

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-16>

Цитирование: Новик А.В., Gladkov O.A., Имянитов Е.Н. и соавт. Опухоли невыявленной первичной локализации. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):443–453.

ОПУХОЛИ НЕВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Новик А.В., Gladkov O.A., Имянитов Е.Н., Новиков С.Н., Семенова А.И.

Ключевые слова: опухоли невыявленной первичной локализации, опухолевые маркеры, молекулярно-генетическое исследование

1. ДИАГНОСТИКА

При опухолях невыявленной первичной локализации (ОНПЛ) обязательными исследованиями являются:

- сбор анамнеза для установления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, в т. ч. информации о ранее проведенных обследованиях (включая биопсии), наличии удаленных или регрессировавших очагов; осмотр всех кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости, пальцевое ректальное исследование, осмотр врачом-акушером-гинекологом (женщины), исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины);
- оценка нутритивного статуса для определения тактики ведения пациента;
- биопсия (предпочтительна трепан-биопсия) выявленных очагов; гистологическое исследование опухолевого материала с ИГХ исследованием для определения типа опухоли и попытки определения первичного очага; определение ИГХ панели проводится с учетом морфологической картины при окраске гематоксилином и эозином и клинических данных о локализации очага и возможной локализации первичной опухоли; при недостаточности материала возможно использова-

ние ИЦХ исследования. Целесообразно пациентов с предполагаемой ОНПЛ непосредственно после выполнения прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала пораженного органа рутинным методом исследования направить для телемедицинской и/или очной консультации в патологоанатомическое отделение 4 категории (референс-центр);

- оценка состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Для оценки предпочтительно использование КТ органов грудной клетки с контрастированием, КТ или МРТ брюшной полости и малого таза с контрастированием.
 - при наличии показаний возможна дополнительная оценка органов шеи (КТ и/или МРТ с контрастированием), головного мозга (МРТ с контрастированием);
 - при наличии противопоказаний к выполнению контрастного усиления при КТ или МРТ рекомендовано проведение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с туморотропными РФП (ПЭТ-КТ);
 - при неясных или неоднозначных результатах предшествующей КТ с контрастированием или МРТ с контрастированием, выполненных для оценки состояния органов грудной полости, брюшной полости и малого таза, рекомендуется рассмотреть возможность выполнения ПЭТ-КТ в качестве уточняющей диагностики;
- остеосцинтиграфия с последующей рентгенографией очагов накопления РФП (только у больных, которым не проводилась ПЭТ);
- ЭГДС, ФКС, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, кальций, калий, натрий), исследование С-реактивного белка в сыворотке крови; общий анализ мочи; β -ХГЧ, АФП у лиц до 50 лет при наличии увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и до 65 лет — при наличии увеличенных забрюшинных лимфатических узлов;
- исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке (β -ХГЧ) у женщин репродуктивного возраста, имевших хотя бы одну беременность в анамнезе, независимо от ее исхода и давности;
- исследование АФП при поражении печени;
- исследование ПСА у мужчин старше 40 лет;
- маммография у женщин с поражением одной из следующих зон: аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей, множественных очагах поражения;
- определение уровня СА125 у женщин при поражении органов грудной клетки, наличии плеврита или асцита, забрюшинной опухоли, поражении паховых лимфатических узлов;
- цитологическое исследование мочи при наличии асцита или забрюшинной опухоли;
- УЗИ мошонки у мужчин при повышении β -ХГЧ или АФП;

- КТ или МРТ головного мозга с контрастированием при подозрении на поражение головного мозга;
- Рекомендуется выполнение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ пациентам с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов с подозрением на рак головы и шеи в целях поиска первичного очага;
- Определение экспрессии PD-L1 не рекомендуется;
- Пациентам с предполагаемой ОНПЛ рекомендовано выполнять молекулярно-генетическое исследование мутаций в биопсийном (операционном) и/или цитологическом материале и/или плазме крови для выявления первичного опухолевого очага, уточнения лечебной тактики, а также идентификации мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетным препаратам:
 - при аденокарциноме — определение соматических мутаций в генах *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *FGFR*, *IDH 1,2*, *MET*, *c-KIT*, *PDGFRA* и транслокаций генов *ALK*, *ROS1*, *RET*; *NTRK*, *BRCA1,2*, амплификации гена *HER2* (возможно использование иммуногистохимического метода);
 - при наличии семейного онкологического анамнеза — консультация врача-генетика;
 - определение MSI/dMMR с помощью молекулярно-генетических методов (метод ПЦР с пробками к *BAT25*, *BAT26*, *NR21*, *NR24*, *Mono27* или к *BAT25*, *BAT26*, *Di5S346*, *Di2S123*, *Di 17S250*, при котором отличия в размерах выявляются в ≥ 2 локусах или ИГХ (антитела к белкам генов *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *MLH1*);
 - целесообразность, спектр и последовательность молекулярно-генетических тестов в значительной мере зависят от конкретной клинической ситуации, поэтому желательно индивидуально обсуждать каждый конкретный случай со специалистами по молекулярной генетике, которые будут выполнять данный анализ.

Выполнение следующих исследований может помочь в выявлении первичной опухоли, но не является строго специфичным. Поэтому данное обследование носит дополнительный характер, а его результаты должны интерпретироваться с осторожностью. К таким обследованиям могут быть отнесены:

- определение экспрессии РЭ, РП, HER2 и других маркеров рака молочной железы у женщин с поражением одной из следующих зон: аксиллярных, над-/подключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов, печени, плевры, головного мозга, множественных очагах поражения;
- исследование уровня антигена аденогенных раков СА 19-9 в крови (СА 19-9) — при подозрении на первичную опухоль поджелудочной железы или желчевыводящих путей;
- исследование уровня антигена аденогенных раков РЭА — при подозрении на первичную опухоль колоректальной локализации;

- исследование уровня нейрон-специфической енолазы (NSE, NSE) в крови, ферритина в крови, уровня ванилилминдальной кислоты в моче, уровня гомованилиновой кислоты в моче — при подозрении на нейробластому;
- исследование CYFRA-21-1 — при подозрении на первичную опухоль щитовидной железы или торакальной локализации;
- определение хромогранина А в крови, исследование уровня серотонина, его предшественников и метаболитов в крови — при подозрении на метастазы НЭО.

Рекомендуемые алгоритмы обследований при ОНПЛ представлены на рис. 1 и 2.

Лечение больных с использованием данных рекомендаций возможно лишь в тех случаях, когда после завершения всех вышеперечисленных обязательных обследований первичный очаг не установлен.

2. ЛЕЧЕНИЕ

- Терапия выбирается на индивидуальной основе с учетом клинико-морфологических данных.
- Выделяются подтипы ОНПЛ, более чувствительные к лекарственному лечению и сходные с отдельными локализациями злокачественных опухолей, но отличающиеся существенно более неблагоприятным прогнозом.
- Симптоматическая терапия показана всем категориям больных.
- При выявлении в опухолевой ткани мутаций, определяющих эффективность таргетной терапии, возможно применение соответствующих лекарственных средств.
- Данные молекулярно-генетического исследования по определению чувствительности к цитостатикам могут быть использованы для выбора схемы терапии.
- Оценка эффективности терапии проводится каждые 8–12 недель лечения с использованием методов визуализации опухоли, применявшихся до начала лечения, по системе RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) версии 1.1 и ее модификаций (iRECIST, mRECIST, PERCIST) для отдельных методов терапии и применяемых лекарственных средств.

2.1. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением лимфатических узлов шеи (включая надключичную область)

Течение заболевания у таких больных соответствует течению соответствующих опухолей головы и шеи и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. часть 1.1, стр. 193–219). Алгоритм действий представлен на рис. 3.

2.2. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов

Алгоритм лечения больных с изолированным поражением аксиллярных лимфатических узлов аденокарциномой представлен на рис. 3.

Женщины: лечение в соответствии со стандартами, разработанными для рака молочной железы.

Мужчины: аксиллярная лимфаденэктомия, возможно проведение ЛТ при наличии показаний.

2.3. Лечение больных аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой с преимущественным поражением лимфатических узлов осевой локализации (средостенных у больных моложе 50 лет, забрюшинных)

Данный подтип ОНПЛ по течению напоминает герминогенные опухоли неблагоприятной прогностической группы. В обследование необходимо включать определение уровня ЛДГ, АФП, β -ХГЧ в крови. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.

Возможные режимы ХТ представлены в табл. 1.

Алгоритм терапии представлен на рис. 5.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы ХТ при низкодифференцированных ОНПЛ с преимущественным поражением лимфатических узлов осевой локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC5	В/в	1-й	
PC	Паклитаксел	80 мг/м ²	В/в	1, 8, 15-й	28
	Карбоплатин	AUC2	В/в	1, 8, 15-й	
CarD ¹	Доцетаксел	65 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC6	В/в	1-й	
DC	Доцетаксел	60–75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
GP	Гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	Цисплатин	75–100 мг/м ²	В/в	1-й	
GP	Гемцитабин	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
BEP	Блеомицин	30 мг	В/в	1, 3, 5-й	21
	Этопозид	100 мг/м ²	В/в	1–5-й	
	Цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1–5-й	
EP	Этопозид	120 мг/м ²	В/в	1–3-й	21
	Цисплатин	60–120 мг/м ²	В/в	1-й	

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
EP	Этопозид	100 мг/м ²	В/в	1–3-й	21
	Цисплатин	25 мг/м ²	В/в	1–3-й	
EP	Этопозид	100 мг/м ²	В/в	1–5-й	21
	Цисплатин	20 мг/м ²	В/в	1–5-й	
EP	Этопозид	100–120 мг/м ²	В/в	1–3-й	21
	Карбоплатин	AUC4–6	В/в	1-й	

¹ Режим химиотерапии ассоциируется с высоким риском (> 20%) развития фебрильной нейтропении, в связи с чем необходима первичная профилактика Г-КСФ (для взрослых пациентов: эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к через 24–72 часа после окончания химиотерапии или филграстим в дозе 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг или 300 мкг п/к в сутки ежедневно подкожно согласно протоколам Клинических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике фебрильной нейтропении.

2.4. Лечение больных старше 50 лет аденокарциномой или низкодифференцированной карциномой, а также больных плоскоклеточным раком с преимущественным поражением средостения

Лечение данной категории больных проводится по принципам и рекомендациям, разработанным для немелкоклеточного рака легкого. Алгоритм представлен на рис. 5.

2.5. Лечение больных низкодифференцированной нейроэндокринной карциномой не выявленной первичной локализации

Течение заболевания у таких больных напоминает мелкоклеточный рак легкого и проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для нейроэндокринных опухолей с высокой пролиферативной активностью или для мелкоклеточного рака легкого. Основу терапии составляют режимы, включающие производные платины.

2.6. Лечение больных высокодифференцированными нейроэндокринными карциномами с низкой пролиферативной активностью

Течение заболевания у таких больных соответствует течению нейроэндокринных опухолей ЖКТ и проводится по принципам, разработанным для данной локализации (см. часть 1.1, стр. 492–513).

2.7. Канцероматоз брюшины у женщин

Течение заболевания у больных напоминает рак яичников. Ведение больных осуществляется на основании рекомендаций для данного заболевания с учетом стадии процесса. Алгоритм лечения представлен на рис. 4.

2.8. Плоскоклеточный рак с поражением лимфоузлов головы и шеи

Течение заболевания напоминает течение плоскоклеточного рака вышеуказанных локализаций и проводится по стандартам, разработанным для данного заболевания. Алгоритм лечения представлен на рис. 3.

2.9. Лечение мужчин с аденокарциномой невыявленной первичной локализации и остеосклеротическими метастазами в костях и/или повышением ПСА

Течение данного типа ОНПЛ напоминает рак предстательной железы и проводится по стандартам, принятым для данного заболевания.

2.10. Больные меланомой или саркомой невыясненной первичной локализации

Лечение данных категорий больных проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для лечения соответствующей диссеминированной опухоли.

2.11. Лечение больных ОНПЛ, не относящейся к вышеперечисленным группам

В связи с низкой чувствительностью таких опухолей к терапии предпочтение отдается малотоксичным вариантам. Выбор препаратов основывается на предположении о наиболее частом расположении источника ОНПЛ в органах ЖКТ и легких. Использование полихимиотерапии (табл. 2, 3) оправдано только у больных в удовлетворительном состоянии с агрессивно протекающим заболеванием. Алгоритмы терапии этих больных представлены на рис. 3–5.

При ограничении метастатического поражения одной анатомической зоной (например, изолированные метастазы в печени) рекомендуется применение локальных и локо-регионарных методов лечения (например, резекция очага, абляция очага, ЛТ, в том числе стереотаксическая, изолированная перфузия и др.) в сочетании с системной терапией. При наличии у больных метастатического поражения костей показано применение бисфосфонатов или деносумаба. Алгоритмы терапии представлены на рис. 6.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы терапии больных аденокарциномой невыявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/ приема	Длительность цикла, дни
PC	Паклитаксел	175–200 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Карбоплатин	AUC5–6	В/в	1-й	
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	60 мг/м ²	В/в	1-й	
DC	Доцетаксел	60 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	80 мг/м ²	В/в	1-й	



Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
CarD ¹	Доцетаксел Карбоплатин	65 мг/м ² AUC6	В/в В/в	1-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1000–1250 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й	21
GP	Гемцитабин Цисплатин	1000 мг/м ² 40 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
GD	Гемцитабин Доцетаксел	1000 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 8-й	21
EP	Этопозид Цис-платин	120 мг/м ² 80 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
EP	Этопозид Цис-платин	100 мг/м ² 25 мг/м ²	В/в В/в	1–3-й 1–3-й	21
EP	Этопозид Цис-платин	100 мг/м ² 20 мг/м ²	В/в В/в	1–5-й 1–5-й	21
EP	Этопозид Карбо-платин	100–120 мг/м ² AUC4–6	В/в В/в	1–3-й 1-й	21
mFOLFOX6	Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	85 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	В/в В/в В/в, струйно В/в, 46–48 ч.	1-й 1-й 1-й 1-й	14
CAPOX	Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м ² 850–1000 мг/м ²	В/в Внутрь 2 раза в день	1-й 1–14-й	21
CarI	Иринотекан Карбоплатин	60 мг/м ² AUC5	В/в В/в	1, 8, 15-й 1-й	28
GI ²	Иринотекан Гемцитабин	100 мг/м ² 1000 мг/м ²	В/в В/в	1-й, 8-й 1-й, 8-й	21
	Пембролизумаб³	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1	21
	Пембролизумаб³	400 мг	В/в	1	42
	Ниволумаб³	3 мг/кг	В/в	1	14
	Ниволумаб³	240 мг	В/в	1	14
	Ниволумаб³	480 мг	В/в	1	28
	Пролголимаб³	1 мг/кг	В/в	1	14

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения/приема	Длительность цикла, дни
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат				
	Фторурацил	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно.	1-й	
		2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
	Иринотекан	180 мг/м ²	В/в	1-й	
	Кальция фолинат				
	Фторурацил	200 мг/м ²	В/в	1-й	
FOLFIRINOX ⁴	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, струйно	1-й	14
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 48 ч.	1-й	
	Оксалиплатин	85 мг/м ²	в/в	1-й	

¹ Режим химиотерапии ассоциируется с высоким риском (> 20%) развития фебрильной нейтропении, в связи с чем необходима первичная профилактика Г-КСФ (для взрослых пациентов: эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к через 24–72 часа после окончания химиотерапии или филграстим в дозе 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг или 300 мкг п/к в сутки ежедневно подкожно согласно протоколам Клинических рекомендаций Минздрава РФ по профилактике фебрильной нейтропении.

² При противопоказаниях к применению препаратов платины.

³ Во II или последующих линиях терапии.

⁴ При подозрении на источник в ЖКТ и ECOG 0–1 балл.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы терапии больных плоскоклеточным раком невыявленной первичной локализации

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
PCF	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	100 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	500 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й	
DCF	Доцетаксел	75 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	750 мг/м ² /сут.	В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й	
mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м ²	В/в	1-й	14
	Кальция фолинат	200 мг/м ²	В/в	1-й	
	Фторурацил	400 мг/м ²	В/в, стр.	1-й	
	Фторурацил	2400 мг/м ²	В/в, 46–48 ч.	1-й	
GP ¹	Гемцитабин	1000–1250 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	75 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
GP	Гемцитабин	1000 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	21
	Цисплатин	40 мг/м ²	В/в	1-й, 8-й	
PC	Паклитаксел	175 мг/м ²	В/в	1-й	21
	Цисплатин	60 мг/м ²	В/в	1-й	

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни введения	Длительность цикла, дни
CarPac	Паклитаксел Карбоплатин	175–200 мг/м ² AUC5–6	В/в В/в	1-й 1-й	21
PF	Цисплатин Фторурацил	70–80 мг/м ² 800–1000 мг/м ²	В/в В/в, 24-часовая инфузия	1-й 1–4-й	21
PF	Цисплатин Фторурацил	20 мг/м ² 700 мг/м ²	В/в В/в, 24-часовая инфузия	1–5-й 1–5-й	28
DC	Доцетаксел Цисплатин	75 мг/м ² 75 мг/м ²	В/в В/в	1-й 1-й	21
	Пембролизумаб ¹	2 мг/кг или 200 мг	В/в	1-й	21
	Пембролизумаб ¹	400 мг	В/в	1-й	42
	Ниволумаб ¹	3 мг/кг	В/в	1-й	14
	Ниволумаб ¹	240 мг	В/в	1-й	14
	Ниволумаб ¹	480 мг	В/в	1-й	28
	Пролголимаб ¹	1 мг/кг	В/в	1-й	14

¹ Во II или последующих линиях терапии.

Большинство препаратов, приведенных в данных рекомендациях, не изучались непосредственно при опухолях невыясненной первичной локализации или изучались в нерандомизированных исследованиях. Оценка эффективности подходов возможна только из данных реальной клинической практики, подгрупповых анализов и метаанализов исследований различного методологического качества.

Для пациентов с наличием таргетируемых мутаций возможно использование соответствующей молекулярно-направленной терапии. Эффективность такого подхода в целом превышает стандартную химиотерапию (МКЗ I-D1). Однако, по данным реальной клинической практики улучшение общей выживаемости не подтверждается для большинства отдельно анализируемых препаратов, а улучшение ВБП показано только для ингибиторов EGFR (МКЗ II-B1).

Иммунотерапия анти-PD-1 препаратами по зарегистрированным показаниям (MSI или высокий TMB) обладает более высокой эффективностью при ОНПЛ (МКЗ I-B1 для монотерапии, I-B2 для комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом. Сравнительных исследований комбинированной и монотерапии при ОНПЛ не проводилось. Также нет данных о преимуществах иммунотерапии над стандартной химиотерапией. Ввиду этого, рекомендуется рассматривать монотерапию анти-PD-1 препаратами как один из возможных вариантов терапии при ОНПЛ во второй и последующих линиях лечения.

2.12. Лучевая терапия

При олигометастатической болезни (до 3 очагов) возможна стереотаксическая аблативная ЛТ очагов поражения.

У больных, не относящихся к группам, указанным в разделах 2.1–2.10, при изолированном поражении лимфатических узлов после лимфодиссекции рекомендуется рассмотреть возможность проведения адъювантной ЛТ в следующих случаях:

- поражение лимфоузлов одной зоны с экстранодальным распространением;
- при подтверждении метастатического поражения нескольких лимфатических узлов.

При метастазах в костях возможно проведение ЛТ с обезболивающей целью.

3. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Последующее наблюдение за пациентами основывается на рекомендациях по лечению соответствующих опухолей, по аналогии с которыми назначалось лечение. Обследование пациента должно проводиться не реже чем 1 раз в 3 мес.