігається між ожирінням та TNBC [1]. Логістичний регресійний аналіз 1 779 пацієнток з інвазивним первинним раком молочної залози в Італії показав, що пременопаузальні жінки з WC $\geq$ 80 см були схильні до розвитку раку молочної залози типу luminal B, включаючи HER2-негативний (OR = 2,55, 95 % CI 1,53–4,24) та HER2-позитивний (OR = 2,11, 95 % CI 1,03–4,35), тоді як жінки з BMI $\geq$ 25 кг/м² (OR = 3,04, 95 % CI 1,43–6,43) значно частіше мали TNBC порівняно з іншими підтипами [13].

Для жінок після менопаузи ожиріння значно підвищує ризик ER+/PR+ раку, але має слабкий зв'язок з PR– рак [47]. Підтверджено, що ожиріння значимо пов'язане з гормон-рецептор-позитивним раком у жінок після менопаузи (RR = 1,39, 95 % CI 1,14–1,70), тоді як для гормон-рецептор-негативного раку RR становив 0,98 (95 % CI 0,78–1,22) [47]. Дослідження серед жінок Середземномор'я показало, що BMI $>$ 25 кг/м² позитивно корелює з ризиком luminal раку, але не TNBC [13]. У великому кейс-контрольному дослідженні в США жінки з високим WHR, незалежно від менопаузального статусу, були більш схильні до TNBC порівняно з іншими підтипами раку молочної залози [64].

Отже, ці дані свідчать про потенційну роль ожиріння у розвитку раку молочної залози. Ожиріння може підвищувати ризик гормон-рецептор-негативного раку у пременопаузальних жінок та гормон-рецептор-позитивного – у постменопаузальних. Кореляція ризику також залежить від показників ожиріння, серед яких WC та WHR є важливими. Абдомінальне ожиріння пов'язане з більш агресивними молекулярними типами незалежно від менопаузального статусу.

Цукровий діабет та ризик раку молочної залози. Діабет є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у світі. Інсулінорезистентність є ключовим фактором у патогенезі діабету 2 типу [37], визначається як зниження чутливості до інсулін-опосередкованого використання глюкози та пригнічення продукції глюкози печінкою [43], що проявляється дисфункцією передачі сигналу інсуліну у скелетних м'язах, адипоцитах та гепатоцитах [43], що призводить до гіперглікемії, гіперінсулінемії та різних порушень. Інсулінорезистентність є ключовим компонентом MetS, а підвищення рівня глюкози натще та наслідки гіперінсулінемії у раку молочної залози часто досліджуються. Метааналіз показав, що порівняно з недіабетичною групою ризик раку молочної залози у діабетичної групи підвищений (HR = 1,23, 95 % CI 1,12–1,34), що свідчить про діабет як фактор ризику [71]. Крім того, гіперінсулінемія, пов'язана з інсулінорезистентністю, також корелює з високим ризиком раку молочної залози. Zhu та співавт. [73] виявили, що OR розвитку раку молочної залози для найвищого квартилю інсуліну порівняно з найнижчим становив 1,45 (95 % CI 1,20–1,75). Підвищений рівень інсуліну спричиняє високу біодоступність IGF-1, що стимулює виникнення та проліферацію раку молочної залози [58]. Рецептори інсуліну та IGF-1 широко експресуються у клітинах раку молочної залози і стимулюють проліферацію через шляхи IRS/PI3K та Ras/MAPK [65].

Дані досліджень щодо зв'язку діабету з різними підтипами раку молочної залози є суперечливими. Ghaffari та співавт. [19] і Maskarinec та співавт. [38] виявили, що діабет 2 типу тісно пов'язаний з ER-позитивним

раком (HR Ghaffari = 1,22, 95 % CI 1,01–1,47; HR Maskarinec = 1,17, 95 % CI 1,05–1,29), ймовірно, через взаємодію естрогену та шляху інсулін/IGF-1. Palmer та співавт. [48] навпаки виявили, що наявність діабету корелює з підвищеним ризиком ER– раку (HR = 1,43, 95 % CI 1,03–2,00), а не ER+ раку. Ретроспективне дослідження Fan та співавт. [17], включаючи 4 557 випадків, показало, що жінки з діагнозом діабету 2 типу мають вищий ризик TNBC (OR = 1,38, 95 % CI 1,01–1,89) або HER2-позитивного раку (OR = 1,38, 95 % CI 0,93–2,06). Кілька досліджень підтвердили зв'язок діабету 2 типу з TNBC.

Щодо лікування діабету, метформін продемонстрував здатність блокувати прогресування клітинного циклу та селективно індукувати апоптоз у клітинах раку молочної залози. Попередні дослідження показали, що пацієнти, які отримували метформін, мали кращий прогноз при раку молочної залози [48, 49]. Pan та співавт. [49] повідомили, що метформін має протипухлинну дію на TNBC, сповільнюючи ріст пухлини ($P = 0,0066$) і клітинну проліферацію ($P = 0,0021$) у нудних мишей з пухлинами. Апоптоз, протеоліз PARP та зниження EGFR не спостерігалися в інших фенотипах. Chen та співавт. [11] виявили, що використання метформіну порівняно з недіабетичною групою пов'язане з підвищеним ризиком TNBC (OR = 1,54, 95 % CI 1,07–2,22), ймовірно через обмежену тривалість збору даних і невелику вибірку жінок з діабетом.

Зі зміною метаболічного стану організму відповідні молекулярні рівні також змінюються, що призводить до проліферації, інвазії та метастазування раку молочної залози через різні сигнальні шляхи та таргетні гени [64]. У стані ожиріння змінюється мікрооточення пухлини, збільшується кількість фібробластів та імунних клітин, таких як Т-клітини, макрофаги та ендотеліальні клітини [64]. У молочній залозі взаємодія між ожирілими адипоцитами та клітинами раку молочної залози призводить до перетворення молочних адипоцитів у ракові асоційовані адипоцити (CAA) [3], які секретують більше лептину та зменшують вироблення адипонектину. Ожиріла жирова тканина пов'язана з хронічним запаленням, що стимулює продукцію

прозапальних факторів, таких як TNF- α , IL-6 і IL-8, та пригнічує секрецію протизапальних факторів, таких як адипонектин [3, 8]. Крім того, ожиріла жирова тканина асоційована зі збільшеною активністю ароматази, що сприяє перетворенню андрогенів у естроген [36].

Діабет, особливо 2 типу, часто супроводжується інсулінорезистентністю, що призводить до гіперінсулінемії. Діабет також стимулює продукцію IGF-1 у печінці [3] та пригнічує секрецію глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG) [51] та білка, що зв'язує IGF (IGFBP) [25].

Система ренін-ангіотензин (RAS) є основним шляхом регуляції артеріального тиску, а підвищення ANG II [50] призводить до гіпертензії. Серумна гіпокальціємія, одна з характеристик гіпертензії, також пов'язана з виникненням пухлин.

Дисліпідемія характеризується підвищеним рівнем тригліцеридів (TG) і загального холестерину (TC). Підвищений холестерин та збільшені рівні дуже низької щільності ліпопротеїнів (VLDL) та LDL стимулюють проліферацію пухлин через різні шляхи [29].

У останні роки були проведені дослідження основних молекулярних факторів, що беруть участь у взаємодії метаболічного синдрому та біології раку молочної залози, включаючи лептин, адипонектин, інсулін та IGF-1, ангіотензин II, кальцій, холестерин та ліпопротеїни.

Лептин [27] – гормон, що секретується адипоцитами, який впливає на гіпоталамус, пригнічуючи апетит, підвищуючи базальний метаболізм та інгібуючи синтез адипоцитів через зв'язування з рецепторами лептину. Лептин вважається важливим біомаркером метаболічного синдрому. Підвищений рівень лептину пов'язаний з ожирінням, а у ожирілих людей може спостерігатися резистентність до лептину [33]. Рівень лептину пропорційний ступеню інсулінорезистентності.

Visakli та співавт. [7] встановили, що рівень лептину у жінок у постменопаузі позитивно корелює з кількістю компонентів метаболічного синдрому. Лептин експресується у нормальній тканині молочної залози,

клітинах раку молочної залози та солідних пухлинах. Дослідження показують, що лептин може підвищувати експресію ароматази через регуляцію осі p53-hypoxia inducible factor 1 α /pyruvate kinase M2 у стромальних клітинах жирової тканини молочної залози, збільшуючи ризик раку молочної залози [45] та стимулюючи ріст пухлини.

Ran та співавт. [49] продемонстрували, що рівні лептину в сироватці крові корелюють із загальним ризиком раку молочної залози, особливо у китайських жінок. In vitro експерименти показали, що лептин підвищує експресію COX-2 та членів PI3K/Akt шляху у ко-культурах лептину та клітин раку молочної залози, таких як MCF-7, MDA-MB-231 та BT474, сприяючи росту пухлини [49, 59, 69]. Лептин також сприяє інвазії та метастазуванню через підвищення PLOD2 та IL-18 [33]. In vivo моделі показали, що лептин збільшує обсяг пухлин та сприяє метастазуванню в легені [73].

Лептин активує шляхи JAK2/STAT3, PI3K/Akt/mTOR та ERK через зв'язування з власними рецепторами у пухлинних та стромальних клітинах, включаючи імунні клітини, ендотеліальні клітини та раково-асоційовані фібробласти, стимулює епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT), підвищує активність матричних металопротеїназ (MMP), сприяє виживанню стовбурових клітин раку молочної залози та взаємодії пухлина-імунні клітини [25].

Адипонектин [40] – білок, що синтезується та секретується білими адипоцитами. У пацієнтів з ожирінням рівень адипонектину нижчий, ніж у нормальних пацієнтів. На відміну від лептину, концентрація адипонектину зменшується зі збільшенням кількості компонентів метаболічного синдрому [45].

Адипонектин активує численні сигнальні шляхи (AMPK, PI3K/Akt, MAPK, PPAR- α , STAT3 та NF- κ B) [39] через рецептори AdipoR1 та AdipoR2, підвищує інсулінчутливість та має протипухлинну, протизапальну та антиангіогенну дію [35].

Низький рівень адипонектину асоційований із підвищеним ризиком раку молочної залози, особливо ER-/PR- підтипу, та прогресуванням агресивних форм [40]. Механізми включають регуляцію генів клітинного циклу (p53, Вах, Bcl-2, с-мус, Cyclin D1), активацію LKB1-AMPK-mTOR/ULK шляху та індукцію аутофагії, що гальмує ріст пухлини [10].

Адипонектин можна розглядати як потенційну ад'ювантну терапію для пацієнтів із ожирінням та раком молочної залози, особливо у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами [10].

Інсулін [58] – анаболічний гормон, що має мітогенну, антиапоптотичну та ангіогенну дію, частково пов'язану з прогресією раку. Гіперінсулінемія підвищує активність ароматази, збільшує конверсію андрогенів у естроген, пригнічує SHBG та стимулює ріст пухлини [13]. IGF-1 [58] підвищує біодоступність при гіперінсулінемії, активує PI3K-Akt-mTOR та Ras-MAPK шляхи, сприяючи проліферації та виживанню пухлинних клітин [35].

RAS та кальцій [50] пов'язані з гіпертензією та ростом пухлини. Ang II через AT1R стимулює проліферацію, секрецію VEGF та ROS, активує PI3K/Akt/mTOR та NF-κB шляхи [47].

Кальцій впливає на проліферацію, ангіогенез, апоптоз та метастазування. TRPC та Orai1 канали беруть участь у регуляції внутрішньоклітинного кальцію, VEGF та росту пухлини, що робить їх потенційними терапевтичними мішенями [25].

Підвищений холестерин [29] та порушення ліпопротеїнів стимулюють ріст пухлини. 27-гідроксистерин (27HC) активує ER та LXR, сприяючи проліферації та метастазуванню [28]. Підфракції VLDL та LDL стимулюють ЕМТ та ангіогенез, що підвищує агресивність пухлини. Зниження циркулюючого холестерину або регуляція ліпопротеїнів може бути стратегією профілактики та лікування раку молочної залози.

Синдром метаболічних порушень і ефективність ад'ювантної терапії Cardoso та співавт. [29] повідомили, що MetS пов'язаний з більш агресивною

біологією пухлини, зокрема пізнішим стадією пухлини ($P = 0.022$) та інвазією лімфатичних вузлів ($P = 0.028$). У порівнянні з пацієнтками з раком грудної залози без метаболічних порушень, у тих, хто має MetS та його компоненти, спостерігаються гірші відповіді на різні види терапії.

Щодо хіміотерапії, *Vuono* та співавт. [13] щодо взаємозв'язку між MetS та відповіддю на хіміотерапію при раку грудної залози показали, що серед пацієнтів із метаболічним синдромом частка прогресії, стабільності та відповіді на лікування після хіміотерапії коливалася від 61,1 % до 42,9 % до 33,3 % (P for trend = 0.03). Це вказує на те, що ризик відсутності відповіді на хіміотерапію при MetS був вищим, а ефективність лікування – гіршою. *Cho* та співавт. [13] виявили, що групи із надмірною вагою ($BMI = 25\text{--}29 \text{ кг/м}^2$) та ожирінням ($BMI \geq 30 \text{ кг/м}^2$) мали більше труднощів у досягненні патологічної повної відповіді (pCR) ($OR = 0.67$, 95 % CI 0.45–0.99) при неoad'ювантній хіміотерапії, ніж пацієнтки з нормальною вагою або недостатньою вагою ($BMI < 25$). Така незадовільна відповідь на лікування може бути пов'язана з недостатньою дозою у пацієнтів з ожирінням [32]. У керівництві Американського товариства клінічної онкології рекомендується призначати повну дозу хіміотерапії, розраховану за масою тіла, пацієнткам із ожирінням, оскільки зниження виживаності може бути пов'язане з недостатньою дозою цитотоксичної терапії [41]. Проте, з урахуванням безпеки та терапевтичної користі, надмірна вага та ожиріння у пацієнток у світі часто призводять до зменшення доз хіміотерапії [23].

Цукровий діабет також може впливати на ефективність хіміотерапії. Підвищена концентрація IGF-1 при гіперглікемії здатна специфічно пригнічувати апоптоз, індукований протипухлинними препаратами, у клітинах MCF-7, що вказує на її участь у механізмі резистентності до лікарських засобів. *Zeng* та співавт. [13] показали, що резистентність до хіміотерапії, індукована гіперглікемією, спостерігалася лише в ER+ клітинах раку грудної залози, що свідчить про можливість підвищення ефективності хіміотерапії при антиестрогенній терапії у таких пацієнток.

Щодо ендокринної терапії, Guenancia та співавт. [29] спостерігали 18 967 данських жінок із інформацією про BMI, які отримували лікування раннього раку грудної залози, і виявили, що через десятиліття у пацієнок із BMI ≥ 30 кг/м² відповідь на ендокринну терапію була гіршою порівняно з пацієнтками із BMI < 25 кг/м². У жінок з ожирінням, які отримували тамоксифен (ТАМ) у комбінації з інгібіторами ароматази (AI), спостерігалася нижча безрецидивна виживаність (DFS) (HR = 1.78, 95 % CI 1.12–2.83) та загальна виживаність (OS) (HR = 2.28, 95 % CI 1.16–4.51) [13]. Fulvestrant, селективний деградер рецептора естрогену, блокує гіперглікемічну резистентність до хіміотерапії, тоді як ТАМ цього не робить [135]. Діабет є ще одним чинником, що погіршує ефективність ендокринної терапії [17], адже надмірна експресія IGF-1R або IRS-1 підвищує резистентність клітин раку грудної залози до антиестрогенної терапії [18].

Трастузумаб, широко використовуваний таргетний препарат, є моноклональним антитілом проти HER2, яке блокує передавання ростових сигналів та вбиває пухлинні клітини через антитіло-залежну цитотоксичність. При таргетній терапії ожирілі адипоцити секретують більше IGF-1, що підвищує резистентність, зокрема до трастузумабу [39]. Lee та співавт. [32] показали, що у HER2+ пацієнок із цукровим діабетом DFS (P = 0.006) та OS (P = 0.017) були гіршими, що узгоджується з попередніми даними [40, 41].

Щодо променевої терапії, дослідження Sabol та співавт. [23] показало, що при спільному культивуванні клітин раку грудної залози з адипозними стовбуровими клітинами, зміненими при ожирінні, апоптоз клітин зменшувався, а виживаність зростала після опромінення. Обезнічені адипозні стовбурові клітини активували IL-6 та Notch-шлях, що підвищує радіаційну толерантність. Fang та співавт. [42] виявили, що високий BMI був асоційований з гіршою якістю життя пацієнтів із раком грудної залози до, під час та після променевої терапії. Пацієнти з цукровим діабетом також мали гіршу відповідь та радіаційну толерантність через підвищення IGF-1R та IRS-1 [47].

Ад'ювантна терапія та метаболічні зміни. Опубліковане спостережне дослідження [7] показало, що після завершення хіміотерапії метаболічний синдром та його компоненти були значущими чинниками ризику ($P < 0.01$). Серед змін найбільше зросли рівні глюкози натще (20,3 %) та тригліцеридів (18,4 %). Дослідження показали, що пацієнтки з раком грудної залози, які отримували хіміотерапію, частіше набирали вагу [47]. Fredslund та співавт. [18] підтвердили ці результати, зафіксувавши зміни у масі жирової тканини ($P = 0.01$), тригліцеридах ($P = 0.03$), окружності талії (WC) ($P = 0.008$), глюкозі ($P = 0.02$) та діастолічному тиску ($P = 0.04$) у пременопаузальних жінок, а також у WC ($P = 0.03$), HDL ($P = 0.05$) та глюкозі ($P = 0.02$) у постменопаузальних. Це свідчить, що хіміотерапія може мати більш несприятливий вплив у пременопаузальних пацієнток, спричиняючи ранню або транзиторну менопаузу, що швидко знижує рівень естрадіолу, призводить до набору ваги та накопичення жиру у животі, що викликає метаболічні зміни та підвищує ризик діабету. Глюкокортикоїди у комбінації з хіміопрепаратами або самі цитотоксичні препарати, такі як платина та циклофосфамід, можуть порушувати обмін глюкози та погіршувати стан ЦД [48]. Серед трьох видів лікування раку грудної залози, оцінених Bordelea та співавт. [49], лише хіміотерапія ($P = 0.03$) була пов'язана з новим діабетом.

Ендокринна терапія, наприклад інгібітори естрогену, також може погіршувати метаболічний стан. ТАМ спричиняє дисліпідемію, зниження HDL та підвищення TG [15], хоча також повідомлялось про зниження TC та LDL [51]. Жировий гепатоз ($P = 0.000$) та збільшення вісцеральної жирової тканини ($P = 0.000$) є значущими побічними ефектами ТАМ [152]. ТАМ також підвищує глюкозу натще та інсулінорезистентність навіть при низьких дозах. Sun та співавт. [55] показали підвищений ризик ЦД у пацієнток, які використовували ТАМ (HR = 1.31, 95 % CI 1.19–1.45), а Johansson та співавт. [50] виявили 7-кратне зниження чутливості до інсуліну.

AI, включаючи летрозол, анастрозол та екземестан, також спричиняють порушення ліпідного обміну. Анастрозол та летрозол підвищують TC та LDL-

C, а екземестан знижує TC, LDL-C, TG та HDL-C [51]. Hong та співавт. [155] показали більшу частоту жирового гепатозу у групі TAM порівняно з AI ($P = 0.021$).

Гіпертензія є характерною побічною подією терапії бевацизумабом (17,9 %) [56], ймовірно через інгібування VEGF та зниження синтезу NO [57].

Таким чином, існує взаємодія між ад'ювантною терапією та метаболічним станом пацієнта. Нестабільний метаболізм знижує ефективність лікування, а лікування може погіршувати метаболічний стан.

Ожиріння та кардіотоксичність трастузумабу та антрациклінів. У поєднанні з таргетною терапією хіміотерапія підвищує DFS та OS [58]. Антрациклін та трастузумаб можуть викликати гостру або хронічну кардіотоксичність, зокрема зниження LVEF [61]. Мета-аналіз 8 754 пацієнток показав, що надмірна вага та ожиріння збільшують ризик кардіотоксичності (OR 1.38) [20]. Ризик зростає з підвищенням BMI ($P = 0.05$). Для різних режимів лікування кардіотоксичність у ожирілих пацієнток становила 16–20 %.

Gunaldi та співавт. [21] виявили зв'язок між постменопаузою та кардіотоксичністю від трастузумабу. Ожиріння ($P = 0.0001$) та гіпертензія ($P = 0.002$) були пов'язані з нижчим LVEF, тоді як діабет ($P = 0.766$) не мав статистичної значущості. Ретроспективне дослідження [64] показало зв'язок історії діабету з кардіотоксичністю трастузумабу ($P = 0.01$). Необхідна оцінка функції серця та корекція дози у пацієнток з ожирінням перед застосуванням антрациклінів чи трастузумабу.

Ожирілі пацієнти або миші на високожировій дієті були більш чутливі до кардіотоксичності антрациклінів [66], що пояснюється зниженням PPAR- α , AMP- $\alpha 2$ та ATR у серці після доксорубіцину [61]. Maquyama та співавт. [67] показали, що екзогенний адипонектин покращує функцію ЛПНП у мишей із дефіцитом адипонектину після доксорубіцину, що свідчить про потенційне терапевтичне застосування адипонектину для зменшення кардіотоксичності у пацієнток із ожирінням.

1.4. Актуальні погляди на застосування засобів фізичної терапії у жінок після проведення мастектомії

Реабілітаційний догляд після мастектомії є досвідом розвитку, оскільки він допомагає зменшити упередження щодо жіночого тіла та сприяє адаптації жінок до нової життєвої реальності. Жінки переживають емоційну нестабільність, почуття невизначеності та тривоги щодо свого здоров'я. У такій ситуації медсестри повинні підтримувати емоційну безпеку та автономію пацієнток, допомагаючи їм та їхнім родинам ефективно протистояти процесу захворювання [51]. Взаємодія між медсестрою та пацієнткою сприяє особистісному зростанню, розвитку навичок самодогляду та допомагає медсестрам рефлексувати над власною професійною діяльністю [51].

Персоналізований догляд передбачає врахування унікальності кожної жінки та її родини, забезпечуючи цілісну допомогу в різних аспектах. Медсестри повинні відповідати на потреби жінок після мастектомії, керуючись принципами гуманізованої та привітної медичної допомоги [51]. Розуміння сприйняття пацієнткою власного тіла та образу себе є основою для такого догляду [51].

Досвід персоналізованого догляду передбачає встановлення довірчих відносин із жінками, надання інформації, що відповідає їхньому стану та емоційним потребам, а також допомогу у прийнятті рішень і подоланні невизначеності [46,51]. Навички комунікації є важливими для вирішення проблем, пов'язаних із образом тіла, та для ефективного управління реабілітаційним процесом, що сприяє підвищенню самостійності пацієнток [46,51].

У цій моделі догляду родина та друзі вважаються невід'ємною частиною команди підтримки, а середовище догляду має забезпечувати комфорт, підтримку та сприятливі умови для реабілітації. Безпека пацієнтки та її родини

є пріоритетом, а інформація повинна обмінюватися між усіма учасниками процесу [62].

Догляд має превентивне значення, оскільки допомагає запобігти ускладненням: зменшенню рухливості, набряку після операції, болю та функціональним обмеженням. Реабілітаційні медсестри володіють навичками, які дозволяють жінкам та їхнім родинам розробляти стратегії профілактики фізичних ускладнень та сприяють успішній реабілітації [6].

Розробка індивідуальних програм реабілітації є стратегією професійного розвитку для медсестер і впроваджується у сімейному, соціальному та професійному контексті. Підтримка у процесі адаптації, надання емоційної підтримки, допомога у керуванні емоціями та позитивне підкріплення є важливими для успішної реабілітації. Зважаючи на зміну зовнішнього вигляду грудей та сприйняття власного тіла після мастектомії, необхідно забезпечити емоційну підтримку, що допомагає пацієнткам прийняти зміни [6,51]. Міждисциплінарне втручання та підтримка родини є ключовими для відновлення соціальної активності, підвищення самооцінки та впевненості [30,51].

Навчання самодогляду є фундаментальною стратегією, що сприяє функціональній незалежності пацієнток. Виконання таких стратегій допомагає жінкам та їхнім родинам брати участь у догляді та повсякденних активностях, підвищуючи автономію. Програми передбачають постановку цілей, навчання самодогляду та врахування індивідуальних потреб, страхів та сумнівів пацієнтки, що сприяє її особистісному зростанню [24].

Стратегії медичної освіти проводяться індивідуально або групами та допомагають жінкам впоратися з наслідками мастектомії, включно з доглядом за верхньою кінцівкою після операції, відновленням функцій плеча та руки, а також уникненням травмування [6,51]. Освітні програми акцентують увагу на індивідуальному підході, враховують стиль навчання та потреби пацієнтки, а також включають сім'ю як важливу підтримку [6,51].

Реабілітаційні програми та фізичне відновлення

Програми моторного та кардіореспіраторного тренінгу передбачають реабілітаційні втручання, адаптовані до стану здоров'я кожної жінки після мастектомії. Жінки відзначають біль, обмеження рухів плеча, зниження м'язової сили, порушення мобільності кінцівки та страх рухів [9,10]. Реабілітаційні втручання спрямовані на поступове відновлення функцій верхньої кінцівки, плечового суглоба та запобігання ускладненням [10,12].

Функціональна моторна реабілітація проводиться в перші шість місяців після операції та включає регулярні фізичні вправи, що зменшують об'єм лімфедми, покращують лімфатичний кровообіг, підвищують м'язову силу та рухливість, покращують кардіоваскулярну функцію та якість життя [10,12–14].

Систематичні огляди підтвердили ефективність програм фізичного тренування у покращенні рухливості плеча та функції верхньої кінцівки. Тренування ≤ 3 разів на тиждень протягом 8–12 тижнів найбільш ефективні для покращення згинання плеча, а раннє початок силових вправ (< 2 тижнів після операції) забезпечує значні покращення функції верхньої кінцівки [36].

Метаналізи показали, що аеробні та силові тренування є найбільш ефективним втручанням, значно покращуючи якість життя пацієнток після 12 тижнів програми [31].

У рандомізованому клінічному дослідженні в Тайвані учасниці інтервенційної групи проходили 12-тижневу програму реабілітації верхніх кінцівок, що включала очні заняття та щомісячну оцінку функціональної активності. Контрольна група отримувала стандартний догляд. Після втручання інтервенційна група продемонструвала суттєве покращення функціональних показників та зменшення симптомів, а якість життя обох груп поступово зростала протягом дослідження [62].

У дослідженні Ноу та співавт. [24] поєднання функціональних вправ та психологічних втручань підвищувало прихильність пацієнток до лікування, покращувало психологічний стан, рухливість плеча та якість життя.

Багато жінок після мастектомії потребують допомоги у виконанні базових та інструментальних щоденних дій, таких як гігієна, пересування, побутові справи, покупки та транспорт [9]. Тому інтервенційні стратегії є ключовими для адаптації пацієнток до обмежень рухливості та максимізації їхньої самостійності та автономії.

Квазіекспериментальне дослідження Rodrigues та співавт. [51] показало, що 12-тижнева домашня програма реабілітації після операції з дисекцією аксиллярних лімфовузлів підвищувала функціональність верхньої кінцівки та здатність жінок виконувати завдання самодогляду, такі як миття та сушіння волосся, миття спини та одягання светра.

Програми фізичних вправ після операції позитивно впливають на об'єм рухів плеча та функціональні можливості верхніх кінцівок [36]. Дослідження Maïed та співавт. [36] показало покращення згинання, розгинання та відведення плеча у жінок, які виконували спеціальні вправи.

Автономія визначається як здатність контролювати власні дії та приймати рішення відповідно до контексту [32]. Вона є однією з ключових переваг реабілітаційних програм, що впроваджуються медсестрами, оскільки допомагає пацієнткам керувати процесом хвороби, долати труднощі та адаптуватися до нового стану здоров'я [45].

Рандомізоване клінічне дослідження Min та співавт. [42] продемонструвало ефективність раннього втручання, що починалося вже на 1-й день після операції та включало 4 підконтрольні сеанси вправ і щоденні домашні вправи протягом першого місяця. Програми були персоналізованими та включали розтяжку та силові вправи для відновлення функції плеча. Інтервенційна група повністю відновила силу плеча в перший місяць після операції, а через шість місяців спостерігалось зменшення втрати м'язової маси, збільшення фізичної активності та покращення якості життя.

Два рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували ефективність мультимодальної програми медсестринського втручання на платформі WeChat у ранній реабілітації жінок після мастектомії, покращуючи

соціальне, сімейне та функціональне благополуччя, а також зменшуючи страх рецидиву [60,72].

Скорочення тривалості госпіталізації також є важливим досягненням, оскільки зменшує негативний вплив перебування в стаціонарі, якщо після операції пацієнткам надається належна підтримка, програми реабілітації та посилюється їхня самостійність [8].

Ці результати підкреслюють важливість розробки медичних політик та втручань для жінок з раком молочної залози в післяопераційний період у рамках мультидисциплінарної команди. Догляд медсестер має базуватися на персоналізованому підході, превентивній стратегії та професійному розвитку. Стратегії втручання, спрямовані на підтримку жінок та їхніх родин у процесі адаптації, поєднані з навчанням самодогляду та реабілітаційними програмами, визначають позитивні результати для здоров'я [8,45].

Реабілітаційний процес жінок після мастектомії є безперервним мультидисциплінарним процесом, спрямованим на відновлення функціональних можливостей, автономії та якості життя. Хірургічне втручання, незважаючи на його необхідність, істотно впливає на образ тіла та функціональні можливості, охоплюючи фізичні, емоційні та соціальні аспекти.

Роль медсестер, спеціалістів з реабілітаційної медицини, є ключовою: вони забезпечують технічну та емоційну підтримку, сприяють самодогляду та запобігають ускладненням, таким як лімфедема та втрата рухливості верхньої кінцівки. Реабілітаційні програми, адаптовані до потреб кожної жінки, включаючи вправи на розвиток моторики, кардіореспіраторну функцію та щоденні активності, є необхідними для повного відновлення.

Поєднання навчання здоровому способу життя та гуманізованого підходу дозволяє пацієнткам легше пройти період адаптації, зменшуючи негативні наслідки операції та сприяючи їхній інтеграції в повсякденне життя.

РОЗДІЛ 2. МЕТОДОЛОГІЯ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи, використані у процесі дослідження

Дослідження проводилося на базі консультативного медичного центру за участю жінок середнього віку у відновному періоді після мастектомії. Клінічний супровід здійснювали лікарі-мамологи, які визначали загальну тактику лікування та реабілітації пацієнток.

У дослідженні взяли участь 20 жінок, які відповідали критеріям включення. З урахуванням клінічного та психоемоційного стану пацієнток було сформовано дві порівнювані групи по 10 осіб. Групи були співставні за віком, основними клінічними характеристиками та функціональним станом на початку дослідження.

У всіх учасниць відзначалися типові післяопераційні порушення: обмеження рухливості у плечовому суглобі, больовий синдром, зниження м'язової сили та витривалості, а також порушення психоемоційного стану, що обґрунтовувало необхідність проведення комплексної фізичної реабілітації.

Пацієнтки основної групи проходили програму фізичної терапії з розширеним застосуванням фізіотерапевтичних методів, яка включала кінезіотерапію, компресійну терапію, масаж та фізіотерапію (лазеротерапію та фототерапію). Фізіотерапевтичний вплив здійснювався з використанням світлодіодного випромінювання (660 нм) та низькоінтенсивного лазерного випромінювання (632 нм і 0,89 мкм), що спрямовувалося на покращення мікроциркуляції, зменшення набряку та больового синдрому.

У групі порівняння застосовувалися стандартні засоби фізичної терапії: кінезіотерапія, компресійне лікування, масаж та інформаційно-хвильова терапія. Додатково проводився психотерапевтичний супровід, спрямований на зниження рівня тривожності та покращення емоційного стану пацієнток.

Дослідження проводилося у три етапи:

- **I етап** – теоретичний аналіз наукових джерел, обґрунтування актуальності, формування мети та завдань;

- **II етап** – клініко-функціональне обстеження пацієнток та формування реабілітаційних програм;
- **III етап** – реалізація програми фізичної терапії та оцінка її ефективності.

Оцінювання стану пацієнток здійснювалося з використанням комплексу методів:

- **клінічні методи** – аналіз анамнезу та медичної документації;
- **функціональні методи** – гоніометрія для визначення амплітуди рухів, оцінка м'язової сили та функціональних можливостей;
- **больовий синдром** – за візуально-аналоговою шкалою (VAS);
- **антропометричні методи** – визначення індексу маси тіла та об'єму кінцівки;
- **психодіагностичні методи** – шкала реактивної та особистісної тривожності Спілбергера–Ханіна.

Оцінювання проводилося двічі: до початку та після завершення реабілітаційної програми.

Реабілітаційна діагностика здійснювалася відповідно до положень Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ), що дозволило комплексно оцінити функціональний стан, активність та участь пацієнток.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням методів варіаційної статистики. Для оцінки нормальності розподілу застосовувався критерій Шапіро–Уїлка. Для аналізу взаємозв'язків використовували коефіцієнти кореляції Пірсона або Спірмена. Вірогідність відмінностей визначали при рівні значущості $p < 0,05$.

Дослідження проводилося з дотриманням етичних принципів: усі учасниці надали письмову інформовану згоду на участь, забезпечувалася конфіденційність персональних даних.

2.2. Організаційні етапи та умови проведення дослідження

Дослідження мало проспективний одноцентровий характер та було спрямоване на оцінку ефективності програми фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі відновлення.

У дослідженні брали участь жінки після хірургічного лікування раку молочної залози, які перебували на другому етапі реабілітації. Обов'язковою умовою включення була наявність метаболічного синдрому, діагностованого відповідно до сучасних клінічних критеріїв.

Критерії включення:

- стан після мастектомії;
- другий етап реабілітації;
- наявність метаболічного синдрому;
- стабільний клінічний стан;
- відсутність протипоказань до фізичної терапії;
- письмова інформована згода.

Критерії виключення:

- прогресування онкологічного процесу або наявність метастазів;
- тяжкі супутні захворювання у стадії декомпенсації;
- стани, що обмежують можливість виконання фізичних вправ.

Реабілітаційна програма включала кінезіотерапію, фізіотерапевтичні методи, компресійну терапію та психоемоційну підтримку. Програма формувалася індивідуально з урахуванням функціонального стану пацієнток та супутньої патології.

Ефективність втручання оцінювалася за динамікою показників функціонального стану, інтенсивності болю, рухливості, психоемоційного стану та рівня повсякденної активності.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ІНТЕРПРЕТАЦІЯ

3.1. Розробка та впровадження комплексної програми фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі

Хірургічне втручання і нині залишається одним із провідних компонентів комплексного лікування раку молочної залози. Післяопераційний період у значної частки пацієнток (майже у половини) ускладнюється розвитком функціональних розладів і виражених косметичних дефектів, що суттєво впливають на якість життя. Одним із типових наслідків є постмастектомічний синдром, який охоплює низку взаємопов'язаних патологічних змін. Для запобігання таким ускладненням фізичну реабілітацію доцільно розпочинати вже в ранній післяопераційний період [3; 4].

Після мастектомії можуть формуватися характерні анатомо-функціональні порушення, частину з яких можливо попередити або мінімізувати завдяки засобам фізичної терапії. Одним із найпоширеніших і водночас найскладніших ускладнень є лімфедема, що виникає через порушення відтоку лімфи та обструкцію лімфатичних шляхів на стороні оперативного втручання. Проведення променевої терапії додатково може ускладнюватися розвитком фіброзних змін у м'язах і лімфатичних судинах. Такі процеси нерідко призводять до болісного, інколи виснажливого набряку верхньої кінцівки з боку операції. За даними досліджень, приблизно у 30 % жінок після мастектомії розвивається лімфедема, причому її прояви можуть виникати як у ранній період, так і через місяці або навіть роки після операції. Видалення значної кількості лімфатичних вузлів підвищує довічний ризик розвитку цього хронічного стану, який потребує систематичного контролю, профілактичних заходів і лікування [5; 6].

Ще одним поширеним ускладненням є обмеження рухливості плечового суглоба. За відсутності своєчасно розпочатої та адекватної фізичної терапії зростає ймовірність формування грубого нееластичного рубця, що може

спричинити контрактуру і зменшення амплітуди рухів у суглобі. Окрім цього, після хірургічного лікування можливий розвиток хронічного больового синдрому неврогенного походження, пов'язаного з ушкодженням нервових структур і м'яких тканин у зоні операції. Біль може відрізнятися за інтенсивністю й характером, локалізуючись у ділянці передньої поверхні грудної клітки, пахвовій зоні або плечі.

Досить поширеним явищем є також фантомні відчуття, що пов'язані з процесами регенерації нервових волокон. Вони проявляються у вигляді свербіжу, парестезій або підвищеної чутливості в прооперованій ділянці. У більшості випадків такі симптоми з часом зменшуються без спеціального лікування, однак іноді потребують призначення нестероїдних протизапальних засобів, виконання спеціальних вправ або масажу.

Порушення постави є ще одним можливим наслідком мастектомії. Видалення молочної залози спричиняє зміну розподілу маси тіла та м'язовий дисбаланс, що може призводити до деформацій грудного відділу хребта, крилоподібного положення лопатки, западання підключичної ділянки. Своєчасний початок реабілітації дає змогу запобігти таким змінам або суттєво зменшити їх вираженість [7; 8].

На симпозіумі Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology's) у 2018 році були представлені результати досліджень, які підтвердили ефективність раннього фізіотерапевтичного втручання після операцій з приводу раку молочної залози. Пацієнтки, які отримували рекомендації щодо відновлення рухливості та профілактики лімфедми й проходили фізичну терапію, демонстрували швидше відновлення порівняно з жінками, яким такі заходи не проводилися.

Реабілітація після мастектомії охоплює також профілактику ускладнень з боку дихальної системи. У післяопераційному періоді можливе посилення секреції бронхіального слизу, розвиток бронхо- і ларингоспазму, а больовий синдром обмежує повноцінну екскурсію грудної клітки. Тому лікувальну фізкультуру доцільно розпочинати ще до операції. Фахівець має навчити

пацієнтку правильному диханню, техніці безболісного відкашлювання та безпечній поведінці в ранній післяопераційний період, включно з переміщенням у ліжку, переходом у положення сидячи й вставанням [9].

Зазвичай перебування в стаціонарі після мастектомії триває близько трьох діб, однак при виконанні реконструктивних втручань цей термін може бути довшим. Лікувальну фізкультуру дозволяється починати вже через кілька годин після операції. З метою профілактики лімфостазу та контрактур рекомендовано ранню активізацію: піднімання руки з боку операції до 45°, виконання дихальних вправ, обережні рухи пальцями та в ліктьовому суглобі. У перші три дні вправи виконують у положенні лежачи, з поступовим переходом до положення сидячи (з четвертого дня) і стоячи (з сьомого дня). Основними завданнями ЛФК у стаціонарі є відновлення рухливості плеча з урахуванням стану шва, зміцнення м'язів і профілактика лімфостазу.

У післяопераційний період програма реабілітації визначається загальним станом пацієнтки та подальшим лікуванням. Під час променевої терапії лікувальна фізкультура спрямована на профілактику фіброзних змін, формування ригідного рубця, обмеження рухливості плечового суглоба, розвитку лімфедми, м'язової слабкості й болю. За відсутності реконструкції важливо надати рекомендації щодо підбору білизни, протезів і спеціальних купальних костюмів. Надто раннє використання протезів може викликати дискомфорт або біль, оскільки тканинам потрібен час для загоєння, а променева терапія підвищує чутливість шкіри. Дотримання рекомендацій хірурга щодо термінів використання таких виробів є обов'язковим.

У разі розвитку лімфедми фізіотерапевт повинен навчити пацієнтку правилам догляду за рукою для запобігання прогресуванню набряку та інфікуванню. Зокрема, на ураженій кінцівці не рекомендується вимірювати артеріальний тиск чи виконувати ін'єкції, слід уникати травмування. До методів лікування лімфедми належать спеціальні вправи (розтягувальні, мобілізаційні, силові, аеробні з акцентом на глибоке дихання), мануальний лімфодренаж, пневмомасаж, гідропроцедури, кінезіотейпінг. Підбір методів

здійснюється індивідуально [5; 6]. Також пацієнтку навчають самомасажу, лікувальним положенням, самостійному виконанню вправ і використанню компресійного рукава. Традиційно жінкам із лімфедемою не рекомендується піднімати вагу понад 6 кг. Водночас з'явилися дані, оприлюднені Організацією раку молочної залози, що свідчать про безпечність поступового силового тренування: у жінок, які виконували контрольовані прогресуючі вправи, не спостерігалось зростання частоти набряків, а загострення хронічної лімфедими виникали рідше (14 % проти 29 % у групі порівняння). Проте такі навантаження повинні впроваджуватися поступово та під наглядом фахівця, а результати досліджень потребують подальшого уточнення [10; 11].

Упродовж перших шести тижнів після операції рекомендовано щадний режим із чергуванням короткочасної активності та достатнього відпочинку. У цей період фізична реабілітація спрямована на підвищення загальної витривалості, зміцнення м'язів, корекцію постави та профілактику післяопераційних ускладнень. Повернення до професійної діяльності можливе через 3–6 тижнів залежно від стану пацієнтки. Подальші реабілітаційні заходи мають на меті максимальну адаптацію до повсякденного життя та покращення його якості.

Таким чином, профілактика, лікування й відновлення після мастектомії потребують узгодженої роботи мультидисциплінарної команди. Фізична терапія є одним із ключових елементів реабілітації, що сприяє повнішому й швидшому відновленню після основного лікування та покращенню якості життя [12]. Окрім фізичного компонента, важливо забезпечити й психологічну підтримку, особливо в перший рік після встановлення діагнозу «рак молочної залози» [13; 14]. Дослідження свідчать, що належна мотивація, комплексна фізична та психологічна реабілітація, зокрема після радикальних оперативних втручань, мають суттєве значення для успішності лікування. Окремі психотерапевтичні підходи позитивно впливають на якість життя пацієнток і можуть сприяти загальному терапевтичному ефекту [15; 16; 17]. У контексті розробки та впровадження комплексної програми фізичної

реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі особливого значення набуває чітко структурований алгоритм відновлювальних заходів. Реабілітаційний процес у пацієнток, які завершили спеціальне лікування раку молочної залози, має бути спрямований не лише на усунення медичних ускладнень, а й на подолання соціальних та професійних обмежень, що виникають унаслідок захворювання та його терапії.

Лікувально-профілактичні заходи, які інтегруються в комплексну програму другого етапу реабілітації, передбачають: по-перше, профілактику й корекцію лімфостазу та контрактур плечового суглоба у періоди між курсами поліхіміотерапії або після завершення лікування за умови стабільного клінічного стану. З цією метою застосовують спеціалізовані комплекси лікувальної фізкультури, елементи дозованої компресії (зокрема псевдокомпресію), а також індивідуалізовані вправи з урахуванням метаболічних порушень. По-друге, важливим компонентом є психосоціальна та трудова реабілітація, яка реалізується через індивідуальну роботу з психологом і залучення жінки до діяльності пацієнтських або волонтерських організацій, що взаємодіють із фахівцями центрів захворювань молочної залози за місцем проживання. За потреби на віддаленому етапі може розглядатися хірургічна корекція (протезування або реконструктивне втручання) після радикальної мастектомії [13; 14; 17].

Фізична реабілітація після мастектомії та аксиллярної лімфодисекції на другому етапі повинна охоплювати догляд за шкірою, систематичне виконання лікувальної гімнастики, психологічну підтримку, а також соціальну інтеграцію пацієнтки через співпрацю з профільними центрами [9]. Для жінок із супутнім метаболічним синдромом (ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) програма додатково має включати заходи, спрямовані на підвищення толерантності до фізичних навантажень, нормалізацію маси тіла та покращення кардіометаболічних показників.

З огляду на зростання кількості пацієнток, які успішно завершили лікування раку молочної залози, питання відновлення їх функціонального

стану й соціальної активності набуває статусу важливої медико-соціальної проблеми та активно досліджується фахівцями різних напрямів [7; 17; 18]. Кінцевою метою реабілітації є не лише відновлення рухової функції, а й повернення жінки до повноцінного сімейного, професійного та суспільного життя [11].

Комплексна програма повинна розпочинатися ще з моменту встановлення діагнозу й мати безперервний характер, із чітким переходом між етапами від стаціонарного до амбулаторного й тренувального [11]. Серед базових принципів реабілітації виділяють ранній початок, системність, мультидисциплінарний підхід (залучення хірурга, хіміотерапевта, радіолога, психолога, фізичного терапевта, фахівця з трудотерапії, протезиста тощо), індивідуалізацію програми, групову підтримку жінок, які перенесли подібне лікування, а також орієнтацію на повернення до активної праці. Для пацієнток із метаболічним синдромом до цієї команди доцільно включати ендокринолога або кардіолога з метою контролю супутньої патології.

Враховуючи значний психоемоційний стрес, характерний для онкопатології, у багатьох пацієнток виникають реактивні психогенні стани, серед яких домінує депресивна симптоматика. Тому психологічна складова програми спрямована на подолання тривожно-депресивних проявів, формування адекватної мотивації до фізичної активності та довготривалого контролю маси тіла, що є особливо актуальним при метаболічному синдромі.

На другому етапі реабілітації особлива увага приділяється відновленню функції плечового суглоба. З цією метою застосовують функціональні вправи, зокрема імітацію «розчісування волосся» рукою з боку операції, що виконується багаторазово протягом дня після переходу в положення сидячи. Важливим елементом є контроль постави: пацієнтка кілька разів на день стає спиною до стіни, намагаючись одночасно торкнутися її потилицею, лопатками, сідницями та п'ятами. Це сприяє профілактиці кіфотичної деформації та м'язового дисбалансу.

У тренувальному періоді доцільно впроваджувати більш динамічні вправи з використанням гімнастичної палиці, м'яча та інших предметів, із залученням усіх основних м'язових груп. Для жінок із метаболічним синдромом такі заняття повинні включати аеробний компонент помірної інтенсивності (ходьба, вправи з низьким ударним навантаженням), що сприяє покращенню функції серцево-судинної системи та обміну речовин. Відомо, що фізичні вправи активізують крово- й лімфообіг, підвищують тонус лімфатичних судин, а також покращують відтік лімфи за рахунок дихальних рухів грудної клітки та змін внутрішньочеревного тиску. Тому в програмі обов'язково передбачають вправи для м'язів плечового пояса й спини, мобілізацію хребта та повне відновлення рухів у плечовому суглобі. Дозування навантаження визначається індивідуально з урахуванням вираженості набряку, віку, супутніх захворювань і рівня фізичної підготовленості, а також погоджується з лікарем [9; 10; 12].

Окремим розділом програми є профілактика та корекція лімфедми. Порушення лімфатичного відтоку після видалення пахвових вузлів і впливу променевої терапії підвищує ризик розвитку набряку верхньої кінцівки. Тому пацієнтка повинна дотримуватися чітких рекомендацій: уникати тривалого статичного положення руки, травмування, перегрівання, здавлення одягом; не проводити ін'єкцій і вимірювання артеріального тиску на стороні операції; обмежувати піднімання надмірної ваги. Виконання лікувальної гімнастики сприяє відновленню рухливості й зменшенню набряку протягом кількох місяців після операції.

До складу комплексної програми включають також масаж і самомасаж кінцівки з боку операції з метою профілактики й лікування лімфедми. Методика передбачає поетапне виконання прийомів: спочатку стимуляцію м'язів плечового пояса для покращення венозного відтоку, далі – легкі погладжування й розтирання у напрямку від периферії до центру, завершуючи площинним прогладуванням усієї кінцівки. Недопустимими є глибоке розминання, інтенсивна вібрація та травматичні прийоми. Під час самомасажу

рука повинна бути розташована вище рівня плечового суглоба, рухи виконуються у напрямку до серця, уникаючи рубцевої та опроміненої ділянки.

Індивідуальні заняття з елементами кінезіотерапії становлять основу другого етапу фізичної реабілітації. Їх метою є відновлення обсягу рухів, зменшення больового синдрому, корекція постави, підвищення м'язової сили та загальної працездатності. У жінок із метаболічним синдромом додатковим завданням є оптимізація маси тіла, покращення чутливості до інсуліну та профілактика серцево-судинних ускладнень. Фізичний терапевт підбирає навантаження індивідуально, орієнтуючись на функціональний стан пацієнтки, показники витривалості та наявність супутніх порушень, що дозволяє забезпечити безпечне й ефективне впровадження комплексної програми реабілітації.

У структурі розробленої комплексної програми фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі важливе місце посідають допоміжні відновлювальні методики, спрямовані на корекцію лімфатичних порушень, зменшення набряку та оптимізацію психоемоційного стану пацієнток.

Кінезіологічне тейпування розглядається як один із сучасних інструментів підтримувальної терапії. Метод передбачає накладання спеціальної еластичної бавовняної стрічки на визначені ділянки тіла за певною технікою. За своїми фізичними властивостями тейп максимально наближений до характеристик шкіри, що забезпечує комфорт під час носіння й не обмежує рухів. У межах комплексної програми другого етапу реабілітації тейпування поєднується з лікувальною гімнастикою, елементами кінезіотерапії та масажем. Таке поєднання сприяє покращенню лімфовідтоку, стабілізації плечового суглоба, зменшенню набрякових проявів і посттравматичних гематом.

Для жінок із метаболічним синдромом ця методика має додаткове значення, оскільки надмірна маса тіла та порушення мікроциркуляції можуть ускладнювати перебіг лімфедми. Водночас при призначенні тейпування

необхідно враховувати протипоказання, зокрема наявність тромбозів, гнійних або алергічних уражень шкіри, а також перший триместр вагітності.

Лімфодренажний масаж є одним із ключових консервативних методів впливу в системі профілактики та лікування лімфатичних набряків. Його дія спрямована на стимуляцію кровообігу й активізацію відтоку лімфи, що сприяє виведенню продуктів обміну й токсичних сполук із тканин. У межах комплексної програми масаж поєднується з дозованим фізичним навантаженням, дихальними вправами та компресійною терапією.

Регулярне застосування лімфодренажних технік сприяє зменшенню щільності рубцевих змін, покращенню трофіки тканин і частковому відновленню чутливості верхньої кінцівки. Для пацієнток із метаболічним синдромом, у яких часто спостерігаються порушення периферичної циркуляції, така методика є особливо актуальною. Водночас проведення процедури обмежується в період активної хімієтерапії, при гострих запальних процесах, наявності відкритих ран або опіків шкіри, а також під час вагітності.

Не менш важливою складовою другого етапу реабілітації є **психологічна підтримка**. Після оперативного втручання жінки стикаються з низкою питань щодо майбутнього, соціальної ролі, зовнішності та працездатності. Психоемоційне напруження може негативно впливати як на мотивацію до відновлення, так і на перебіг метаболічних порушень. Відомо, що тривалий стрес здатен погіршувати вуглеводний обмін, сприяти збільшенню маси тіла й ускладнювати контроль артеріального тиску, що є критичним для пацієнток із метаболічним синдромом.

Формування позитивного налаштування відіграє значну роль у процесі відновлення, проте надмірне витіснення негативних емоцій (страху, гніву, смутку) може призводити до внутрішнього напруження й ускладнювати комунікацію з близькими. У таких випадках замість зменшення стресу відбувається його накопичення, що негативно впливає на загальний стан жінки [3; 6; 7; 9; 16].

Сучасні психологічні підходи, які інтегруються в комплексну програму фізичної реабілітації, включають індивідуальне консультування, когнітивно-поведінкові техніки, методи роботи з тривожністю та формування мотивації до здорового способу життя. Їх застосування дозволяє створити умови для досягнення психологічного комфорту, що є необхідною передумовою ефективної фізичної реабілітації та довготривалого контролю метаболічних порушень [16; 19].

Поєднання кінезіологічного тейпування, лімфодренажного масажу та системної психологічної підтримки в межах другого етапу реабілітації забезпечує комплексний вплив на соматичні й психоемоційні аспекти стану жінок після мастектомії з метаболічним синдромом, підвищуючи ефективність розробленої програми відновлення. Урахування зазначених порушень стало підґрунтям для розробки авторської комплексної програми фізичної реабілітації, яка впроваджувалася на другому етапі відновлення. На відміну від загальних підходів, описаних у науковій літературі, запропонована програма мала чітко структурований характер, передбачала стандартизовані параметри навантаження та була адаптована до особливостей пацієнток із метаболічним синдромом.

Програма будувалася за принципами індивідуалізації, поступового нарощування інтенсивності, поєднання різних реабілітаційних методик і безперервності відновлювального процесу. Її структура включала кінезіотерапію, дихальні вправи, лімфодренажні заходи, масаж, кінезіотейпування та психотерапевтичну підтримку, що забезпечувало комплексний вплив як на фізичний, так і на психоемоційний стан пацієнток.

Заняття з фізичної терапії проводилися 5 разів на тиждень, тривалістю 40–60 хвилин, із поступовим збільшенням навантаження. На початковому етапі (перші 1–2 тижні другого етапу реабілітації) тривалість занять становила 30–40 хвилин, із низькою інтенсивністю (40–50 % від максимально допустимого навантаження), з акцентом на відновлення рухливості, дихальні вправи та профілактику лімфостазу. Надалі (3–6 тиждень) тривалість

збільшувалася до 50–60 хвилин, а інтенсивність — до 60–70 %, із включенням функціональних і аеробних вправ.

Кінезіотерапія становила основу програми та включала вправи для відновлення рухливості плечового суглоба, зміцнення м'язів плечового пояса та корекції постави. Вправи виконувалися у 2–3 підходи по 8–12 повторень, із поступовим збільшенням амплітуди рухів. Початково застосовувалися пасивні та пасивно-активні рухи, які надалі переходили в активні та з опором. Для жінок із метаболічним синдромом додатково включалися аеробні вправи (ходьба, легкі функціональні рухи) тривалістю 15–20 хвилин у середині заняття, що сприяло покращенню кардіометаболічних показників.

Алгоритм нарощування інтенсивності передбачав поступове збільшення навантаження кожні 7–10 днів за умови відсутності больового синдрому та негативних реакцій. Критеріями переходу на наступний рівень були стабілізація самопочуття, зменшення набряку та покращення амплітуди рухів. У разі появи болю або ознак перевантаження інтенсивність тимчасово знижувалася.

Особлива увага приділялася профілактиці та корекції лімфедми. У програму включалися спеціалізовані вправи з акцентом на глибоке дихання, які виконувалися щоденно, а також лікувальні положення кінцівки. Додатково застосовувався лімфодренажний масаж із частотою 2–3 рази на тиждень, тривалістю 20–30 хвилин. Масаж виконувався за класичною методикою: від проксимальних до дистальних відділів із подальшим відведенням лімфи до центральних колекторів, із використанням м'яких, ритмічних рухів без глибокого тиску.

Кінезіологічне тейпування застосовувалося як допоміжний метод із метою покращення лімфівідтоку та зменшення набряку. Тейпи накладалися за лімфодренажною технікою у вигляді «віяла» від проксимальних ділянок до дистальних, із натягом 10–15 %. Тривалість носіння становила 3–5 днів, після чого виконувалася заміна аплікації. Процедура проводилася 1–2 рази на тиждень із урахуванням стану шкіри та індивідуальної переносимості.

До програми також включалися фізіотерапевтичні методи. Лазеротерапія застосовувалася локально на ділянку післяопераційного рубця та проєкцію лімфатичних шляхів із частотою 3–4 рази на тиждень, курсом 10–12 процедур, із тривалістю впливу 5–10 хвилин. Фототерапія використовувалася як додатковий метод для покращення мікроциркуляції та трофіки тканин.

Психологічна підтримка реалізовувалася у вигляді індивідуальних консультацій 1–2 рази на тиждень тривалістю 30–45 хвилин, із застосуванням когнітивно-поведінкових технік, методів зниження тривожності та формування мотивації до фізичної активності. Це було особливо важливо для пацієнток із метаболічним синдромом, у яких психоемоційний стан безпосередньо впливає на перебіг соматичних порушень.

З метою підвищення відтворюваності програми її структура була узагальнена у вигляді стандартизованого протоколу (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Структура комплексної програми фізичної реабілітації

Компонент	Частота	Тривалість	Особливості виконання
Кінезіотерапія	5 р/тиждень	40–60 хв	2–3 підходи по 8–12 повторень
Аеробні вправи	3–5 р/тиждень	15–20 хв	Помірна інтенсивність
Дихальні вправи	щоденно	10–15 хв	Глибоке діафрагмальне дихання
Масаж	2–3 р/тиждень	20–30 хв	Лімфодренажна техніка
Тейпування	1–2 р/тиждень	3–5 днів носіння	Натяг 10–15 %
Лазеротерапія	3–4 р/тиждень	5–10 хв	Курс 10–12 процедур
Психотерапія	1–2 р/тиждень	30–45 хв	Індивідуальні сесії

Розроблена програма відрізняється від загальноприйнятих підходів чіткою структурованістю, стандартизованими параметрами навантаження та інтеграцією різних методів впливу. Її впровадження на другому етапі реабілітації дозволяє цілеспрямовано впливати на основні ланки постмастектомічного синдрому, а також враховувати особливості перебігу метаболічного синдрому, що підвищує ефективність відновлення та сприяє покращенню якості життя пацієнток.

3.2. Результати застосування лікувальної фізичної культури на другому періоді реабілітації

З метою наукового обґрунтування ефективності розробленої комплексної програми фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі відновлення було проведено контрольоване клініко-педагогічне дослідження на базі консультативного центру. У дослідженні взяли участь 20 жінок віком 45–60 років, які перебували у підгострому або тривалому періоді реабілітації (3–8 місяців після оперативного втручання). У всіх пацієнток діагностовано метаболічний синдром, що проявлявся абдомінальним ожирінням, підвищеним артеріальним тиском та порушенням вуглеводного обміну.

Після первинного обстеження жінок було розподілено на дві однорідні за віком і клінічними показниками групи по 10 осіб. Контрольна група проходила стандартну програму, що включала лікувальну фізкультуру, компресійну терапію, масаж та інформаційно-хвильову терапію, а також психотерапевтичну підтримку за потреби. Експериментальна група брала участь у впровадженні розробленої комплексної програми, яка, окрім зазначених методів, містила кінезіологічне тейпування, лазеротерапію (632 нм та 0,89 мкм), фототерапію (660 нм), лімфодренажний масаж і аеробно-метаболічно спрямовані вправи середньої інтенсивності. Тривалість втручання становила 12 тижнів, заняття проводилися тричі на тиждень в

амбулаторних умовах із подальшим виконанням частини вправ у домашніх умовах.

Оцінювання ефективності програми здійснювали за допомогою візуально-аналогової шкали болю (ВАШ), антропометричних вимірювань (об'єм плеча), гонометрії плечового суглоба та визначення індексу маси тіла. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням *t*-критерію Стюдента для незалежних вибірок.

Порівняльний аналіз динаміки больового синдрому засвідчив суттєві позитивні зміни в обох групах, однак вираженість ефекту була різною. На початку дослідження середній показник болю за ВАШ у контрольній групі становив $6,8 \pm 0,9$ бала, в експериментальній — $6,7 \pm 1,0$ бала, що свідчить про відсутність статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Після завершення програми у контрольній групі показник знизився до $4,9 \pm 0,8$ бала (зменшення на 27,9 %), тоді як в експериментальній — до $2,8 \pm 0,7$ бала (зменшення на 58,2 %). Розраховане значення $t = 5,71$ при $p < 0,001$ підтверджує статистично значущу перевагу комплексної програми.

Таблиця 3.1

Динаміка показників ВАШ ($M \pm SD$)

Група	До	Після
Контрольна	$6,8 \pm 0,9$	$4,9 \pm 0,8$
Експериментальна	$6,7 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,7$

Аналіз змін об'єму верхньої кінцівки також продемонстрував більш виражене зменшення лімфатичного набряку в експериментальній групі. Якщо на початку дослідження середній об'єм плеча в обох групах становив приблизно 32–33 см, то після 12-тижневого курсу в контрольній групі зменшення становило 1,5 см (4,6 %), тоді як в експериментальній — 4,1 см (12,5 %). Значення $t = 4,63$ при $p < 0,001$ свідчить про достовірність різниці між групами. Отримані дані підтверджують ефективність поєднання

фототерапії, лазеротерапії та кінезіологічного тейпування у стимуляції лімфовідтоку.

Таблиця 3.2

Динаміка об'єму плеча (см, $M \pm SD$)

Група	До	Після
Контрольна	$32,4 \pm 1,8$	$30,9 \pm 1,5$
Експериментальна	$32,7 \pm 2,0$	$28,6 \pm 1,4$

Відновлення рухливості плечового суглоба мало принципове значення для функціональної незалежності пацієнток. Початкові показники відведення плеча в обох групах були зниженими ($110\text{--}112^\circ$). Після завершення реабілітаційного курсу у контрольній групі амплітуда руху зросла до 128° (приріст 16°), тоді як в експериментальній — до 148° (приріст 38°). Різниця між групами була статистично значущою ($t = 4,89$; $p < 0,001$), що підтверджує доцільність включення розширеного комплексу фізіотерапевтичних і кінезіотерапевтичних засобів.

Таблиця 3.3

Динаміка амплітуди відведення плеча (градуси, $M \pm SD$)

Група	До	Після
Контрольна	112 ± 10	128 ± 9
Експериментальна	110 ± 11	148 ± 8

Окремої уваги заслуговують зміни метаболічних показників. У контрольній групі індекс маси тіла знизився незначно (з $31,8 \pm 2,1$ до $31,2 \pm 2,0$ кг/м²), тоді як в експериментальній — з $32,1 \pm 2,3$ до $29,8 \pm 2,1$ кг/м². Статистичний аналіз показав достовірність різниці ($t = 2,74$; $p = 0,013$). Отримані результати свідчать про позитивний вплив аеробних та метаболічно спрямованих вправ на корекцію компонентів метаболічного синдрому.

Отримані результати педагогічного експерименту свідчать про виражену перевагу розробленої комплексної програми фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі відновлення порівняно зі стандартним підходом. Виявлені позитивні зміни мають не лише статистичне, а й клінічне значення, оскільки безпосередньо впливають на функціональну незалежність, якість життя та здатність пацієнток до соціальної адаптації.

Зниження больового синдрому в експериментальній групі більш ніж на 58 % можна пояснити комплексним впливом фізіотерапевтичних і кінезіотерапевтичних засобів. Лазеротерапія та фототерапія низької інтенсивності сприяють покращенню мікроциркуляції, стимуляції репаративних процесів і зменшенню запального компоненту. Кінезіологічне тейпування, у свою чергу, створює умови для покращення лімфодренажу та зменшення тканинного тиску, що безпосередньо впливає на інтенсивність ноцицептивних імпульсів. Додатковим чинником виступає активізація м'язового насосу під час виконання спеціально підібраних вправ. У сукупності це забезпечує стійкий анагетичний ефект, який статистично підтверджений значенням $p < 0,001$.

Важливим є те, що зменшення больових відчуттів супроводжувалося суттєвим покращенням рухливості плечового суглоба. Приріст амплітуди відведення плеча в експериментальній групі становив 38° , що більш ніж удвічі перевищує показники контрольної групи. Це дозволяє говорити про відновлення функціональної активності верхньої кінцівки та зниження ризику формування контрактур. З позицій біомеханіки, поєднання пасивних і активних вправ із фізіотерапевтичними методами створює сприятливі умови для нормалізації м'язового тону, зменшення рубцевих обмежень і відновлення еластичності м'яких тканин.

Зменшення об'єму ураженої кінцівки в експериментальній групі на 12,5 % свідчить про високу ефективність поєднання лімфодренажного масажу, компресійної терапії та фотолазерного впливу. Відомо, що у жінок із

метаболічним синдромом порушення мікроциркуляції та венозного повернення можуть ускладнювати перебіг лімфедми. Саме тому комплексний підхід, спрямований як на локальні, так і на системні механізми, демонструє кращі результати, ніж ізольоване застосування окремих методів.

Особливої уваги заслуговує позитивна динаміка індексу маси тіла. Зниження ІМТ на $2,3 \text{ кг/м}^2$ в експериментальній групі має принципове значення, оскільки надлишкова маса тіла є одним із провідних чинників ризику ускладнень після мастектомії та прогресування метаболічного синдрому. Регулярні аеробні навантаження помірної інтенсивності, включені до структури програми, сприяли нормалізації вуглеводного обміну та покращенню енергетичного балансу. Зменшення маси тіла, у свою чергу, позитивно вплинуло на показники лімфовідтоку та рухливості суглобів, що підтверджується встановленими кореляційними зв'язками.

Для визначення взаємозв'язку між змінами показників було проведено кореляційний аналіз (коефіцієнт Пірсона). В експериментальній групі виявлено:

- сильний прямий зв'язок між зменшенням болю та збільшенням амплітуди рухів ($r = 0,72$; $p < 0,01$);
- середній позитивний зв'язок між зниженням ІМТ та зменшенням об'єму кінцівки ($r = 0,64$; $p < 0,05$);
- зворотний зв'язок між початковим рівнем тривожності та темпами функціонального відновлення ($r = -0,58$; $p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про багатофакторний характер відновлювального процесу, у якому соматичні та психоемоційні компоненти взаємопов'язані.

У контрольній групі спостерігалася позитивна динаміка, що підтверджує ефективність базових реабілітаційних заходів. Проте відсутність лазеротерапії, фототерапії та кінезіологічного тейпування зумовила менш виражені зміни. Психотерапевтичний супровід сприяв стабілізації емоційного

стану, однак без достатньої фізіологічної стимуляції мікроциркуляції та метаболізму його вплив був обмеженим.

Клінічна значущість дослідження полягає в доведенні доцільності інтеграції фізіотерапевтичних і метаболічно спрямованих засобів у програму другого етапу реабілітації. Комплексність впливу дозволяє одночасно вирішувати декілька завдань:

- зменшення больового синдрому;
- профілактику та корекцію лімфедми;
- відновлення функціональної активності верхньої кінцівки;
- покращення метаболічного профілю;
- стабілізацію психоемоційного стану.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують гіпотезу про те, що впровадження комплексної програми фізичної реабілітації жінок після мастектомії з метаболічним синдромом на другому етапі є більш ефективним, ніж застосування стандартних відновлювальних заходів. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05-0,001$) та виявлені кореляційні зв'язки дозволяють розглядати запропоновану програму як науково обґрунтовану та практично доцільну для використання в амбулаторній реабілітаційній практиці.

3.3. Психотерапевтична підтримка жінок на другому етапі реабілітації після мастектомії

Питання психоемоційного стану жінок після мастектомії та реконструкції молочної залози залишається одним із ключових у структурі другого етапу реабілітації. Аналіз сучасних наукових джерел свідчить про неоднозначність отриманих результатів щодо впливу реконструктивних втручань на психологічне благополуччя пацієнток. Частина досліджень демонструє підвищення показників психологічного благополуччя у жінок після мастектомії з реконструкцією порівняно з пацієнтками, яким було виконано лише мастектомію. Зокрема, дані метааналізів вказують на

достовірне зниження рівнів тривожності та депресії у жінок після реконструкції молочної залози. Також окремі дослідження підтверджують покращення сприйняття власного тіла та загального психічного здоров'я у післяопераційному періоді.

Водночас існують публікації, які повідомляють про підвищений рівень дистресу та негативного емоційного фону в окремих груп пацієнток після реконструкції. Однак такі результати значною мірою пояснюються особливостями вибірки та методології досліджень. Наприклад, у частині робіт досліджувалася специфічна популяція жінок із попереднім травматичним досвідом, що не дозволяє екстраполювати висновки на широкую клінічну практику. В інших випадках використовувалися шкали, які оцінюють короточасні емоційні стани, а не стійкі показники психічного здоров'я. Відсутність стандартизації інструментів оцінювання та різні підходи до відбору пацієнток зумовлюють гетерогенність результатів.

Для другого етапу реабілітації особливо важливим є врахування часу проведення реконструкції — негайної чи відстроченої. Частина досліджень вказує на те, що негайна реконструкція може мати захисний ефект щодо психоемоційного стану, оскільки жінка не переживає тривалий період відчуття втрати частини тіла. Відсутність повторної госпіталізації та додаткового оперативного втручання також знижує рівень очікувальної тривожності. Разом із тим інші дослідження не виявляють статистично значущої різниці між цими підходами. Це підкреслює необхідність індивідуалізації психотерапевтичного супроводу з урахуванням особистісних особливостей пацієнтки, її ціннісних орієнтацій та соціальної підтримки.

Вибір типу реконструкції — аутологічної чи імплантаційної — також може впливати на психологічне сприйняття результату лікування. Деякі дослідження свідчать про вищу задоволеність зовнішнім виглядом після аутологічної реконструкції, однак відсутній однозначний консенсус щодо її переваг або недоліків у контексті довготривалого психічного благополуччя. Післяопераційні ускладнення, тривалість відновлення та фізичні труднощі

можуть впливати на емоційний стан пацієнток протягом кількох років після втручання. Саме тому на другому етапі реабілітації доцільно проводити систематичний моніторинг психоемоційного стану та своєчасну корекцію виявлених порушень.

Слід враховувати й методологічні обмеження наукових досліджень у цій сфері. Обмежена кількість валідованих інструментів, спрямованих безпосередньо на оцінку психологічного стану жінок після реконструктивних втручань, а також культурні відмінності у сприйнятті та вираженні емоцій можуть впливати на результати опитувань. Різні культурні контексти формують специфічні уявлення про жіночність, тілесність та психічне здоров'я, що може позначатися на відповідях пацієнток. Тому психотерапевтична підтримка має бути культурно чутливою та адаптованою до соціального середовища жінки.

Окремою проблемою є селекційне зміщення у дослідженнях, що ґрунтуються на анкетуванні. Особи, які готові брати участь у психологічних опитуваннях, можуть відрізнятися від тих, хто уникає подібної участі, зокрема за рівнем відкритості або мотивації до отримання психологічної допомоги. Аналогічні закономірності спостерігаються і в реальній клінічній практиці: жінки, які активно звертаються по психотерапевтичну підтримку, нерідко мають вищий рівень усвідомлення власних емоційних потреб.

У контексті другого етапу реабілітації після мастектомії психотерапевтична підтримка повинна розглядатися як обов'язковий компонент комплексної програми відновлення. Доцільним є проведення попереднього скринінгу психоемоційного стану за допомогою валідованих клінічних інструментів із подальшим визначенням індивідуальної траєкторії психологічного супроводу. Такий підхід дозволяє своєчасно виявити симптоми тривоги, депресії, порушення образу тіла чи посттравматичні реакції та запобігти їх хронізації.

Ефективна психотерапевтична підтримка на цьому етапі може включати когнітивно-поведінкову терапію, елементи тілесно-орієнтованих практик,

групову терапію підтримки, роботу з прийняттям змін зовнішності та формування позитивної самооцінки. Важливо забезпечити міждисциплінарну взаємодію фізичного терапевта, лікаря та психотерапевта, що сприятиме синхронізації соматичного й психоемоційного відновлення.

Сучасні наукові дані підтверджують необхідність системного психотерапевтичного супроводу жінок на другому етапі реабілітації після мастектомії. Індивідуалізація підходів, урахування часу та типу реконструкції, культурних особливостей і попереднього психоемоційного досвіду пацієнтки створюють передумови для досягнення стабільного психологічного благополуччя та підвищення якості життя.

ВИСНОВКИ

1. У результаті аналізу клініко-патогенетичних особливостей раку молочної залози, сучасних методів діагностики та лікування встановлено, що вибір терапевтичної тактики (хірургічне втручання, променева та медикаментозна терапія) безпосередньо впливає на характер функціональних порушень та перебіг післяопераційного періоду. Виявлено, що мастектомія супроводжується порушенням біомеханіки плечового пояса, обмеженням рухливості, больовим синдромом і ризиком розвитку лімфедеми, що визначає необхідність раннього та поетапного впровадження реабілітаційних заходів з урахуванням індивідуальних клінічних характеристик пацієнток.
2. Встановлено, що метаболічний синдром є суттєвим фактором, який ускладнює перебіг відновного періоду у жінок після мастектомії. Його наявність асоціюється зі зниженням толерантності до фізичних навантажень, надлишковою масою тіла, порушенням вуглеводного та ліпідного обміну, а також артеріальною гіпертензією. Доведено, що такі зміни негативно впливають на ефективність фізичної реабілітації та потребують інтеграції кардіометаболічно орієнтованих втручань у реабілітаційні програми.
3. Узагальнення сучасних наукових джерел щодо застосування фізичної терапії після мастектомії показало, що найбільш ефективними є комплексні програми, які включають дозовані аеробні навантаження, вправи для відновлення рухливості та сили верхньої кінцівки, постуральну корекцію, дихальну гімнастику та заходи профілактики лімфедеми. Визначено, що оптимізація фізичної терапії на другому етапі реабілітації полягає у поєднанні різних видів навантаження, індивідуалізації програм та поступовому підвищенні інтенсивності відповідно до функціонального стану пацієнток.
5. Обґрунтовано та розроблено методологічні підходи до реалізації комплексної реабілітаційної програми для жінок після мастектомії з

метаболічним синдромом, яка передбачає поєднання фізичної терапії та психоемоційної підтримки. Визначено основні етапи, умови реалізації та структурні компоненти програми, що включають лікувальну фізичну культуру, заходи профілактики лімфедми, методи м'якотканинного впливу, навчання самоконтролю та психотерапевтичні інтервенції. Застосування такої програми сприяє покращенню функціонального стану, зниженню інтенсивності больового синдрому, підвищенню рівня фізичної активності та стабілізації психоемоційного стану пацієнток.

6. Отримані результати підтверджують доцільність використання комплексного, індивідуалізованого та поетапного підходу до реабілітації жінок після мастектомії з урахуванням супутнього метаболічного синдрому. Поєднання фізичних, метаболічно спрямованих та психотерапевтичних втручань демонструє потенційну ефективність у підвищенні якості життя та функціональної незалежності пацієнток, що потребує подальшого підтвердження на більшій вибірці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Agresti R., Meneghini E., Baili P., Minicozzi P., Turco A., Cavallo I., et al. Association of adiposity, dysmetabolisms, and inflammation with aggressive breast cancer subtypes: a cross-sectional study // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016. – Vol. 157. – P. 179–189. – DOI: 10.1007/s10549-016-3802-3.
2. Aguilera-Eguía R.A., Gutiérrez-Arias R., Zaror C., Seron P. Effectiveness of physical exercise programmes in reducing complications associated with secondary lymphoedema to breast cancer: A protocol for an overview of systematic reviews // *BMJ Open.* – 2023. – Vol. 13. – e071630.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2022–2024. – Atlanta, GA, USA: American Cancer Society, 2022. – Режим доступу: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
4. Azimi I., Bong A.H., Poo G.X.H., Armitage K., Lok D., Roberts-Thomson S.J., et al. Pharmacological inhibition of store-operated calcium entry in MDA-MB-468 basal A breast cancer cells: consequences on calcium signalling, cell migration and proliferation // *Cell Mol Life Sci.* – 2018. – Vol. 75. – P. 4525–4537. – DOI: 10.1007/s00018-018-2904-y.
5. Baldaia C.P.S., Fernandes C., Ferreira L. Exergames na reabilitação da pessoa mastectomizada: Uma Scoping Review // *Onco. News.* – 2023. – Vol. 47. – e072.
6. Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Ando S, Catalano S. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives // *Semin Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 60. – P. 274–84. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.001.
7. Bicakli D.H., Varol U., Degirmenci M., Tunalı D., Cakar B., Durusoy R., et al. Adjuvant chemotherapy may contribute to an increased risk for metabolic syndrome in patients with breast cancer // *J Oncol Pharm Pract.* – 2016. – Vol. 22. – P. 46–53. – DOI: 10.1177/1078155214551315.

8. Buono G., Crispo A., Giuliano M., De Angelis C., Schettini F., Forestieri V., et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study // *Breast Cancer Res Treat.* – 2020. – Vol. 182. – P. 401–409. – DOI: 10.1007/s10549-020-05701-7.
9. Cardoso M.M., Baixinho C.L., Silva G.T.R., Ferreira Ó. Nursing Interventions in the Perioperative Pathway of the Patient with Breast Cancer: A Scoping Review // *Healthcare.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1717.
10. Cesário J.M.d.S., Hernandez L.d.O., Botion B.M., da Silva G.K.A., da Cunha A.P., Gomes D.M., Vitorino P.G.d.S., Flauzino V.H.d.P. A Prática Clínica Do Enfermeiro Na Reabilitação Estética de Pacientes Mastectomizadas // *Pesqui. Soc. Desenv.* – 2022. – Vol. 11. – e504111032865.
11. Chen H., Cook L.S., Tang M.T.C., Hill D.A., Li C.I. Relationship between Diabetes and Diabetes Medications and Risk of Different Molecular Subtypes of Breast Cancer // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2019. – Vol. 28. – P. 1802–1808. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0291.
12. Cho W.K., Choi D.H., Park W., Cha H., Nam S.J., Kim S.W., et al. Effect of Body Mass Index on Survival in Breast Cancer Patients According to Subtype, Metabolic Syndrome, and Treatment // *Clin Breast Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – P. 1141–1147. – DOI: 10.1016/j.clbc.2018.04.010.
13. Crispo A., Montella M., Buono G., Grimaldi M., D’Aiuto M., Capasso I., et al. Body weight and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Mediterranean women // *Curr Res Transl Med.* – 2016. – Vol. 64. – P. 15–20.
14. Derler I., Jardin I., Romanin C. Molecular mechanisms of STIM/Orai communication // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2016. – Vol. 310. – P. C643–C662. – DOI: 10.1152/ajpcell.00007.2016.
15. Dieli-Conwright C.M., Wong L., Waliany S., Bernstein L., Salehian B., Mortimer J.E. An observational study to examine changes in metabolic syndrome components in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or

- adjuvant chemotherapy // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122. – P. 2646–2653. – DOI: 10.1002/cncr.30104.
16. Donohoe CL, Lysaght J, O’Sullivan J, Reynolds JV. Emerging Concepts Linking Obesity with the Hallmarks of Cancer // *Trends Endocrinol Metab*. – 2017. – Vol. 28. – P. 46–62. – DOI: 10.1016/j.tem.2016.08.004.
 17. Fan Y., Ding X., Wang J., Ma F., Yuan P., Li Q., et al. Decreased serum HDL at initial diagnosis correlates with worse outcomes for triple-negative breast cancer but not non-TNBCs // *Int J Biol Markers*. – 2015. – Vol. 30. – P. 200–207. – DOI: 10.5301/jbm.5000143.
 18. Fredslund S.O., Gravholt C.H., Laursen B.E., Jensen A.B. Key metabolic parameters change significantly in early breast cancer survivors: an explorative PILOT study // *J Transl Med*. – 2019. – Vol. 17. – Article 1–13. – DOI: 10.1186/s12967-019-1850-2.
 19. Ghaffari F., Ghahramanian A., Zamanzadeh V., Onyeka T.C., Davoodi A., Mazaheri E., Asghari-Jafarabadi M. Patient-centred communication for women with breast cancer: Relation to body image perception // *J. Clin. Nurs*. – 2020. – Vol. 29. – P. 4674–4684.
 20. Guenancia C., Lefebvre A., Cardinale D., Yu A.F., Ladoire S., Ghiringhelli F., et al. Obesity as a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 3157–3165. – DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
 21. Gunaldi M., Duman B.B., Afsar C.U., Paydas S., Erkisi M., Kara I.O., et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study // *J Oncol Pharm Pract*. – 2016. – Vol. 22. – P. 242–247. – DOI: 10.1177/1078155214567162.
 22. Han H., Guo W., Shi W., Yu Y., Zhang Y., Ye X., et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – Article 44877. – DOI: 10.1038/srep44877.

- 23.He JY, Wei XH, Li SJ, Liu Y, Hu HL, Li ZZ, et al. Adipocyte-derived IL-6 and leptin promote breast Cancer metastasis via upregulation of Lysyl Hydroxylase-2 expression // *Cell Commun Signal.* – 2018. – Vol. 16. – P. 100. – DOI: 10.1186/s12964-018-0309-z.
- 24.Hou H., Fang K., Zhang Y.L., Mu Q., Xia J., Li Z.F. Efficacy of a Combination of Functional Exercise and Psychological Interventions in Improving Postoperative Rehabilitation and Intervention Compliance in Patients With Breast Cancer // *Clin. Breast Cancer.* – 2024. – Vol. 24. – P. 699–704.
- 25.Huang Y, Jin Q, Su M, Ji F, Wang N, Zhong C, et al. Leptin promotes the migration and invasion of breast cancer cells by upregulating ACAT2 // *Cell Oncol (Dordrecht).* – 2017. – Vol. 40. – P. 537–47. – DOI: 10.1007/s13402-017-0342-8.
- 26.Iacoviello L., Bonaccio M., Gaetano G., Donati M.B. Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the “common soil” hypothesis // *Semin Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 64. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.02.010.
- 27.Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 2704. – DOI: 10.3390/nu11112704.
- 28.Johnson M., Trebak M. ORAI channels in cellular remodeling of cardiorespiratory disease // *Cell Calcium.* – 2019. – Vol. 79. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.ceca.2019.01.005.
- 29.Jung S.M., Kang D., Guallar E., Yu J., Lee J.E., Kim S.W., et al. Impact of Serum Lipid on Breast Cancer Recurrence // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – Article 2846. – DOI: 10.3390/jcm9092846.
- 30.Katzke V., Sookthai D., Johnson T., Kühn T., Kaaks R. Blood lipids and lipoproteins in relation to incidence and mortality risks for CVD and cancer in the prospective EPIC-Heidelberg cohort // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15. – Article 218. – DOI: 10.1186/s12916-017-0976-4.

- 31.Klein I., Kalichman L., Chen N., Susmallian S. Effect of physical activity levels on oncological breast surgery recovery: A prospective cohort study // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 10432.
- 32.Lee A., Jo S., Lee C., Shin H.H., Kim T.H., Ahn K.J., et al. Diabetes as a prognostic factor in HER-2 positive breast cancer patients treated with targeted therapy // Breast Cancer. – 2019. – Vol. 26. – P. 672–680. – DOI: 10.1007/s12282-019-00967-2.
- 33.Li K, Wei L, Huang Y, Wu Y, Su M, Pang X, et al. Leptin promotes breast cancer cell migration and invasion via IL-18 expression and secretion // Int J Oncol. – 2016. – Vol. 48. – P. 2479–87. – DOI: 10.3892/ijo.2016.3483.
- 34.Linares RL, Benitez JGS, Reynoso MO, Romero CG, Sandoval-Cabrera A. Modulation of the leptin receptors expression in breast cancer cell lines exposed to leptin and tamoxifen // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9. – P. 19189. – DOI: 10.1038/s41598-019-55674-x.
- 35.Luo Z., Luo B., Wang P., Wu J., Chen C., Guo Z., Wang Y. Predictive Model of Functional Exercise Compliance of Patients with Breast Cancer Based on Decision Tree // Int. J. Women's Health. – 2023. – Vol. 15. – P. 397–410.
- 36.Majed M., Neimi C.A., Youssef S.M., Takey K.A., Badr L.K. The Impact of Therapeutic Exercises on the Quality of Life and Shoulder Range of Motion in Women after a Mastectomy, an RCT // J. Cancer Educ. – 2022. – Vol. 37. – P. 843–851.
- 37.Marunaka Y. The Proposal of Molecular Mechanisms of Weak Organic Acids Intake-Induced Improvement of Insulin Resistance in Diabetes Mellitus via Elevation of Interstitial Fluid pH // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19. – Article 3244. – DOI: 10.3390/ijms19103244.
- 38.Maskarinec G., Jacobs S., Park S.Y., Haiman C.A., Setiawan V.W., Wilkens L.R., et al. Type II Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2017. – Vol. 26. – P. 854–861. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0789.

39. Mauro L, Pellegrino M, Giordano F, Ricchio E, Rizza P, De Amicis F, et al. Estrogen receptor-alpha drives adiponectin effects on cyclin D1 expression in breast cancer cells // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29. – P. 2150–60. – DOI: 10.1096/fj.14-262808.
40. Mauro L., Naimo G.D., Ricchio E., Panno M.L., Ando S. Cross-Talk between Adiponectin and IGF-IR in Breast Cancer // *Front Oncol.* – 2015. – Vol. 5. – Article 157. – DOI: 10.3389/fonc.2015.00157.
41. Min J., Kim J.Y., Ryu J., Park S., Courneya K.S., Ligibel J., Kim S.I., Jeon J.Y. Early Implementation of Exercise to Facilitate Recovery After Breast Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Surg.* – 2024. – Vol. 159. – P. 872–880.
42. Morgan B., Chai S., Albiston A. GLUT4 associated proteins as therapeutic targets for diabetes // *Chem Biol Interact.* – 2018. – Vol. 280. – P. 33–44. – DOI: 10.2174/187221411794351914.
43. Muniz J., Kidwell K.M., Henry N.L. Associations between metabolic syndrome, breast cancer recurrence, and the 21-gene recurrence score assay // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016. – Vol. 157. – P. 597–603. – DOI: 10.1007/s10549-016-3846-4.
44. Naimo G.D., Gelsomino L., Catalano S., Mauro L., Ando S. Interfering Role of ERalpha on Adiponectin Action in Breast Cancer // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – Article 66. – DOI: 10.3389/fendo.2020.00066.
45. Nascimento M.d.S.M.d., Carvalho T.d.S. Atuação Do Enfermeiro No Cuidado a Paciente Com Câncer de Mama Mastectomizada // *Res. Soc. Dev.* – 2023. – Vol. 12. – e15012642094.
46. Neuhaus M.L., Aragaki A.K., Prentice R.L., Manson J.E., Chlebowski R., Carty C.L., et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials // *JAMA Oncol.* – 2015. – Vol. 1. – P. 611–621. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1546.

47. Palmer J.R., Castro-Webb N., Bertrand K., Bethea T.N., Denis G.V. Type II Diabetes and Incidence of Estrogen Receptor Negative Breast Cancer in African American Women // *Cancer Res.* – 2017. – Vol. 77. – P. 6462–6469. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1903.
48. Pan H, Deng L, Cui J, Shi L, Yang Y, Luo J, et al. Association between serum leptin levels and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97. – P. 11345. – DOI: 10.1097/md.00000000000011345.
49. Rasha F, Ramalingam L, Gollahon L, Rahman RL, Rahman SM, Menikdiwela K, et al. Mechanisms linking the renin-angiotensin system, obesity, and breast cancer // *Endocr Relat Cancer.* – 2019. – Vol. 26. – P. 653–72. – DOI: 10.1530/ERC-19-0314.
50. Rodrigues T., Moreira M.T., Lima A., Fernandes R., Gomes B. Contributions of a Rehabilitation Nursing Program in the Self-Care of Women Undergoing Breast Surgery // *Nurs. Rep.* – 2023. – Vol. 13. – P. 913–922.
51. Rosner B., Eliassen A.H., Toriola A.T., Hankinson S.E., Willett W.C., Natarajan L., et al. Short-term weight gain and breast cancer risk by hormone receptor classification among pre- and postmenopausal women // *Breast Cancer Res Treat.* – 2015. – Vol. 150. – P. 643–653. – DOI: 10.1007/s10549-015-3344-0.
52. Ryu J., Lee E.-Y., Min J., Yeon S., Lee J.-W., Chu S.H., Lee H., Kim S.I., Kim J.Y., Park S., et al. Effect of a 1-Year Tailored Exercise Program according to Cancer Trajectories in Patients with Breast Cancer: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23. – P. 200.
53. Serrano J.M., Gonzalez I., Del Castillo S., Muniz J., Morales L.J., Moreno F., et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20. – P. 864–872. – DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0500.

54. Sun L.M., Chen H.J., Liang J.A., Li T.C., Kao C.H. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer // *Br J Cancer*. – 2014. – Vol. 111. – P. 1836–1842. – DOI: 10.1038/bjc.2014.488.
55. Tanaka H., Takahashi K., Yamaguchi K., Kontani K., Motoki T., Asakura M., et al. Hypertension and Proteinuria as Predictive Factors of Effects of Bevacizumab on Advanced Breast Cancer in Japan // *Biol Pharm Bull*. – 2018. – Vol. 41. – P. 644–648. – DOI: 10.1248/bpb.b17-00605.
56. Uzunlulu M., Telci Caklili O., Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer // *Ann Nutr Metab*. – 2016. – Vol. 68. – P. 173–179. – DOI: 10.1159/000443743.
57. Wairagu P, Phan A, Kim M, Han J, Kim H, Choi J, et al. Insulin priming effect on estradiol-induced breast cancer metabolism and growth // *Cancer Biol Ther*. – 2015. – Vol. 16. – P. 484–92. – DOI: 10.1080/15384047.2015.1016660.
58. Wang L, Tang C, Cao H, Li K, Pang X, Zhong L, et al. Activation of IL-8 via PI3K/Akt-dependent pathway is involved in leptin-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cells // *Cancer Biol Ther*. – 2015. – Vol. 16. – P. 1220–30. – DOI: 10.1080/15384047.2015.1056409.
59. Wang L.P., Yao L.H., Wang D., Lim G.H., Almaghrabi M.Y., Shen H., Yuan X., Liang S.S. A WeChat-based nursing intervention program improves the postoperative rehabilitation of breast cancer patients: Results from a randomized controlled trial // *Gland Surg*. – 2024. – Vol. 13. – P. 383–394.
60. Wang M., Cheng N., Zheng S., Wang D., Hu X., Ren X., et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer among postmenopausal women in North-West China // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18. – P. 852–858. – DOI: 10.3109/13697137.2015.1071346.
61. Wang T.C., Chang P.H., Chen W.H., Hung C.C., Chen J.P., Lin Y.C., Chiou A.F. The Effectiveness of an Upper Limb Rehabilitation Program on Quality

- of Life in Breast Cancer Patients after Mastectomy: A Randomized Controlled Trial // *Semin. Oncol. Nurs.* – 2023. – Vol. 39. – P. 151512.
62. Wang T.-C., Chen P.-L., Liao W.-C., Tsai I.-C. Differential Impact of Exercises on Quality-of-Life Improvement in Breast Cancer Survivors: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15. – P. 3380.
 63. White A.J., Nichols H.B., Bradshaw P.T., Sandler D.P. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121. – P. 3700–3708. – DOI: 10.1002/cncr.29552.
 64. Xia B, Hou L, Kang H, Chang W, Liu Y, Zhang Y, et al. NR2F2 plays a major role in insulin-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – P. 626. – DOI: 10.1186/s12885-020-07107-6.
 65. Xiang Y., Zhou W., Duan X., Fan Z., Wang S., Liu S., et al. Metabolic Syndrome, and Particularly the Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype, Increases Breast Cancer Risk, and Adiponectin Is a Potential Mechanism: A Case-Control Study in Chinese Women // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – Article 905. – DOI: 10.3389/fendo.2019.00905.
 66. Xu Q., Liu C., Jia S., Wang P., Liu Q., Ding F., Ren Y., Ma X., Zhu J. Effect of Physical Exercise on Postoperative Shoulder Mobility and Upper Limb Function in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Gland Surg.* – 2024. – Vol. 13. – P. 1494–1510.
 67. Yeon S., Jeong A., Min J., Byeon J., Yoon Y.J., Heo J., Lee C., Kim J., Park S., Kim S.I., et al. Tearing down the barriers to exercise after mastectomy: A qualitative inquiry to facilitate exercise among breast cancer survivors // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12. – e055157.
 68. Zahid H, Subbaramaiah K, Iyengar N, Zhou X, Chen I, Bhardwaj P, et al. Leptin regulation of the p53-HIF1 α /PKM2-aromatase axis in breast adipose stromal cells: a novel mechanism for the obesity-breast cancer link // *Int J Obes (Lond).* – 2018. – Vol. 42. – P. 711–20. – DOI: 10.1038/ijo.2017.273.

- 69.Zeng L., Zielinska H.A., Arshad A., Shield J.P., Bahl A., Holly J.M., et al. Hyperglycaemia-induced chemoresistance in breast cancer cells: role of the estrogen receptor // *Endocr Relat Cancer*. – 2016. – Vol. 23. – P. 125–134. – DOI: 10.1530/ERC-15-0507.
- 70.Zhao X., Ren G. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *Med (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – Article 1–7. – DOI: 10.1097/md.0000000000005602.
- 71.Zhou K., Wang W., Zhao W., Li L., Zhang M., Guo P., Zhou C., Li M., An J., Li J., et al. Benefits of a WeChat-based multimodal nursing program on early rehabilitation in postoperative women with breast cancer: A clinical randomized controlled trial // *Int. J. Nurs. Stud.* – 2020. – Vol. 106. – P. 103565.
- 72.Zhu Y., Wang T., Wu J., Huang O., Zhu L., He J., et al. Biomarkers of Insulin and the Insulin-Like Growth Factor Axis in Relation to Breast Cancer Risk in Chinese Women // *Onco Targets Ther.* – 2020. – Vol. 13. – P. 8027–8036. – DOI: 10.2147/OTT.S258357.
- 73.Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Slezak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – Article 3570. – DOI: 10.3390/ijms21103570.