

На правах рукописи



Габриелян Гаянэ Андраниковна

**Оптимизация персонализированного подхода к ведению пациентов
с кожной токсичностью на фоне противоопухолевой терапии
с использованием удаленного мониторинга**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
кандидат медицинских наук

Секачева Марина Игоревна
Орлова Екатерина Вадимовна

Официальные оппоненты:

Королева Ирина Альбертовна – доктор медицинских наук, частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский Университет «Реавиз», кафедра клинической медицины, профессор кафедры

Круглова Лариса Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «30» апреля 2026 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бул., 37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Фатьянова Анастасия Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Прогресс в онкологии последних лет связан с применением таргетной и иммунотерапии, которые принципиально изменили подход к лечению злокачественных опухолей. Уникальный механизм действия данных видов лечения обеспечивает переход агрессивных форм рака в хроническую контролируемую стадию, что позволяет существенно повысить эффективность противоопухолевого лечения и объясняет постоянно растущую популяцию пациентов, получающих данные виды терапии (Е.А. Шатохина и др., 2022; Л.С. Круглова и др., 2023).

Для препаратов таргетной терапии, в частности ингибиторов EGFR, дерматологические нежелательные явления (дНЯ), или кожная токсичность (КТ) являются практически неотъемлемым класс-специфическим эффектом, отмечаясь у 80–100% пациентов. В свою очередь, иммунотерапия часто сопровождается дерматологическими иммуноопосредованными нежелательными явлениями (диНЯ) со стороны кожи, которые развиваются примерно в 60% случаев (И.А. Королева и др., 2021).

Отсроченная коррекция дНЯ инициирует негативный клинический каскад: прогрессирующее ухудшение состояния кожных покровов напрямую провоцирует снижение функционального статуса (ECOG) у онкологических пациентов, что, в свою очередь, создаёт неизбежные риски модификации схемы или досрочного прекращения противоопухолевой лекарственной терапии (ПЛТ) – тем самым подтверждая критически важное значение своевременного оказания поддерживающей терапии (J. Assayag et al., 2023).

Врачи-онкологи в 70% случаев отменяют лечение ингибиторами EGFR при развитии выраженной токсичности со стороны кожных покровов, тем более алгоритмы редукции дозы и отмены терапии при тяжелых степенях дНЯ прописаны в инструкции к препарату, что ставит под угрозу эффективность противоопухолевой терапии и ожидаемую выживаемость (М.Е. Lacouture et al., 2021). Требуется внедрение систем, обеспечивающих своевременную и регулярную дерматологическую поддержку, минуя этап длительного ожидания очного приема.

Наиболее востребованным инструментом, позволяющим своевременно оказать качественную медицинскую помощь, является применение информационных и коммуникационных технологий, в частности удаленного мониторинга (УМ), с целью наблюдения за состоянием здоровья в рамках телемедицины (С.А. Шинкарев и др., 2021; А.С. Сиротина и др., 2022).

Степень разработанности темы исследования

На протяжении последнего десятилетия вопросы совершенствования поддерживающей терапии занимают приоритетное положение в онкологических исследованиях. Данная тенденция обусловлена внедрением инновационных таргетных и иммунных препаратов, которые, расширяя

терапевтические возможности, одновременно индуцируют специфические нежелательные явления, в частности кожную токсичность (И.А. Королева и др., 2023).

Кожная токсичность нередко провоцирует изменение режима противоопухолевой лекарственной терапии – от снижения дозы до полной отмены препаратов, что в конечном счете негативно сказывается на выживаемости пациентов. Фундаментальный вклад в понимание роли поддерживающей терапии внесло исследование химиотерапии (W. Scheithauer et al., 1993). В данной работе установлено: контроль побочных эффектов служит критическим фактором сохранения непрерывности химиотерапии. В отечественной онкологии впервые была доказана эффективность поддерживающей терапии кожной токсичности, вызванной таргетной терапией, что позволило успешно контролировать данное нежелательное явление и обеспечило непрерывность противоопухолевого лечения (С.Е. Варламова с соавт., 2013).

В настоящее время развитие телемедицины стимулирует поиск инновационных подходов к оказанию поддерживающей терапии. Телемониторинг исследуется как ключевой инструмент повышения эффективности и доступности медицинской помощи. Существенный вклад в данное направление внесли исследования авторов С.А. Шинкарев и др., 2021; S. Mylle et al., 2024.

Однако вопросы эффективности дистанционной медицинской помощи остаются недостаточно изученными, в связи с чем необходимо проведение сравнительных исследований с анализом отдаленных результатов (F. Denis et al., 2017; Г.Е. Шейко и др., 2023).

Цель и задачи исследования

Цель работы: разработать и апробировать программу удаленного мониторинга для онкологических пациентов с кожной токсичностью, направленную на оптимизацию клинического ведения.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать программу поддержки онкологических пациентов с кожной токсичностью «Здоровая кожа» на базе мобильного приложения «Мое Здоровье».
2. Провести сравнительный анализ динамики показателей тяжести дерматологических нежелательных явлений у онкологических пациентов (по шкалам CTCAE, BSA, шкала зуда 5-D) с учетом примененного способа мониторинга состояния.
3. Оценить влияние количества проведенных консультаций на динамику кожного процесса в группах сравнения.
4. Проанализировать различия в частоте прекращения противоопухолевой лекарственной терапии по причине кожной токсичности в зависимости от примененного способа мониторинга состояния.
5. Сравнить показатель 2-летней беспрогрессивной выживаемости между исследуемыми группами.

Научная новизна

Автором лично разработана специализированная программа поддержки онкологических пациентов для оказания поддерживающей терапии кожной токсичности, развивающейся на фоне противоопухолевой лекарственной терапии, в рамках удаленного мониторинга.

Научно обоснован и клинически апробирован метод удаленного мониторинга онкологических пациентов в качестве интегрированной системы управления кожной токсичностью.

Оптимизирован протокол ведения онкологических пациентов с кожной токсичностью на фоне противоопухолевой лекарственной терапии: регулярные телемедицинские консультации с частотой 1 раз в 7 дней позволяют статистически значимо ускорить регресс нежелательных симптомов со стороны кожных покровов.

Впервые осуществлен качественный и количественный анализ медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, результаты которого обеспечили контроль кожной токсичности и сохранение функционального статуса (ECOG 0-1), а также непрерывность противоопухолевой лекарственной терапии за счет отсутствия модификаций режима или отмен.

Установлена причинно-следственная связь между применением УМ и улучшением долгосрочных онкологических исходов через сохранение функционального статуса (ECOG).

Теоретическая и практическая значимость работы

Основной практический вклад работы – создание системы цифрового контроля дерматологических нежелательных явлений, являющейся необходимым условием для достижения главной цели современной онкологии: повышения выживаемости через сохранение дозы и непрерывности эффективной противоопухолевой лекарственной терапии.

Система удаленного мониторинга обеспечила регулярный и своевременный контроль симптомов ДНЯ, что способствовало предотвращению тяжелых осложнений (≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ) и ухудшений функционального статуса (ECOG). Подобная тактика обеспечивает терапевтическую непрерывность противоопухолевой лекарственной терапии за счет отсутствия случаев модификации (редукция дозы/отмена) противоопухолевого лечения, что непосредственно детерминировало улучшение отдалённых онкологических исходов, в частности – прирост показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости.

Разработанный алгоритм формирует новый стандарт сопроводительного лечения, позволяет оказывать своевременную дерматологическую поддержку, что обеспечивает не только клиническое преимущество, но и оптимизацию ресурсов здравоохранения.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Объектом исследования стала оценка эффективности еженедельного удалённого мониторинга для контроля

дерматологических нежелательных явлений у пациентов, получающих таргетную и иммунную терапию. Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы «Оптимизация персонализированного подхода к ведению пациентов с кожной токсичностью на фоне противоопухолевой лекарственной терапии с использованием удаленного мониторинга» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка от 20.01.2022г, протокол № 01-22.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработана программа поддержки онкологических пациентов, позволяющая своевременно и регулярно оказывать поддерживающую терапию, что обеспечивает полный контроль над дНЯ.

2. Система удаленного мониторинга достоверно повышает эффективность контроля кожной токсичности при таргетной терапии, демонстрируя улучшение индекса BSA у 94% пациентов (против 52% в контрольной группе) и снижение зуда у 86% (против 55% в контрольной группе), что является основанием для пересмотра клинических протоколов в пользу телемедицинского сопровождения.

3. Система удаленного мониторинга предотвращает развитие тяжёлых форм кожной токсичности ($CTCAE \geq 3$) и связанных с ними модификаций противоопухолевой лекарственной терапии за счёт повышения эффективности врачебного контроля в 2.3 раза.

4. Коррекция КТ с помощью УМ способствовала сохранению непрерывности противоопухолевой лекарственной терапии, в то время как в группе очного наблюдения у 10% пациентов прогрессирование кожной токсичности до 3-й степени тяжести повлекло за собой коррекцию противоопухолевой лекарственной терапии.

5. Благодаря поддержанию оптимального функционального статуса пациентов (ECOG 0-1) за счёт своевременной коррекции кожных проявлений, система удалённого мониторинга позволила достичь статистически значимого увеличения медианы 2-летней беспрогрессивной выживаемости на 12 недель (49 против 37 недель), что подтверждает её клиническую ценность.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и охватывает все ключевые этапы исследования. Автором самостоятельно разработана методология и дизайн исследования, сформулированы его цель и задачи. Автор осуществлял непосредственный набор пациентов и сбор клиничко-статистических данных, выполнив комплексную оценку демографических показателей, характеристик онкологического процесса, схем противоопухолевой лекарственной терапии, провел детальную оценку динамики показателей тяжести кожной токсичности и анализ

отдаленных результатов лечения на основе показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости с учетом варианта мониторинга.

Автор лично принимал участие в разработке и клинической апробации программы удаленного мониторинга для онкологических пациентов с кожной токсичностью.

На завершающем этапе диссертант осуществил статистическую обработку данных, сформулировал выводы и практические рекомендации, опубликовал основные результаты и успешно внедрил разработанную схему мониторинга в клиническую практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель и задачи научной работы, положения, выносимые на защиту, соответствуют пункту 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а также пункту 7 «Разработка и совершенствование организационных направлений и методов оказания медицинской помощи пациентам с дерматозами, лимфопролиферативными заболеваниями кожи, новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем, включая диспансерное наблюдение и повышение качества жизни» паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивается применением современных методов исследования, соответствующих разработанному дизайну исследования и поставленным задачам.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: VIII Российская конференция «Поддерживающая терапия в онкологии» (Москва, 19-20 мая 2022 г.); Научно-практическая конференция «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (Москва, 16-17 декабря 2022 г.); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» (Москва, 12 мая 2023 г.); 1st Congress of International Society for Clinical physiology & pathology (ISCPP2023) (On-line, 13 – 14 октября, 2023 г.); Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов с международным участием XVII Санкт-Петербургские дерматологические чтения (Санкт-Петербург, 26 – 27 октября 2023 г.); Постерный доклад на конгрессе European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (Амстердам, 25 – 28 сентября 2024 г.); Всероссийский междисциплинарный онлайн-проект с международным участием «Онкология без границ. Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии» (Москва, 17 апреля 2025 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол 06/01 от 02 июня 2025 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иные публикации по результатам исследования; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 3 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и четырех приложений. Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста, включает 36 таблиц и 42 рисунок. Список литературы содержит 165 источника, из которых 63 — отечественные и 102 — зарубежные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Института персонализированной онкологии, Университетских клинических больниц №1, №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В период с 2022 г. по 2024 г. активно проводился набор онкологических пациентов с дНЯ на фоне применения таргетной и иммунной противоопухолевой терапии для анализа результатов эффективности разработанной программы удаленного мониторинга.

Исследование состояло из 2 этапов. На первом этапе была разработана программа «Здоровая кожа» в мобильном приложении «Мое Здоровье» для осуществления удаленного мониторинга онкологических пациентов с проявлениями кожной токсичности.

На втором этапе проведена апробация программы и сравнительный анализ ее эффективности с контрольной когортой пациентов, не использовавших удаленный мониторинг.

В исследовании приняли участие 220 пациентов онкологического профиля, у которых на фоне таргетной или иммунной терапии развились проявления дНЯ. Сравнимые группы: основная (онлайн) группа (n=110) получала стандартную поддерживающую терапию с использованием разработанной программы и схемы удаленного мониторинга – еженедельно (месяцы 1-3) и раз в две недели (месяцы 4-6); группа сравнения (очная), (n=110) получала лишь

стандартную поддерживающую терапию с очными визитами раз в 2 или 3 недели в соответствии с назначенной схемой противоопухолевой лекарственной терапии (месяцы 1-6).

Методы исследования включали оценку тяжести кожных проявлений с использованием стандартизованных шкал: общие терминологические критерии нежелательных явлений, версия 5.0 (CTCAE-NCI v5.0), площадь высыпаний по шкале BSA (%), оценку зуда по шкале зуда 5-D, оценка общего состояния онкологических пациентов (шкала ECOG). Данные показатели оценивались при включении и на каждом контрольном осмотре. Для сравнения групп и оценки эффективности удаленного мониторинга были определены контрольные точки исследования на протяжении 24 недель – на 0, 4, 12 и 24 неделях, в которых производилась оценка изучаемых показателей (CTCAE-NCI v5.0, BSA (%), шкала зуда 5D) врачом-дерматологом.

Для оценки отдаленных результатов противоопухолевой лекарственной терапии на основании анализа показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости была сформирована однородная выборка пациентов, которая составила 141 человек (64% от общего количества), (72 пациента из группы онлайн, 69 пациентов из очной группы) с диагнозом метастатический колоректальный рак (мКРР) IV стадии, получающих терапию таргетными препаратами цетуксимаб и панитумумаб, и проявлениями дНЯ 1 и 2 степени тяжести. Событие «прогрессия онкопатологии» учитывалось на основании данных выписных эпикризов, расчёт производился в неделях и считался от даты включения пациента в исследование до даты регистрации события, или прекращения наблюдения.

Для статистического анализа данных использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстреп и Монте-Карло. Анализ различий групп по категориальным, в т.ч. бинарным, признакам выполняется с помощью точного критерия Фишера (Фишера – Фримана – Холтона) или mid p. Для статистически значимых различий приводятся V - коэффициент сопряженности Крамера, а также отношение шансов (для таблиц 2x2) с 95% ДИ. Выживаемость рассчитывали методом Каплана-Майера (Kaplan-Meier estimator). Расчёт средних значений и медиан времени выживания проводили с указанием 95% ДИ. Различия выживаемости оценивали с применением Log-rank (Mantel-Cox) теста, а также тестов Бреслоу (Generalized Wilcoxon) и Таррона-Вейра (Tarone-Ware). Одно- и многофакторный регрессионный анализ по методу Кокса (Cox) использовали для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов.

В расчетах использовано ПО: IBM SPSS 26, StatXact 8, Jasp, Jamovi, PAST, LePac, BoxPlotR, калькулятор (свободный) Fisher's exact test p-value calculator, 2x2 and 2x3, калькулятор (свободный) MOVER-D, Reference Value Advisor V2.1, графики Гарднера-Олтмена, генератор графиков круговых диаграмм.

Характеристики исследуемых групп на этапе включения

По всем входным персональным характеристикам на момент включения группы статистически однородны и сбалансированы (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов на этапе включения

| Признак | Уровень | Группа | | | | Точные <i>p</i> -значения |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|---------------------------|
| | | Онлайн | | Очно | | |
| | | Статистические оценки с 95%-ми ДИ | | | | |
| | | <i>n</i> Чел. | <i>f</i> Доли (%) | <i>n</i> Чел. | <i>f</i> Доли (%) | |
| Пол | Мужской | 55 | 41 50 59 | 58 | 43 53 62 | 0,79 |
| | Женский | 55 | 41 50 59 | 52 | 38 47 57 | |
| Возраст | Медиана | | 56 58 62 | | 53 54 59 | 0,31 |
| Препарат таргетной и иммунотерапии | Бевацизумаб | 10 | 3,8 9,1 18 | 11 | 4,4 10 19 | 0,99 |
| | Цетуксимаб | 53 | 36 48 61 | 56 | 38 51 63 | |
| | Панитумумаб | 24 | 13 22 33 | 21 | 11 19 30 | |
| | Иммунотерапия | 7 | 2,2 6,4 15 | 7 | 2,2 6,4 15 | |
| | Эрлотиниб | 16 | 7,5 15 25 | 15 | 6,5 14 24 | |
| Вариант кожной токсичности | Акнеподобная сыпь | 86 | 66 78 88 | 90 | 70 82 90 | 0,96 |
| | Ладонно-подошвенная реакция | 3 | 0,4 2,7 9,7 | 2 | 0,1 1,8 8,3 | |
| | Паронихии | 3 | 0,4 2,7 9,7 | 4 | 0,7 3,6 11 | |
| | Сухость/ксероз | 7 | 2,1 6,4 15 | 5 | 1,1 4,5 12 | |
| | Другое | 4 | 0,7 3,6 11 | 3 | 0,4 2,7 9,7 | |
| | Макуло-папулезная сыпь | 7 | 2,1 6,4 15 | 6 | 1,6 5,5 13 | |

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 58 лет в онлайн-группе и 54 года – в очной. Гендерное распределение: 53% пациентов мужского пола и 47% женского в очной группе и 50% и 50%, соответственно, в группе онлайн.

Выборка пациентов для оценки показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группах сравнения на этапе включения также характеризовалась статистической однородностью по возрасту, полу, препаратам таргетной терапии, что обеспечило сопоставимость групп и повысило достоверность результатов сравнения 2-летней беспрогрессивной выживаемости в зависимости от способа мониторинга.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Программа поддержки пациентов «Здоровая кожа» в мобильном приложении «Мое Здоровье»

На I этапе исследования была разработана и доведена до стадии клинической готовности специализированная программа поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» – функциональный компонент мобильного приложения «Мое Здоровье» (Рисунок 1).

В рамках проекта был успешно выполнен ключевой этап проектирования, основанный на глубоком анализе потребностей пользователей. Основным методом стало детальное

моделирование пользовательских сценариев (User Flow), которое позволило проработать и визуализировать логически завершенный путь пациента внутри системы. Этот путь охватывает всю последовательность действий — от первого обращения с симптомом до финального получения врачебных рекомендаций.

Применение такого подхода позволило уже на стадии проектирования заложить в основу интерфейса принципы максимальной доступности и интуитивной понятности. Это было особенно важно для достижения главной цели — обеспечения простоты освоения системы конечными пользователями, включая пациентов старшей возрастной группы, для которых цифровая доступность является критическим фактором успешной интеграции.

Итогом реализации стал качественно новый цифровой продукт, интегрированный в систему мобильного приложения и способный эффективно решать конкретные практические задачи. Программа «Здоровая кожа» представляет собой комплексное решение для удалённого мониторинга онкологических пациентов с кожной токсичностью на фоне ПЛТ, обеспечивая своевременную дерматологическую поддержку.

Методологическая основа создания программы формировалась не произвольно, а была целенаправленно выстроена вокруг решения двух ключевых задач:

- 1) Перевод субъективных ощущений пациента и разрозненных клинических наблюдений в структурированные, измеряемые и отслеживаемые во времени параметры;
- 2) Создание системы удаленного мониторинга для предотвращения развития тяжелых форм кожной токсичности за счет раннего выявления ухудшения состояния кожных покровов и оказания своевременной дерматологической поддержки.

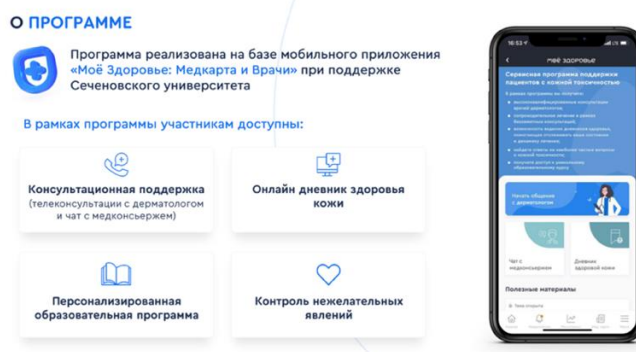


Рисунок 1 – Программа поддержки онкологических пациентов с кожной токсичностью «Здоровая Кожа» на базе мобильного приложения «Мое Здоровье»

Начальной и фундаментальной точкой стала первичная диагностика, для которой автором был специально разработан стандартизированный входной опросник, который включал в себя клинические вопросы и выполнение первичной фотофиксации пораженных участков кожи по унифицированному протоколу. Этот этап был критически важен для формирования врачом-

дерматологом исходной клинической картины и создания основы для последующего динамического наблюдения.

Для обеспечения непрерывности наблюдения в промежутках между телемедицинскими консультациями автором была реализована концепция электронного дневника самочувствия. Для обеспечения регулярности заполнения система направляла пациентам push-уведомления. В дневнике пользователи фиксировали динамику состояния кожных покровов по следующим параметрам: появление и регресс высыпаний; субъективные ощущения (зуд, сухость, болезненность); локализацию новых очагов поражения; интенсивность зуда по шкале 5-D; оценку эффективности текущей терапии. Структурированный формат дневника позволял стандартизировать оценку кожной токсичности и отслеживать динамику состояния в ответ на проводимую терапию. Для объективизации наблюдения предусматривалась возможность прикрепления фотодокументации кожных поражений, а также, при необходимости, актуальных результатов лабораторных исследований (например, анализа крови). Важным аспектом функционала дневника являлась его гибкость – пациенты имели возможность вносить данные при возникновении субъективной потребности или изменении состояния.

Платформа для телемедицинских консультаций была специально спроектирована как интуитивно понятный и безопасный личный кабинет пациента. Его центральным элементом служил интерактивный календарь, где наглядно отображались все доступные временные слоты врача-дерматолога, что позволяло пациенту самостоятельно, в удобное для себя время, выбрать и моментально подтвердить запись на прием без звонков и ожидания. Весь процесс – от просмотра расписания до записи на консультацию – был полностью автоматизирован, обеспечивая четкость и экономию времени. Процедура получения информированного добровольного согласия была технологически интегрирована в процесс записи и реализовывалась в цифровом формате непосредственно перед консультацией, что обеспечивало правовую корректность и этическую обоснованность каждого медицинского взаимодействия.

Частота наблюдений (еженедельные телемедицинские консультации) была выбрана автором не произвольно, а исходя из патофизиологии развития кожной токсичности и фармакокинетики применяемых препаратов. Такой интервал является клинически релевантным для объективной оценки эффективности назначаемой поддерживающей терапии (улучшение или стабилизация состояния), фиксации начальных признаков ухудшения состояния кожных покровов (появление новой сыпи, усиление сухости, признаки инфицирования) до развития тяжелых форм кожной токсичности, а также своевременной коррекции поддерживающей терапии на основе полученных данных, реализуя принцип персонализированного подхода.

В целях обеспечения непрерывности и своевременности оказания медицинской помощи, программа «Здоровая кожа» предусматривала также механизм оперативного реагирования. При

возникновении у пациента неотложных вопросов или резкого ухудшения состояния кожных покровов, ему был доступен канал экстренной коммуникации – чат-поддержка. Данный функционал обеспечил возможность незамедлительного обращения к врачу-дерматологу и организацию внеплановой консультации в течение 24 часов, реализуя принцип проактивного телеменеджмента.

Таким образом, разработанная автором система удаленного мониторинга кожной токсичности у онкологических пациентов эффективно решала ключевые задачи: обеспечивала непрерывное динамическое наблюдение за состоянием онкологических пациентов, позволяла проводить стандартизированную оценку симптоматики кожной токсичности на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и оперативное взаимодействие с медицинским специалистом для своевременной коррекции поддерживающей терапии.

Сравнение показателей тяжести дерматологических нежелательных явлений и их динамики между группами в контрольных точках

Результаты сравнения групп по СТСАЕ NCI v.5.0 в каждой контрольной точке.

Сравнение групп по степени тяжести КТ (СТСАЕ NCI v5.0) с использованием точного критерия Фишера-Фримана-Холтона выявило статистически значимые различия.

Таблица 2 – Распределение пациентов в группах сравнения по степени тяжести (СТСАЕ NCI v.5.0) в каждой контрольной точке

| № недели | Степень тяжести кожной токсичности (СТСАЕ NCI v.5.0) | Группа | | | | PD Разность долей с 95%-ми ДИ | p-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона | V Коэффициент сопряженности Крамера с 95%-ми ДИ |
|----------|--|-----------------------------------|---------------|-----------|---------------|----------------------------------|--|--|
| | | Онлайн | | Очно | | | | |
| | | Статистические оценки с 95%-ми ДИ | | | | | | |
| | | n Чел. | f Доли (%) | n Чел. | f Доли (%) | | | |
| 0* | 1 | 56 | 42 51 60 | 54 | 40 49 58 | -11 1,8 15 | 0,89 | -0,11 -0,02 0,15 |
| | 2 | 54 | 40 49 58 | 56 | 42 51 60 | | | |
| | Всего | 110 | 100,0 0 | 110 | 100,0 | | | |
| 4 | 1 | 110 | 95 100 100 | 40 | 25 36 49 | 50 64 75 | 10 ⁻²⁸ | 0,61 0,68 0,76 |
| | 2 | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 54 | 37 49 61 | -61 -49 -36 | | |
| | 3 | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 6 | 1,7 5,5 13 | -13 -5,5 -1,2 | | |
| | NA** | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 10 | 4,0 9,1 18 | -18 -9,1 -2,5 | | |
| | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | - | | |
| 12 | 0 | 76 | 57 69 80 | 4 | 0,81 3,6 11 | 51 65 77 | 10 ⁻²⁷ | 0,61 0,69 0,77 |
| | 1 | 31 | 18 28 40 | 91 | 72 83 91 | -68 -55 -39 | | |
| | 2 | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 10 | 4,0 9,1 18 | -18 -9,1 -2,5 | | |
| | NA | 3 | 0,4 4,5 11 | 5 | 1,2 1,6 11 | -8,6 1,1 -7,7 | | |
| | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | - | | |
| 24 | 0 | 101 | 84 92 96 | 48 | 32 44 55 | 34 48 61 | 10 ⁻¹⁸ | 0,44 0,54 0,63 |
| | 1 | 4 | 0,88 3,6 10 | 55 | 38 50 62 | -59 -46 -33 | | |
| | NA | 5 | 1,3 4,5 11 | 7 | 2,4 6,3 14 | -10 -1,8 5,8 | | |
| | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | - | | |

Примечание: * Здесь и далее Неделя №0 – Включение, **NA – отсутствующие значения (данные)

По результатам статистического анализа данных (Таблица 2) в онлайн-группе к 4 неделе исследования 1-я степень тяжести кожной токсичности преобладала у 100% [95;100] пациентов, тогда как случаи 2-й и 3-й степени не регистрировались (0% [0;4]). В дальнейшем существенно возросла доля пациентов с 0-й степенью: 69% [57;80] к 12-й и 92% [84;96] к 24-й неделе.

В очной группе на 4-й неделе исследования доли пациентов с 1-й и 2-й степенью тяжести составили 36% [25;49] и 49% [37;61] соответственно, при этом регистрировалось развитие КТ 3-й степени у 6% [2;13] пациентов. Только к 12-й неделе исследования в очной группе зафиксировано преобладание КТ 1-й степени тяжести у 83% [72;91] пациентов, тогда как доля КТ 0-й степени составила лишь 4% [1;11]. Через 24 недели доли пациентов с 0-ой и 1-ой степенью тяжести составляли 44% [32;55] и 50% [38;62] соответственно.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что отсутствие системы регулярного удаленного мониторинга и своевременной коррекции КТ в очной группе существенно замедляло процесс клинического улучшения и снижения степени тяжести кожной токсичности.

Результаты сравнения групп по качественной оценке динамики индекса BSA и уровня зуда в каждой контрольной точке

Во всех контрольных точках наблюдения онлайн-группа демонстрирует статистически значимое преобладание пациентов с улучшением индекса BSA ($p < 0,005$).

Таблица 3 – Структура групп по качественной оценке динамики индекса BSA в контрольных точках

| Показатель | Период | Характер изменения | Онлайн | | Очно | | p-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона | Коэффициент сопряженности и V-Крамера с 95% ДИ |
|----------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|------|--------------------------|--|--|
| | | | Статистические оценки с 95%-ми ДИ | | | | | |
| | | | Чел. | В % к численности группы | Чел. | В % к численности группы | | |
| Динамика индекса BSA | Через 4 недели | Ухудшение | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 37 | 23,2 33,6 45,8 | 7,7·10 ⁻¹⁴ | 0,41 0,49 0,58 |
| | | Без изменений | 1 | 0,0 0,9 6,0 | 2 | 0,2 1,8 7,6 | | |
| | | Улучшение | 103 | 85,7 93,6 97,8 | 57 | 39,6 51,8 63,9 | | |
| | | N/A | 6 | 1,7 5,4 12,9 | 14 | 6,0 12,7 22,1 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |
| | Через 12 недель | Ухудшение | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 13 | 5,8 11,8 21,2 | 0,0003 | 0,21 0,28 0,35 |
| | | Без изменений | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 3 | 0,4 2,7 9,3 | | |
| | | Улучшение | 101 | 83,4 91,8 96,6 | 85 | 66,4 77,3 86,0 | | |
| | | N/A | 9 | 3,4 8,2 16,6 | 9 | 3,4 8,2 16,6 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |
| | Через 24 недели | Ухудшение | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 1 | 0,0 0,9 6,0 | 0,423 | - |
| | | Без изменений | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 1 | 0,0 0,9 6,0 | | |
| | | Улучшение | 99 | 81,1 90,0 95,8 | 96 | 77,9 87,3 94,0 | | |
| | | N/A | 11 | 4,2 10,0 18,9 | 12 | 5,0 10,9 20,2 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |

К 4 и 12 неделям доля пациентов с улучшениями индекса BSA (регресс высыпаний) в группе онлайн составила 94% [86;98] и 92% [83;97] соответственно, пациентов с ухудшением индекса BSA не зарегистрировано. В очной группе на 4 и 12 неделях исследования доля пациентов с улучшениями индекса BSA составила 52% [40;64] и 77% [66;86] соответственно, с ухудшением индекса BSA – 34% [23;46] и 12% [6;21] соответственно; доля пациентов без изменений индекса BSA в группах не различается (Таблица 3).

Таким образом, проведенный анализ данных выявил выраженную зависимость динамики индекса BSA от формата и частоты наблюдения: система удаленного мониторинга способствует более быстрому и значимому улучшению показателей уже к 4-й и 12-й неделям терапии. Эти результаты подтверждают высокую клиническую ценность дистанционного наблюдения за состоянием кожных покровов у онкологических больных.

Таблица 4 – Структура групп по качественной оценке динамики уровня зуда относительно включения в контрольных точках

| Показатель | Период | Характер изменения | Онлайн | | Очно | | p-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона | Коэффициент сопряженности и V-Крамера с 95% ДИ |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|------|--------------------------|--|--|
| | | | Статистические оценки с 95%-ми ДИ | | | | | |
| | | | Чел. | В % к численности группы | Чел. | В % к численности группы | | |
| Динамика уровня зуда по шкале 5-D | Через 4 недели | Ухудшение | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 35 | 21,2 31,8 43,6 | 1,5·10 ⁻¹³ | 0,41 0,49 0,57 |
| | | Без изменений | 10 | 4,0 9,1 18,1 | 1 | 0,0 0,9 6,0 | | |
| | | Улучшение | 94 | 75,6 85,5 92,4 | 60 | 42,5 54,6 66,4 | | |
| | | N/A | 6 | 1,7 5,5 12,9 | 14 | 6,0 12,7 22,1 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |
| | Через 12 недель | Ухудшение | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 10 | 4,0 9,1 18,1 | 0,001 | 0,18 0,26 0,34 |
| | | Без изменений | 9 | 3,4 8,2 16,6 | 2 | 0,2 1,8 7,6 | | |
| | | Улучшение | 92 | 73,1 83,6 90,9 | 89 | 70,3 80,9 89,3 | | |
| | | N/A | 9 | 3,4 8,2 16,6 | 9 | 3,4 8,2 16,6 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100,0 | | |
| | Через 24 недели | Ухудшение | 0 | 0,0 0,0 4,2 | 2 | 0,2 1,8 7,6 | 0,343 | - |
| | | Без изменений | 10 | 4,0 9,1 18,1 | 5 | 1,2 4,5 11,7 | | |
| | | Улучшение | 89 | 70,3 80,9 89,3 | 91 | 72,3 82,7 90,7 | | |
| | | N/A | 11 | 4,2 10,0 18,9 | 12 | 5,0 10,9 20,2 | | |
| | | Всего | 110 | 100,0 | 110 | 100,0 | | |

Сравнительный анализ динамики уровня зуда выявил существенные различия между группами наблюдения. На 4-й неделе в онлайн-группе улучшение показателя зафиксировано у 86% пациентов [76;92] при полном отсутствии отрицательной динамики (0% [0;4]), тогда как в очной группе улучшение показателя уровня зуда отмечено лишь у 55% пациентов [43;46] с 32% случаев ухудшений [21;44]. К 12-й неделе в онлайн-группе сохранялось отсутствие отрицательной динамики (0% [0;4]), в то время как в очной группе 9% пациентов [4;18] демонстрировали ухудшение показателя (Таблица 4). Таким образом, полученные данные

убедительно свидетельствуют о статистически значимом влиянии формата и частоты мониторинга на динамику уровня зуда, подтверждая эффективность системы удаленного мониторинга для контроля данной симптоматики у онкологических пациентов.

Влияние количества оказанных консультаций на относительное изменение индекса BSA в группах сравнения

Статистический анализ данных (Таблица 5) выявил кардинальное различие в частоте медицинского сопровождения между группами ($p < 0,005$). В течение первых 4 недель наблюдения подавляющее большинство пациентов онлайн-группы (74% [6;84]) получили полный курс из 4 консультаций, в то время как в очной группе почти половина пациентов (46% [34;59]) ограничились лишь одной консультацией.

Таблица 5 – Общее количество оказанных консультаций в группах сравнения

| Признак | Период | Уровень | Группа | | | | p-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона | Коэффициент сопряженности V-Крамера с 95% ДИ |
|-------------------------------|-----------------|---------|-----------------------------------|----------------|-----------|----------------|--|--|
| | | | Онлайн | | Очно | | | |
| | | | Статистические оценки с 95%-ми ДИ | | | | | |
| | | | n Чел. | f Доли (%) | n Чел. | f Доли (%) | | |
| Общее количество консультаций | 0-4 неделя | 0 | 0 | 0 0 4,2 | 3 | 0,4 2,7 9,7 | 10 ⁻⁵⁰ | 0,88 0,91 0,93 |
| | | 1 | 0 | 0 0 4,2 | 51 | 33,8 46,4 59,3 | | |
| | | 2 | 0 | 0 0 4,2 | 38 | 23,1 34,6 47,0 | | |
| | | 3 | 22 | 11,0 20,0 31,2 | 18 | 8,3 16,4 27,1 | | |
| | | 4 | 81 | 61,7 73,6 83,9 | 0 | 0 0 4,2 | | |
| | | 5 | 7 | 2,1 6,4 14,6 | 0 | 0 0 4,2 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |
| | 4-12 неделя | 1 | 0 | 0 0 4,2 | 0 | 0 0 4,2 | 10 ⁻²⁶ | 0,64 0,72 0,80 |
| | | 2 | 0 | 0 0 4,2 | 17 | 9,1 15,5 22,7 | | |
| | | 3 | 0 | 0 0 4,2 | 23 | 12,7 20,9 28,2 | | |
| | | 4 | 6 | 1,8 5,5 10 | 41 | 27,3 37,3 46,4 | | |
| | | 5 | 32 | 20,9 29,1 38,2 | 11 | 4,5 10 15,5 | | |
| | | 6 | 37 | 24,6 33,6 42,7 | 10 | 3,6 9,1 14,5 | | |
| | | 7 | 16 | 8,2 14,5 20,9 | 8 | 2,7 7,3 12,7 | | |
| | | 8 | 19 | 10,9 17,3 24,5 | 0 | 0 0 4,2 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |
| | 12-24 неделя | 1 | 43 | 27,6 39,1 51,4 | 28 | 15,4 25,2 37,1 | 0,062 | - |
| | | 2 | 51 | 34,1 46,4 59,0 | 52 | 34,7 46,9 59,4 | | |
| | | 3 | 16 | 7,5 14,6 24,9 | 28 | 15,4 25,2 37,1 | | |
| | | 4 | 0 | 0 0 4,2 | 2 | 0,1 1,8 7,7 | | |
| | | N/A | 0 | 0 0 4,2 | 1 | 0,0 0,9 6,4 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 109 | 100 | | |

Полученные результаты доказывают, что система удаленного мониторинга способствует более частому и, как следствие, более эффективному взаимодействию между пациентом и медицинским специалистом.

Потребность онкологических пациентов в регулярном мониторинге кожной токсичности также подтверждается полученными данными в период с 4-й по 12-ю неделю: значительная часть онлайн-группы (в сумме более 65%) получила от 6 до 8 консультаций. При этом 6 консультаций потребовались трети пациентов (33,6% [25;43]), 7 консультаций — 14,5% [8;21], а полный курс из 8 консультаций завершили 17,3% [11;25].

В очной группе лишь 37,3% [27;46] пациентов получили плановые 4 консультации, при этом каждому четвертому (26%) пациенту потребовались дополнительные визиты (5 консультаций: 10% [5;16], 6 консультаций: 9% [4;15], 7 консультаций: 7% [3;13] – Таблица 5) в связи с утяжелением состояния со стороны кожных покровов.

Показательно, что в онлайн-группе достигнутый к 4-й неделе положительный клинический результат в виде значительного снижения индекса BSA позволил минимизировать потребность в дополнительных консультациях в последующий период наблюдения, несмотря на изначально заложенную возможность проведения до 8 консультаций в первые 4 недели исследования. Это демонстрирует не только эффективность системы удаленного мониторинга, но и его ресурсосберегающий потенциал. Регистрация внеплановых консультаций по поводу утяжеления кожной токсичности служила косвенным параметром, подтверждающим потребность в частом мониторинге (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество оказанных внеплановых консультаций в группах сравнения

| Признак | Период | Уровень | Группа | | | | <i>p</i> -значение точного критерия Фишера- Фримана- Холтона | Коэффициент сопряженности V-Крамера с 95% ДИ |
|-----------------------------|----------------|---------|-----------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|---|---|
| | | | Онлайн | | Очно | | | |
| | | | Статистические оценки с 95%-ми ДИ | | | | | |
| | | | <i>n</i> Чел. | <i>f</i> Доли (%) | <i>n</i> Чел. | <i>f</i> Доли (%) | | |
| Внеплановые консультации | 0-4 неделя | Нет | 102 | 86,7 92,7 96,5 | 72 | 56,3 65,5 73,8 | 7,3·10 ⁻⁷ | 0,22 0,34 0,45 |
| | | Есть | 8 | 3,5 7,3 13,3 | 38 | 26,2 34,5 43,7 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |
| | 4-12 неделя | Нет | 110 | 96,7 100,0 100,0 | 90 | 73,8 81,8 88,2 | 7,4·10 ⁻⁷ | 0,24 0,32 0,39 |
| | | Есть | 0 | 0 0 4,2 | 20 | 11,8 18,2 26,2 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |

В онлайн-группе за первые 4 недели лишь 7% [4;13] пациентов потребовалась внеплановая консультация, в то время как в очной группе в ней нуждались 35% [26;44] пациентов. Через 12 недель в онлайн-группе потребность во внеплановых консультациях была полностью исключена (0% [0;4]), в то время как в очной группе почти каждый пятый пациент (18% [12;26]) продолжал нуждаться в дополнительной помощи.

Следовательно, при полной статистической однородности групп (включая тяжесть дНЯ), частота внеплановых консультаций в очной группе превышала показатель в онлайн-группе

в 5 раз к концу 4 недели, что отражает объективную потребность в частом и регулярном клиническом сопровождении.

Ключевым показателем оценки тяжести кожной токсичности выступил индекс BSA, который обеспечил объективное измерение площади поражения кожных покровов (%) на всех этапах наблюдения, четкую количественную оценку динамики патологического процесса (регресс или прогрессирование).

Анализ данных выявил четкую зависимость между количеством проведенных консультаций и степенью снижения индекса BSA в группах сравнения.

Как видно из Таблиц 7 и 8, увеличение интенсивности медицинского сопровождения в онлайн-группе в 2,3 раза статистически значимо ($p < 0,05$) было связано с более выраженным снижением средних значений индекса BSA. В онлайн-группе за период наблюдения – 4 недели относительное снижение индекса BSA ($p < 0,005$) наблюдалось при 3, 4 и 5 консультациях, но при 4 консультациях регистрируется более выраженное снижение индекса BSA. Снижение индекса BSA при 5 консультациях статистически значимо не отличалось от результатов при 3 и 4 консультациях, что связано с малой численностью данной подгруппы (7 пациентов).

Таблица 7 – Результаты дисперсионного анализа Краскелла-Уоллиса для относительного изменения BSA (Del%BSA_4-0) за 4 недели в зависимости от количества консультаций в онлайн- и очной группах

| Группа | Критерий | Значение критерия | p – значение с 99% ДИ | Эффект ε^2 с 95% ДИ | Графики «дождевые облака» |
|--------|---------------|-------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Онлайн | Н-Монте Карло | 8,169 | 0,013 0,016 0,019 | 0,01 0,08 0,20 | |
| Очная | | 39,85 | 0 0 0,0005 | 0,26 0,43 0,62 | |

Таблица 8 – Результаты попарных апостериорных сравнений Del%BSA_4-0 по критерию DSCF в онлайн-группе

| Количество консультаций | | Значение критерия W | p-значение |
|-------------------------|---|---------------------|------------|
| 3 | 4 | -3,6698 | 0,026 |
| 3 | 5 | -0,7218 | 0,866 |
| 4 | 5 | 2,1642 | 0,277 |

Примечание: DSCF (Dwass – Steel – Critchlow – Fligner pairwise comparisons) непараметрический критерий апостериорных попарных сравнений для критерия Краскелла-Уоллиса.

Таким образом, выбранный протокол консультирования при удаленном мониторинге с проведением консультаций 1 раз в 7 дней обеспечил выраженное снижение индекса BSA уже за первые 4 недели исследования, которые являются критическими с точки зрения риска утяжеления кожной токсичности.

Таблица 9 – Результаты попарных апостериорных сравнений Del%BSA_4-0 по критерию DSCF в очной группе

| Количество консультаций | | Значение критерия W | p-значение |
|-------------------------|---|---------------------|----------------------|
| 1 | 2 | -7,2012 | $1,1 \cdot 10^{-06}$ |
| 1 | 3 | -6,7991 | $4,6 \cdot 10^{-06}$ |
| 2 | 3 | -3,8824 | 0,017 |

Результаты анализа данных в очной группе (Таблица 7 и 9) свидетельствуют, что именно низкая частота врачебных консультаций стала ключевым фактором, повлекшим за собой ухудшение состояния пациентов. В частности, однократный осмотр ассоциируется с прогрессированием кожного процесса и увеличением индекса BSA (Таблица 3 – ухудшение индекса BSA в очной группе у 33,6% пациентов). Для достижения положительного клинического эффекта, выраженного в снижении индекса BSA, необходимо проведение 3-х и более консультаций.

Статистический анализ подтверждает значимость этих различий: относительное снижение индекса BSA статистически значимо отличается между группами с 1 и 2, а также 1 и 3 консультациями ($p < 0,005$). Разница между группами с 2 и 3 консультациями статистически значимо отличается на уровне 0,05. Эти данные однозначно указывают на прямую зависимость: чем больше проведено консультаций, тем значительнее относительное улучшение (снижение) индекса BSA.

Таким образом, регулярный телемониторинг кожной токсичности доказанно предотвращает её прогрессирование до 3-й и выше степеней тяжести, требующих прерывания противоопухолевой лекарственной терапии. Организация частого контроля в период максимального риска развития осложнений (первые 4 недели) обеспечивает эффективную профилактику тяжёлых форм КТ.

Сравнительная эффективность способов мониторинга в обеспечении непрерывности противоопухолевой лекарственной терапии

Развитие тяжелой кожной токсичности 3-й и выше степеней тяжести оказывает непосредственное влияние на функциональный статус пациента по шкале ECOG, создавая критическую угрозу непрерывности противоопухолевой терапии.

Результаты многофакторного анализа полученных данных (Таблица 10) демонстрируют абсолютное преимущество онлайн-группы в первые 4 недели наблюдения.

В группе онлайн 100% [96;100] пациентов завершили период без изменения режима противоопухолевой лекарственной терапии, в то время как в очной группе сохранить первоначальный режим противоопухолевой терапии удалось лишь у 90% пациентов. При этом у 4,5% пациентов потребовалась редукция дозы противоопухолевого препарата, а у 5,5% – полная отмена жизненно важной терапии.

Таким образом, система удаленного мониторинга кожной токсичности обеспечивает непрерывность противоопухолевой лекарственной терапии, полностью исключая необходимость ее модификаций. Регулярный контроль в критический период (1-4 недели) предотвращает прогрессирование токсичности до тяжелых степеней (СТСАЕ ≥ 3), что позволяет сохранить оптимальный функциональный статус пациентов (ECOG ≤ 1) и поддерживать запланированную дозовую интенсивность основного лечения.

Ключевым преимуществом онлайн-группы стала реализация превентивного подхода: за счет разработанной системы удаленного мониторинга удавалось своевременно проводить терапевтическую коррекцию КТ, минимизируя риск развития тяжелых форм.

Статистическая сопоставимость групп к 12-й неделе требует дифференцированной интерпретации результатов: в очной группе наблюдаемое улучшение связано преимущественно с естественным регрессом кожной токсичности после прекращения ПЛТ, тогда как в онлайн-группе улучшение отражает активный терапевтический эффект систематического удаленного мониторинга, обеспечившего сохранение непрерывности лечения.

Таблица 10 – Структура групп сравнения по показателям изменения режима противоопухолевой лекарственной терапии в контрольных точках

| Признак | Период | Уровень | Группа | | | | <i>p</i> -значение точного критерия Фишера- Фримана- Холтона | Коэффициент сопряженнос- ти V-Крамера с 95% ДИ |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|---|---|
| | | | Онлайн | | Очно | | | |
| | | | Статистические оценки с 95%-ми ДИ | | | | | |
| | | | <i>n</i> Чел. | <i>f</i> Доли (%) | <i>n</i> Чел. | <i>f</i> Доли (%) | | |
| Изменение режима ПЛТ | 0-4 неделя | Нет | 110 | 95,8 100 100 | 89 | 70,3 80,9 89,3 | 2·10 ⁻⁵ | 0,25 0,32 0,40 |
| | | Редукция дозы | 0 | 0 0 4,2 | 5 | 1,2 4,5 11,7 | | |
| | | Отмена | 0 | 0 0 4,2 | 6 | 1,7 5,5 12,9 | | |
| | | N/A | 0 | 0 0 4,2 | 10 | 4,0 9,1 18,1 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |
| | 4-12 неделя | Нет | 107 | 90,7 97,3 99,6 | 98 | 79,8 89,1 95,0 | 0,065 | - |
| | | Редукция дозы | 0 | 0 0 4,2 | 4 | 0,8 3,6 10,7 | | |
| | | Отмена | 0 | 0 0 4,2 | 3 | 0,4 2,7 9,3 | | |
| | | N/A | 3 | 0,4 2,7 9,3 | 5 | 1,2 4,5 11,7 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100,0 | | |
| | 12-24 неделя | Нет | 105 | 88,3 95,5 98,8 | 103 | 85,7 93,6 97,8 | 1 | - |
| | | Редукция дозы | 0 | 0 0 4,2 | 0 | 0,0 0,0 3,5 | | |
| | | Отмена | 0 | 0 0 4,2 | 0 | 0,0 0,0 3,5 | | |
| | | N/A | 5 | 1,2 4,5 11,7 | 7 | 2,2 6,4 14,3 | | |
| | | Всего | 110 | 100 | 110 | 100 | | |

Таким образом, благодаря удвоению частоты консультаций в рамках удалённого мониторинга удалось в 100% случаев купировать проявления токсичности СТСАЕ $\geq G1-2$ в течение первых четырёх недель и снизить риск изменения дозы или отмены противоопухолевой

терапии на 10%. Сохранение непрерывности лечения через профилактику тяжелых осложнений и поддержание функционального статуса пациента определяет успех противоопухолевой лекарственной терапии.

Каждый полноценный цикл лечения в оптимальной дозировке вносит кумулятивный вклад в достижение главной цели — значительного улучшения показателей выживаемости без прогрессирования заболевания. Этот комплексный эффект обеспечивает фундаментальную основу для длительного контроля над заболеванием и улучшения долгосрочных результатов лечения.

Следовательно, применение разработанной программы удалённого мониторинга КТ у онкологических пациентов направлено на обеспечение непрерывности основного лечения за счёт поддержания функционального статуса и профилактики тяжёлых осложнений.

Оценка отдаленных результатов противоопухолевой терапии на основании анализа показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости с учетом варианта мониторинга в группах сравнения

Для анализа показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группах сравнения использован метод Каплана-Майера. Оценка эффективности способа мониторинга по показателю 2-летней беспрогрессивной выживаемости выявила достоверные отличия (Таблица 11, Рисунок 2).

Применение системы удалённого мониторинга продемонстрировало статистически значимое улучшение ключевого показателя эффективности противоопухолевой лекарственной терапии – медианы 2-летней беспрогрессивной выживаемости.

Таблица 11 – Медианы показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группах сравнения

| Группа | Медиана ^а | | | |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|
| | Оценка | Стандартная ошибка | 95% доверительный интервал | |
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| онлайн (удаленный мониторинг) | 49,0 | 0,714 | 47,600 | 50,400 |
| очная (амбулаторные консультации) | 37,0 | 1,631 | 33,803 | 40,197 |
| Все | 43,0 | 1,729 | 39,611 | 46,389 |

Согласно данным исследования (Таблица 10), медиана 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группе онлайн-наблюдения составила 49,0 недель, что на 12 недель превышает аналогичный показатель в группе очного наблюдения (37,0 недель), 95%-ДИ медиан не пересекаются, что подтверждает статистическую значимость различий.

Узкий диапазон доверительного интервала онлайн-группы (47,6-50,4 недели) против более широкого разброса в контрольной группе (33,8-40,2 недели) дополнительно подтверждает эффективность коррекции кожной токсичности с использованием телемедицинского

консультирования. Полученные результаты позволяют рассматривать систему удалённого мониторинга не как вспомогательную опцию, а как стратегический компонент современной онкологической помощи, обеспечивающий достоверное улучшение долгосрочных исходов лечения за счёт своевременного управления нежелательными явлениями и сохранения непрерывности терапии.

Сравнительный анализ динамики 2-летней беспрогрессивной выживаемости, выполненный с помощью метода Каплана-Майера и представленный на Рисунке 2, выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами. На протяжении всего периода наблюдения кривая для онлайн-группы демонстрирует устойчивое и выраженное разделение с кривой группы очного наблюдения. Данная визуальная картина, подтвержденная результатами log-rank теста ($p < 0,001$), отражает также клиническую релевантность применения системы удаленного мониторинга.

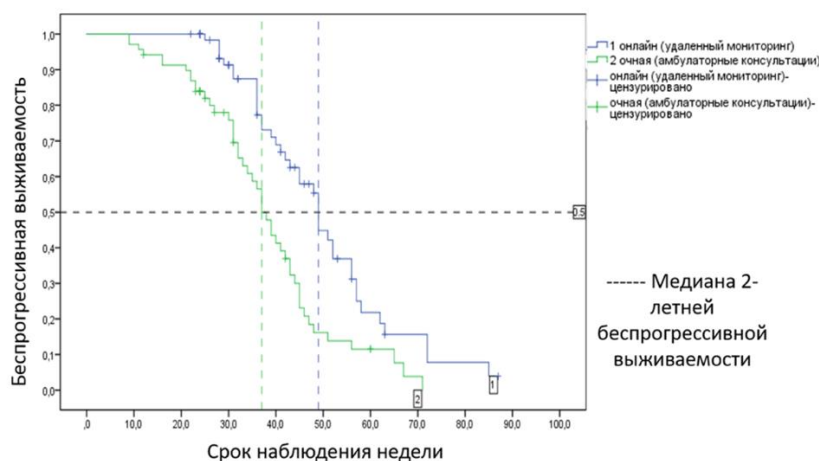


Рисунок 2 – Сравнение 2-летней беспрогрессивной выживаемости между группами 1 (онлайн) и 2 (очная). График Каплана-Майера

Таким образом, внедрение разработанной программы удалённого мониторинга для управления дНЯ у онкологических пациентов достоверно повышает 2-летнюю беспрогрессивную выживаемость на 12 недель. Наблюдаемый эффект характеризуется взаимосвязью функционального статуса пациентов (ECOG) с показателями выживаемости в онкологии (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Механизм эффекта влияния УМ на онкологический исход

Реализованный подход к ведению онкологических пациентов с кожной токсичностью позволил не только повысить доступность и оптимизировать медицинскую помощь, но и создать эффективную систему управления кожной токсичностью в период максимального риска ее развития.

Следовательно, разработанная программа поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа», предназначенная для удаленного мониторинга КТ, с системой еженедельных консультаций в дистанционном формате, доказанно обеспечивает непрерывность ПЛТ путем снижения риска развития тяжелых проявлений КТ, что сохраняет функциональный статус пациентов (ECOG 0-1) и улучшает показатель беспрогрессивной выживаемости.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение разработанной программы поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» позволило оптимизировать подход к ведению онкологических пациентов с кожной токсичностью за счет обеспечения частого и регулярного удаленного мониторинга состояния.

2. Применение разработанной программы удаленного мониторинга обеспечило полный контроль над дНЯ уже к 4-й неделе исследования: СТCAE G1 у 100% пациентов, $p < 0,005$; снижение индекса BSA у 94% пациентов [95% CI 86; 98] против 52% пациентов [95% CI 40; 64] в очной группе, ($\Delta 42$ п.п.); улучшение показателя зуда у 86% пациентов [95% CI 76; 92] против 55% пациентов в очной группе [95% CI 43; 66], ($\Delta 31$ п.п.), что обосновывает ее включение в клинические протоколы ведения онкологических пациентов на таргетной и иммунной терапии.

3. Увеличение частоты врачебного контроля в 2,3 раза при помощи системы удаленного мониторинга предотвратило прогрессирование кожной токсичности до тяжёлых форм (СТCAE ≥ 3), способных привести к ухудшению функционального статуса (ECOG) и вынужденной отмене противоопухолевой лекарственной терапии в первые 4 недели.

4. Система удаленного мониторинга с целевым показателем ≥ 4 консультаций за первые 4 недели терапии обеспечила сохранение непрерывности противоопухолевой лекарственной терапии (100% [95% CI 96; 100]) в период максимального риска развития дНЯ. Установлено статистически значимое ($p < 0,005$) снижение абсолютного риска модификации противоопухолевой лекарственной терапии по сравнению с очным наблюдением (10%). Полученные данные подтверждают стратегическое преимущество телемедицинского подхода в обеспечении непрерывности противоопухолевого лечения.

5. Система удаленного мониторинга статистически значимо улучшила контроль дНЯ, способствуя сохранению функционального статуса ECOG 0 – 1 и непрерывности противоопухолевой лекарственной терапии, что опосредованно увеличило медиану 2-летней беспрогрессивной выживаемости до 49 недель [95% CI 48; 50] против 37 недель [95% CI 34; 40] в очной группе (прирост 12 недель).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрить телемедицинское наблюдение для всех онкологических пациентов, получающих таргетную/иммунную терапию с риском развития дНЯ.

2. Установить протокол обязательного минимума из 4 консультаций ассоциированного дерматолога в течение первых 4 недель терапии (режим: 1 раз в неделю), что повышает возможности профилактики тяжелых форм дНЯ.

3. Для интегральной оценки степени тяжести кожной токсичности у онкологических пациентов целесообразно использовать не только общие критерии СТCAE-NCI v.5.0, но и

детально оценивать индекс BSA (%) и шкалу зуда 5-D, так как совокупность параметров повышает точность клинической оценки тяжести состояния.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Immune-related skin toxicities to checkpoint inhibitors therapy / M.I. Sekacheva, E.V. Orlova, **G.A. Gabrielian**, L.M. Smirnova, A.A. Tulsy // Head and neck. Russian Journal. — 2022. — №10 (2, Suppl. 2). — P. 81–83. DOI 10.25792/HN.2022.10.2. S2.81-83.
2. **Габриелян Г.А.** Персонализированный удаленный мониторинг пациентов с кожной токсичностью / М.И. Секачева, Е.В. Орлова, **Г.А. Габриелян**, А.Ю. Нестерова, Л.М. Смирнова // Материалы X Международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям головы и шеи: сборник тезисов. Российский журнал Голова и шея. – Москва. – 2022. – С. 35-36.
3. **Gabrielian G.A.** Preliminary study results using personalized remote monitoring in patients with skin toxicity / **G.A. Gabrielian**, M.I. Sekacheva, E.V. Orlova // VI Сеченовский международный биомедицинский саммит: Технологический суверенитет (SIBS-2022): сборник тезисов. Издательство Сеченовского Университета. – Москва. – 2022. – С. 61.
4. **Габриелян Г.А.** Возможности коррекции кожной токсичности в онкологии с использованием удаленного мониторинга / **Г.А. Габриелян**, Л.О. Орлова // IX Международный Молодежный Медицинский Конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2022»: сборник тезисов конференции. – Санкт-Петербург. – 2022. – С.165.
5. Возможности использования системы удаленного мониторинга для коррекции кожной токсичности у пациентов онкологического профиля / **Г.А. Габриелян**, М.И. Секачева, Е.В. Орлова, Н.В. Торчинский // **Медицинский алфавит**. — 2024. — №25. — С. 38–42. – DOI 10.33667/2078-5631-2024-25-38-42.
6. Контроль нежелательных явлений – путь к достижению оптимальных результатов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи: клинический случай / В.Д. Саникович, М.И. Секачева, Е.В. Орлова, **Г.А. Габриелян**, А.М. Борода, Ю.С. Агакина, И.В. Решетов // *Consilium Medicum*. — 2024. — №26(6). — С. 386–395. – DOI 10.26442/20751753.2024.6.202912.
7. Дистанционное наблюдение онкологических пациентов с кожной токсичностью: непосредственные и отдаленные результаты исследования по оптимизации подхода к тактике ведения / **Г. А. Габриелян**, А. Ю. Кутина, Е. В. Орлова, М.И. Секачева, Н.И. Брико // **Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия**. — 2025. — № 11. — С. 41-48. – DOI 10.33667/2078-5631-2025-11-41-48.
8. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025621376**, Российская Федерация. База данных пациентов онкологического профиля с поражением кожных покровов и их придатков на фоне системной противоопухолевой терапии» / Секачева М.И., Олисова О.Ю., Брико Н.И., **Габриелян Г.А.**, Орлова Е.В., Кутина А.Ю.; правообладатель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) – 2025620778, заявл. 12 марта 2025 г., **опубл. 26 марта 2025 г.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

диНЯ – дерматологические иммуноопосредованные нежелательные явления

дНЯ – дерматологические нежелательные явления

КТ – кожная токсичность

мКРР – метастатический колоректальный рак

ПЛТ – противоопухолевая лекарственная терапия

УМ – удаленный мониторинг