

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Секачева Марина Игоревна

кандидат медицинских наук

Орлова Екатерина Вадимовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Таргетные и иммунные препараты: клиническая роль в лечении рака.....	18
1.2 Значение поддерживающей терапии при коррекции дерматологических нежелательных явлений у онкологических пациентов.....	21
1.3 Клинические проявления дерматологических нежелательных явлений.....	24
1.4 Частота развития дерматологических нежелательных явлений.....	33
1.5 Влияние дерматологических нежелательных явлений на эффективность противоопухолевой терапии и выживаемость онкологических пациентов.....	35
1.6 Медицинская помощь в условиях пандемии COVID-19.....	37
1.7 Телемедицина. Удаленный мониторинг пациентов.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	49
2.1 Дизайн исследования.....	49
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	52
2.3 Методы исследования.....	53
2.3.1 Разработка программы поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» на базе приложения «Мое Здоровье».....	53
2.3.2 Методология оказания поддерживающей дерматологической помощи в группах сравнения.....	56
2.3.3 Оценка тяжести проявлений дерматологических нежелательных явлений и общего состояния.....	58
2.3.4 Оценка отдаленных результатов лечения онкологических пациентов на основании анализа показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости.....	62
2.4 Методы статистического анализа.....	62
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	67
3.1 Характеристика онкологических пациентов, включенных в исследование.....	67
3.2 Принципы работы и функциональные возможности программы поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» в мобильном приложении «Мое Здоровье».....	72

3.3 Сравнение показателей тяжести дерматологических нежелательных явлений и их динамики между группами в контрольных точках.	78
3.3.1 Количественные показатели тяжести дерматологических нежелательных явлений.....	78
3.3.2 Категориальные показатели тяжести дерматологических нежелательных явлений.....	83
3.3.3 Динамика количественных показателей тяжести дерматологических нежелательных явлений	86
3.3.4 Сравнение количественных показателей тяжести дерматологических нежелательных явлений внутри групп.....	92
3.3.5 Динамика степени тяжести дерматологических нежелательных явлений по шкале CTCAE-NCI v.5.0 в группах сравнения.....	98
3.4 Влияние количества оказанных консультаций на относительное изменение индекса BSA в группах сравнения	101
3.5 Сравнительная эффективность способов мониторинга в обеспечении непрерывности противоопухолевой терапии.....	108
3.6 Оценка отдаленных результатов противоопухолевой терапии на основании анализа показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости с учетом варианта мониторинга в группах сравнения	111
3.6.1 Сравнительный анализ 2-летней беспрогрессивной выживаемости онкологических пациентов в зависимости от способа мониторинга.....	111
3.6.2 Анализ показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости онкологических пациентов в группах сравнения в зависимости от препарата таргетной терапии	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Общие терминологические критерии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Версия 5.0	153
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Шкала зуда 5-D	154
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Апостериорные попарные сравнения	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Кожная токсичность (КТ), или дерматологические нежелательные явления (дНЯ) – группа токсических нежелательных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии (ПЛТ), при которых могут поражаться непосредственно кожа и ее придатки [40].

В реальной клинической практике существует терминологическая дилемма. Выбор термина «кожная токсичность» для названия диссертационной работы является осознанным и отражает ключевые аспекты исследования и его контекст:

- Ориентация на онкологическую практику и признанную терминологию: термин «кожная токсичность» глубоко укоренен в лексиконе и повседневной практике врачей-онкологов – специалистов, назначающих противоопухолевую терапию и первыми сталкивающимися с ее дерматологическими осложнениями. Использование КТ в названии обеспечивает непосредственную узнаваемость и релевантность предмета исследования для этой ключевой группы, чье понимание природы осложнений и сотрудничество критически важны для успеха внедрения системы мониторинга.

- Точное определение предмета оптимизации: название четко обозначает основную цель работы – оптимизацию подхода к оказанию поддерживающей терапии онкологическим пациентам со специфическими токсическими реакциями кожи, индуцированными противоопухолевым лечением при помощи системы удаленного мониторинга [2]. Термин «КТ» фокусирует внимание именно на этиологии (терапия-индуцированное поражение), что является центральным предметом нашего исследования.

Применение термина «дерматологические нежелательные явления» в работе является методологически обоснованным и отражает междисциплинарный характер исследования, служа следующим целям:

- Язык дерматологии и универсальность описания: термин «дНЯ» является основным рабочим понятием в дерматологии, так как именно дерматологи играют ключевую роль в оказании поддерживающей терапии, диагностике и лечении кожных поражений. Использование «дНЯ» обеспечивает точное, стандартизированное и клинически полное описание всего спектра кожных, волосяных и ногтевых изменений, наблюдаемых у онкологических пациентов. Это соответствует профессиональному языку дерматологов и облегчает их вовлечение в процесс мониторинга и лечения.

- Международная стандартизация: термин «dermatological adverse events» широко используется в международных клинических рекомендациях и системах безопасности, что облегчает интерпретацию данных и интеграцию подходов.

Таким образом, использование обоих терминов «кожная токсичность» и «дерматологические нежелательные явления» в тексте диссертации – это не противоречие, а продуманная стратегия, отражающая комплексный характер исследования и его аудиторию:

Термин «кожная токсичность» обращен к онкологам, четко определяет предмет оптимизации (терапия-индуцированные поражения) и конечную цель – улучшение ведения онкологических пациентов с проявлениями КТ через внедрение системы удаленного мониторинга для оказания своевременной поддерживающей терапии с привлечением дерматологов.

Термин «дНЯ» обращен к практике оказания помощи и вовлекает дерматологов, используя их профессиональный язык для полного описания клинической картины. Это обеспечивает эффективность самого инструмента – удаленного мониторинга – как основы для своевременного привлечения специалистов.

Таким образом, терминологическое разграничение гармонизирует подход и отражает междисциплинарный характер проблемы:

- Предмет оптимизации (КТ) определяется в контексте онкологии.

- Инструмент оптимизации (удаленный мониторинг дНЯ) реализуется на языке, понятном и онкологам, и дерматологам, и способствует их эффективному взаимодействию.

За последние годы значительный рост числа онкологических заболеваний во всем мире способствовал разработке инновационных, пациент-ориентированных методов терапии, что способствовало успешному и результативному лечению рака различной локализации. Новые виды лекарственной терапии нацелены на определенные мишени и специфические молекулы в опухолевых клетках. В современной онкологии принципиально новым направлением стало применение таргетной и иммунотерапии, нацеленных на блокировку рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), тирозинкиназ, мультикиназных ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов контрольных точек (ИКТ), таких как CTLA-4 и PD-1/PD-L1 [38].

Учитывая высокую эффективность таргетной и иммунотерапии, число пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих данные виды терапии, неуклонно растет, так как механизм их действия позволяет перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание [28]. Несмотря на высокую эффективность, для таргетных препаратов характерна высокая частота развития класс-специфических побочных эффектов в виде дНЯ, которая достигает 90%, а для иммунных препаратов – дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений (диНЯ), развивающихся в 60% случаев [2]. Наиболее высокая частота встречаемости дНЯ отмечается на фоне применения ингибиторов EGFR, что является их классовым эффектом, связанным с ингибированием физиологических сигналов EGFR в коже [40]. Таким образом, ключевое значение приобретает оптимизация подхода к оказанию поддерживающей терапии, включающая непрерывный контроль на фоне длительного лечения и своевременную коррекцию.

В зависимости от клинических проявлений выделяют следующие класс-специфические реакции со стороны кожи: акнеподобные высыпания (папулопустулезная экзантема), ксероз кожи и кожный зуд, паронихии и пиогенная

гранулема, из которых акнеподобные высыпания являются самыми ранними и частым проявлением на фоне терапии ингибиторами EGFR. Важно отметить, что доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности дНЯ и противоопухолевым эффектом, что служит своеобразным маркером эффективности проводимого лечения и влияет на выживаемость пациентов [58, 134].

Со стороны иммунных препаратов кожные проявления являются самыми распространёнными (частота колеблется от 30% до 60%), проявляются первыми и имеют широкий спектр. Наиболее часто встречаются макулопапулезные высыпания (примерно 49-68%), зуд (13-20%), ксероз и экзематозные высыпания, однако, возможно развитие таких реакций как псориазиформные, лихеноидные, витилиго, реже буллезные[16]. Проявления дНЯ часто являются дозозависимыми и проявляются или усиливаются при повторных курсах терапии в течение 3–6 месяцев после начала терапии ИКТ [104].

Важно отметить, что к составляющим эффективного противоопухолевого лечения относятся клиническая эффективность (общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и контроль над болезнью), безопасность (управляемый контроль токсичности), а также качество жизни пациента.

Как нам известно, высокоэффективные препараты таргетной и иммунной терапии способствуют увеличению выживаемости пациентов, именно поэтому прерывание данной терапии ввиду нежелательных явлений со стороны кожных покровов влияет на прогноз в отношении эффективности и выживаемости пациентов. Локализация высыпаний на эстетически значимых участках кожи влияет на внешний вид и коммуникации в обществе, пациенты испытывают значительный физический и эмоциональный дискомфорт, что существенно снижает качество жизни пациентов, приверженность терапии, а также нередко ведет к снижению дозы и даже отказу от использования препарата [58, 105].

Касательно безопасности, несмотря на то что дНЯ могут выступать благоприятным прогностическим фактором в отношении эффективности противоопухолевой лекарственной терапии с одной стороны, с другой – являются

одной из наиболее частых причин редукции дозы или отмены противоопухолевого лечения. В настоящее время отсутствуют единые международные рекомендации, основывающиеся на рандомизированных сравнительных клинических исследованиях. 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 токсичности прописаны в инструкции к препарату, что ставит под угрозу эффективность ПЛТ [2, 66]

Таким образом, быстрое начало поддерживающей терапии и регулярный контроль за симптомами дНЯ могут уменьшить ее тяжесть и продолжительность. Именно междисциплинарный персонализированный подход с привлечением ассоциированного дерматолога для оказания поддерживающей терапии пациентам онкологического профиля должен быть неотъемлемой частью эффективной терапии онкологических заболеваний.

Наиболее востребованным инструментом, позволяющим своевременно оказать качественную медицинскую помощь, является применение информационных и коммуникационных технологий с целью наблюдения за состоянием здоровья [21]. Удаленный мониторинг (УМ), или телемониторинг, на сегодняшний день получает все большее распространение и имеет значительные перспективы, так как позволяет повысить доступность, качество и безопасность медицинской помощи и является развивающимся направлением цифрового здравоохранения. В РФ увеличивается число медицинских учреждений, предлагающих услуги дистанционных консультаций, что ни в коем случае не исключает необходимости проведения личных приемов, однако улучшает показатели контроля над хроническими заболеваниями пациентов.

Внедрение системы удаленного мониторинга дНЯ в клиническую практику позволит оперативно корректировать кожные проявления, обеспечивая непрерывность и максимальную эффективность противоопухолевой лекарственной терапии. Этот подход позволит предотвратить ухудшение

функционального статуса пациентов (ECOG), тем самым внося ключевой вклад в улучшение долгосрочных онкологических исходов [2].

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. 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 [130]. В данной работе установлено: контроль побочных эффектов служит критическим фактором сохранения непрерывности химиотерапии. Отечественный опыт лечения проявлений кожной токсичности на фоне таргетной терапии также демонстрирует высокую эффективность поддерживающей терапии в управлении КТ и сохранении непрерывности противоопухолевого лечения [36].

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 [17, 158]. Однако, вопросы эффективности и безопасности дистанционной медицинской помощи остаются недостаточно изученными, в связи с чем необходимо проведение сравнительных исследований с анализом отдаленных результатов [34, 161].

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 предотвратило развитие тяжелых осложнений (≥ 3 степени тяжести по СТСАЕ) и ухудшение функционального статуса (ECOG). Подобная тактика обеспечивает терапевтическую непрерывность противоопухолевой 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, позволяя оказывать дерматологическую поддержку своевременно, что обеспечивает не только клиническое преимущество, но и оптимизацию ресурсов здравоохранения.

Методология и методы исследования

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.

Сравниваемые 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 со схемой противоопухолевого лечения (месяцы 1-6).

В настоящей работе использовались клинические (опросники, индексы) и аналитические методы исследования с использованием методик статистического анализа, адекватных поставленным задачам.

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 клинико-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 провел разработку и клиническую апробацию 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.

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.

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 репрезентативной выборкой, применением современных методов исследования, соответствующих разработанному дизайну исследования и поставленным задачам.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. VIII Российская конференция «Поддерживающая терапия в онкологии» (Москва, 19-20 мая 2022 г.).

2. Научно-практическая конференция «Интегративная дерматовенерология и косметология. Новые стандарты взаимодействия» (Москва, 16-17 декабря 2022 г.).
3. Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Рахмановским чтениям 40 лет» (Москва, 12 мая 2023 г.).
4. 1st Congress of International Society for Clinical physiology & pathology (ISCPP2023) (On-line, 13 – 14 октября, 2023 г.).
5. Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов с международным участием XVII Санкт-Петербургские дерматологические чтения (Санкт-Петербург, 26 – 27 октября 2023 г.).
6. Постерный доклад на конгрессе European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) (Амстердам, 25 – 28 сентября 2024 г.).
7. 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 2025г.

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 и условных обозначений, списка литературы и четырех приложений. Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста, включает 36 таблиц и 42 рисунка. Список литературы содержит 165 источника, из которых 63 — отечественные и 102 — зарубежные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Таргетные и иммунные препараты: клиническая роль в лечении рака

Злокачественные новообразования (ЗНО) – одна из самых значимых медицинских и общественных проблем, как в России, так и в большинстве стран мира. По данным Международного агентства по изучению рака (International agency for research in cancer, IARC) Всемирной организации здравоохранения, отмечается стабильный рост заболеваемости ЗНО и смертности от них. За последние 5 лет заболеваемость раком в нашей стране выросла на 12,4% [38, 55, 97]. Рост заболеваемости обусловлен комплексной динамикой: демографическим старением, факторами среды, совершенствованием скрининга и тенденцией к «омоложению» патологии, что опровергает её прежнюю связь исключительно с пожилым возрастом.

Тенденция увеличения заболеваемости, инвалидности и смертности вследствие злокачественных новообразований имеют медицинское и социально-экономическое значение [44]. В 2023 году "грубый" показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения России составил 461,1, что на 8,3% выше уровня в 2022 г., однако, более низкий показатель 2020 года вероятнее всего связан со сложной эпидемиологической обстановкой COVID-19 и меньшим количеством обращаемости пациентов, что также повлияло на показатели выявляемости. Контингент пациентов с первично-множественными опухолями на конец 2023 г. составил 288 345, что соответствует 6,9% от общего числа пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением (2022 г. – 258 349 и 6,4%, соответственно) [19, 20].

Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости в 2023 году являются: кожа (кроме меланомы) (13,6%), молочная железа (12,3%), трахея, бронхи, легкое (8,7%), предстательная железа (8,7%), ободочная кишка (7,1%), желудок (5,0%), прямая кишка, ректосигмоидное

соединение, анус (4,9%), лимфатическая и кроветворная ткани (4,5%), тело матки (4,3%), почка (3,9%).

Распределение впервые выявленных злокачественных новообразований по стадиям: I стадия - 36,3%, II - 24,3%, III - 16,4%, IV - 18,9% (IV стадия в 2013 году - 21,1%) [19].

Смертность от онкологических заболеваний является одной из ведущих причин в мире и в РФ [165]. В структуре смертности населения РФ ЗНО входят в тройку лидеров, занимая второе место (16,1%; 2022 г. – 14,6%), после болезней системы кровообращения (46,2%; 2022 г. – 43,8%) [19]

Учитывая вышесказанное, приоритетной задачей медицины является снижение смертности населения РФ от злокачественных новообразований и повышение качества жизни онкологических пациентов [38].

Современные методы терапии в настоящий момент являются приоритетными задачами медицины, что объясняет динамичное развитие онкологии и появление новых противоопухолевых препаратов.

За последние два десятилетия, а в особенности в последние годы, достижения современных биомедицинских исследований, а также внедрение современной высокоэффективной лекарственной терапии злокачественных новообразований, основанной на персонализированном подходе, достигло значительных успехов [20]. Это произошло, в первую очередь, за счет внедрения в онкологическую практику таргетных и иммунных препаратов. Появление новых высокоэффективных препаратов радикально изменило возможности противоопухолевого лечения, позволило контролировать многие онкологические заболевания, которые ранее трудно поддавались лечению[58].

Так, таргетная терапия, она же молекулярно-направленная терапия – это высокоэффективные препараты, которые радикально изменили возможности противоопухолевого лечения, позволили контролировать многие онкологические заболевания, которые ранее трудно поддавались лечению. За последние годы спектр таких препаратов неуклонно растет, увеличиваются возможности противоопухолевой лекарственной терапии. К одним из основных групп таргетных

противоопухолевых препаратов относятся ингибиторы EGFR, мультикиназные ингибиторы (МКИ). Препараты данных групп одобрены для лечения ряда солидных опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы и рак щитовидной железы. Ингибиторы EGFR, МКИ могут использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными методами лечения опухолей: химиотерапией и радиотерапией. Также данные препараты используются как с профилактическими целями для предупреждения развития рецидивов, так и в ходе лечения пациентов с распространенными, метастатическими формами болезни.

Помимо использования таргетных препаратов, одним из наиболее современных направлений в лечении онкологических заболеваний является иммунотерапия[13]. Данный метод получил «второе дыхание» в 2018 году – после того, как Нобелевской премии [144] в области медицины были удостоены иммунологи Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзё за вклад в лечение широкого спектра раковых заболеваний, таких как метастатическая меланома с помощью ипилимумаба и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с помощью ниволумаба [131, 145, 147].

Новый класс высокоэффективных лекарственных средств, механизм действия которых принципиально отличается от всех других противоопухолевых препаратов, а именно – препараты ингибируют контрольные точки рецептора программированной смерти и лиганда рецептора программированной смерти PD-1/PD-L1, а также Т-лимфоцитассоциированного белка 4 (CTLA-4)[11].

В настоящее время основными современными препаратами с механизмом ИКТ иммунного ответа являются анти-PD-1-препараты (ниволумаб и пембролизумаб), анти-PDL1-препараты (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) и анти-CTLA-4-препараты (ипилимумаб и тремелимумаб) [13, 75, 77, 89, 95]. Данная группа современных иммуноонкологических препаратов повышает активность Т-клеточного звена иммунитета, что улучшает способность иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки. На сегодняшний день препараты данного класса используются в терапии меланомы, немелкоклеточного рака

легкого, почечноклеточного рака, тройного негативного рака молочной железы и других злокачественных новообразований[11]. Было установлено, что комбинация различных иммунотерапевтических средств, таких как ингибиторы PD-1 и CTLA-4, может усиливать противоопухолевый ответ [96, 126, 143]. ИКТ также улучшили общую выживаемость (ОВ) пациентов, страдающих различными подтипами рака, включая почечно-клеточную карциному (ПКК) [71], гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [126] и уротелиальный рак (УР) [13, 100]. Иммуноterapia различных видов рака в настоящее время становится самостоятельным видом терапии [103]. В отличие от стандартных тактик лечения применение иммунотерапии, ее комбинаций с другими (иммунными или стандартными) методами является ведущим направлением и лучшим вариантом, что позволяет увеличить эффективность терапии онкологических больных.

Таким образом, за последние десятилетия рак перестал быть однозначно фатальным заболеванием. На сегодняшний день достижения в области лекарственной терапии рака убедительно демонстрируют возможность успешного лечения пациентов, тем самым, увеличивая продолжительность их жизни. Онкологические заболевания становятся хроническими, протекают годами и требуют длительной, порой и пожизненной терапии.

1.2 Значение поддерживающей терапии при коррекции дерматологических нежелательных явлений у онкологических пациентов

Первоначально считалось, что «целевые» лекарственные средства обладают уникальными механизмами воздействия на раковые клетки и вызывают меньше побочных эффектов, чем традиционная цитотоксическая химиотерапия. Однако клиницисты и исследователи наблюдают возникновение ряда специфических побочных эффектов, некоторые из которых имеют высокую частоту встречаемости. Эти нежелательные явления значительно ухудшают общее состояние пациентов и увеличивают финансовые затраты на лечение[58].

Воздействие ингибиторов контрольных точек на иммунные процессы в организме не является специфичным, что приводит к снижению физиологической толерантности организма к собственным клеткам и аутоиммунному поражению нормальных тканей различных органов и систем, включая кожные покровы – развитие дНЯ, требующих внимания врача с целью правильной и своевременной коррекции [11, 13, 41].

По сравнению с иммунными препаратами, таргетные имеют принципиально другой механизм действия, а именно – оказывают не общий цитотоксический эффект на организм, а способны целенаправленно воздействовать на опухолевые клетки путём блокирования конкретных молекулярных мишеней, ответственных за пролиферацию, прогрессию и метастазирование злокачественной опухоли[59]. Но несмотря на это, у 50–100 % пациентов, получающих терапию таргетными препаратами, в частности ингибиторами EGFR, развиваются нежелательные явления со стороны кожи и ее придатков [82, 128].

Учитывая высокую эффективность таргетной и иммунотерапии, ожидается, что число пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих данные виды терапии, будет неуклонно расти, а изучение побочных эффектов данных препаратов и назначение адекватной поддерживающей терапии при их развитии приобретают особую значимость и требуют активного междисциплинарного взаимодействия [2, 11].

Успех каждого метода терапии в значительной степени зависит от знаний специалистов и пациентов в области профилактики, ранней диагностики и своевременной коррекции специфических нежелательных явлений.

Будучи, с одной стороны, благоприятным прогностическим фактором в отношении эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, нежелательные явления со стороны кожи служат одной из наиболее частых причин редукции дозы основного противоопухолевого препарата, а зачастую и полной отмены лечения [2, 101]. Следовательно, необходимо осуществлять регулярное динамическое наблюдение за онкологическими пациентами в рамках поддерживающей терапии дНЯ с целью минимизации случаев редукции дозы или

отмены основной противоопухолевой терапии, что осуществимо в рамках междисциплинарной коммуникации [16].

С каждым годом в Российской Федерации проблема поддерживающей терапии приобретает выраженную социальную значимость у данной категории пациентов. Появление новых препаратов и расширение показаний уже используемых означает, что в ближайшие годы существенно увеличится количество пациентов, получающих данные виды терапии [59]. А значит, и вопрос коррекции дНЯ на фоне лекарственной противоопухолевой терапии встанет остро, что повышает интерес к междисциплинарной онкодерматологической проблеме.

Тесное междисциплинарное сотрудничество врачей-онкологов и дерматовенерологов является ключом к успешному ведению пациентов, получающих терапию таргетными и иммунными препаратами [38, 78, 128].

К сожалению, в реальной клинической практике врачи многих специальностей сталкиваются с проблемой «зависимости» от онкологического диагноза и, как следствие, пациент не получает своевременной поддерживающей терапии [59], которая в значительной части случаев приводит к достаточно быстрому улучшению состояния кожи. По данным исследований лишь 8 % врачей направляли своих пациентов на консультацию к дерматологам [38, 105].

Таким образом, неотъемлемым условием успешной противоопухолевой лекарственной терапии таргетными и иммунными препаратами является обязательная поддерживающая терапия дНЯ у всех пациентов. Своевременная коррекция дНЯ существенно снижает вероятность развития тяжелых (≥ 3 степени по СТСАЕ) форм дНЯ, предотвращая ухудшение функционального статуса (ECOG) и необходимость модификации (редукция дозы/отмена) противоопухолевого лечения, что непосредственно детерминирует улучшение отдалённых онкологических исходов, в частности показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости [152].

1.3 Клинические проявления дерматологических нежелательных явлений

С таргетными препаратами связан целый ряд дерматологических нежелательных явлений, спектр которых достаточно широк.

Основными мишенями служат чаще всего рецепторы (экстрацеллюлярная для моноклональных антител, интрацеллюлярная часть, представленная тирозинкиназой для многочисленных ингибиторов тирозинкиназы), белки-передатчики сигнала в сигнальном пути (BRAF и MEK в сигнальном пути MAPK-RAF-ERK), ферменты (циклинзависимые киназы или PARP) [53].

Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы EGFR, это классовый эффект всех ингибиторов EGFR, связанный с ингибированием физиологических сигналов в коже. Рецептор EGFR экспрессирован на здоровых клетках кожи (кератиноцитах, клетках сальных желез, волосяных фолликулов). Ингибиторы EGFR вызывают дерматологические реакции, которые являются их неотъемлемым класс-специфичным нежелательным явлением [16, 35]. Подавление активности различных факторов роста в коже (GF- β 1, EGF, PDGF) приводит к ингибированию роста и дифференцировки кератиноцитов и фибробластов. Это ведет к снижению продукции коллагена, фибронектина и других компонентов межклеточного матрикса, нарушает процессы дифференцировки, пролиферации клеток и репарации кожи [39, 40, 79, 113, 120].

Таким образом, блокада передачи сигналов от EGFR приводит к широкому спектру физиологических и морфологических изменений в структурах кожи и ее придатков, что обуславливает полиморфизм клинических проявлений патологических изменений кожи и ее придатков на фоне терапии[90].

В зависимости от клинических проявлений выделяют следующие класс-специфические дНЯ ингибиторов EGFR: поражение сально-волосяного фолликула, изменение кожного барьера, поражение придатков кожи. По времени развития выделяют ранние, промежуточные и поздние дНЯ [12, 38, 107].

Наиболее частыми дерматологическими реакциями, связанными с ингибированием EGFR, являются: со стороны кожи: – акнеподобная сыпь (папуло-пустулезная); – сухость кожи; – кожный зуд; со стороны ногтей: – паронихии; со стороны волос: – трихомегалия; – гипертрихоз.

Первым симптомом, появляющимся в первые 2-3 недели от начала терапии, является акнеподобная, или папуло-пустулезная, сыпь – наиболее частое дерматологическое нежелательное явление на фоне терапии ингибиторами EGFR, примерно в 10–16,2 % случаев достигает тяжелой степени, что в части случаев приводит к отмене терапии [10, 40]. Акнеподобные высыпания возникают в первые недели после начала терапии (пик высыпаний приходится на 4-ую неделю терапии). Наиболее часто акнеподобные элементы локализуются в зонах, богатых сальными железами, что соответствует локализации вульгарных акне: волосистая часть головы, лицо (в области лба, носа, подбородка), задняя поверхность шеи, грудь, спина (чаще в верхней трети). По мере нарастания степени тяжести ДНЯ, высыпания могут распространяться на туловище и конечности. Через 4 недели от начала терапии высыпания могут спонтанно уменьшиться даже на фоне продолжения лечения ингибиторами EGFR [38, 40, 108, 115].

Клиническое течение акнеподобной сыпи характеризуется волнообразной динамикой. Т.Т. Lynch и соавт. выделяют 4 фазы развития акнеподобной сыпи:

- 1-я фаза (1-я неделя) – появление дизестезии, сопровождающейся эритемой и отеком;
- 2-я фаза (1–3-я недели) – формирование эритематозных папул и пустул;
- 3-я фаза (3–4-я недели) – формирование корочек в области пустулезных элементов;
- 4-я фаза (в 1-й месяц и позднее) – персистирующая эритема, телеангиэктазии, ксероз кожи.

Исследование Е.А. Шатохиной и соавт. показало, что при лечении панитумумабом высыпания манифестируют на 2–3-й день после инфузии препарата, далее вплоть до 7–8-го дня отмечается нарастание кожной симптоматики. Начиная с 8–9-го дня, активность процесса постепенно снижается.

Повторное введение панитумумаба сопровождается появлением новых элементов акнеподобной сыпи с аналогичным клиническим течением и постепенным нарастанием степени тяжести [38, 60].

Экспертами National Cancer Institute предложены критерии нежелательных явлений NCI — CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), которые, по сути, представляют собой классификацию дНЯ по степени тяжести. В соответствии с критериями NCI -CTCAE v5.0 (version 5) акнеподобная сыпь достигает I–II степени тяжести у 80 % пациентов (Таблица 1.1) [16, 118].

Таблица 1.1 – Степени выраженности акнеподобной сыпи NCI-CTCAE V.5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и /или пустулы, поражение тела <10%; сопровождается / не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и / или пустулы; поражение тела 10-30%; сопровождается / не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и /или пустулы; поражение тела >30%; сопровождается / не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и / или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

Исследования Р. Wheatley-Price и соавт и F. Vigot и соавт. показали более высокий риск развития акнеподобной сыпи III степени и выше у пациентов старше 70 лет при лечении немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом. В то же время, по данным А. Jatoi и соавт., при назначении цетуксимаба пациентам с метастатическим колоректальным раком сыпь III степени и выше отмечалась у лиц мужского пола моложе 70 лет [74, 92].

После 2-4 месяцев терапии интенсивность акнеподобных высыпаний обычно уменьшается, и ведущими симптомами становятся ксероз и связанный с ним кожный зуд, паронихии[38].

Ксероз – сухость кожи, сопровождающаяся шелушением, – появляется в течение 1-го месяца лечения ингибиторами EGFR у 20–50 % пациентов, а через 6 месяцев лечения развивается у 100 % больных[16]. Вследствие ксероза у более одной трети пациентов отмечаются трещины кожи. Наиболее частая локализация – дистальные фаланги пальцев рук и ног, область межфаланговых суставов пальцев рук, ладони и подошвы. Как правило, трещины имеют умеренную степень тяжести, однако зачастую сопровождаются болезненностью и присоединением вторичной инфекции, что требует проведения активного восстановительного лечения [28].

Также необходимо отметить проявление дНЯ в виде зуда, который развивается на условно чистой коже либо сопровождает высыпания.

Систематический обзор и метаанализ, проведенные С. J. Ensslin и соавт., показали, что наиболее часто (в 22,7 % случаев) зуд тяжелой степени был связан с назначением ингибиторов EGFR – gefitinib, cetuximab, panitumumab и erlotinib [14, 38, 129].

Необходимо отметить, что в популяции онкологических пациентов весьма высока распространенность тревожных и депрессивных расстройств, которые снижают порог чувствительности к раздражителям, вызывающим зуд, что усугубляет данный субъективно тяжело переносимый симптом. При этом отмечается двусторонняя связь между зудом и психическим расстройством. Например, не только зуд способствует развитию тревоги, но и сама тревога потенцирует зуд, создавая замкнутый патологический цикл «зуд – тревога» [81, 146].

Зуд приводит к значительному ограничению качества жизни. Нарушения сна, ограниченная способность концентрироваться часто встречаются у пациентов с зудом [16, 129].

За счет ингибирования EGFR таргетными препаратами, частым видом дНЯ являются паронихии - воспаление околоногтевого валика. Механизм их развития

схож с механизмом развития акнеподобной сыпи. Паронихия развивается по краю ногтя (на латеральных и/или проксимальном ногтевых валиках), проявляясь такими симптомами как боль, локальное повышение температуры, покраснение и отек. При терапии ингибиторами EGFR паронихии могут развиваться одновременно на нескольких, пальцах, как на руках, так и на ногах, повторяться несколько раз в разное время. Паронихия как осложнение терапии EGFR - асептический воспалительный процесс, но возможно присоединение вторичной инфекции. Гной обычно образуется по краю ногтя и иногда под ногтем [16, 39, 48, 112].

Гипертрихоз и трихомегалия являются класс-специфическими изменениями волос на фоне терапии ингибиторами EGFR. Гипертрихоз представляет собой избыточный рост волос на любом участке тела. Осложнениями данной патологии являются конъюнктивит и кератоконъюнктивит, связанные как с механическим раздражением, так и с формирующейся ксерофтальмией. Возможно усиление роста волос на лице: в области верхней губы, подбородка, щек и носа [38, 148, 163]. При таргетной терапии эти изменения появляются при длительном, более 6 месяцев, лечении.

Еще одним классом таргетной терапии являются ингибиторы тирозинкиназ. Мультикиназные ингибиторы, мишенью которых являются сразу несколько рецепторов: VEGFR (рецептор вазоэндотелиального фактора роста), PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), bFGFR (рецептор фактора роста фибробластов), киназы RET и Flt-3 и других, участвующих в ангиогенезе опухоли, наиболее часто вызывают тяжелые формы дНЯ в виде ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС, hand-foot syndrome, HFS, hand-foot skin reaction, HFSR) [99, 132]. Мишени мультикиназных ингибиторов не обладают специфичностью и определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции, таким образом возникает токсический эффект терапии, который определяется механизмом действия, метаболизмом лекарственного средства, дозой и длительностью его применения [16, 58, 62].

Существуют несколько гипотез развития ЛПС, которые основаны на том, что для кожи ладоней и стоп характерны температурные перепады, данные зоны имеют особое строение сосудистой сети, наличие быстро делящихся клеток эпидермиса и эккринных желез. Возможно попадание цитостатического препарата в пот, при этом происходит распределение цитостатика по поверхности кожи, и цитостатик проникает в роговой слой как внешний химический фактор. Ладони и подошвы имеют высокую плотность потовых желез, а их роговой слой примерно в 10 раз толще, чем остальная часть тела, поэтому роговой слой становится долгосрочным резервуаром для цитостатического препарат. Предполагается, что в ладонях и подошвах и областях постоянного трения может достигаться более высоких концентраций химиотерапевтических агентов в результате богатой капиллярной сети в утолщенном папиллярном слое [149].

Симптомы возникают в первый месяц лечения, появляются жалобы на парестезии, онемение, зуд, боль; клинически наблюдаются ограниченные, эритематозные, отечные очаги, при прогрессировании развиваются буллезные элементы, формируются глубокие болезненные трещины.

Данные симптомы негативно влияют на физическое самочувствие, психологическое состояние и социальную адаптацию [61, 135]. Согласно классификации NCI-CTCAE v.5.0 выделяются три степени тяжести ЛПС (Таблица 1.2)[16, 62, 118]. Курсовая терапия препаратами группы мультикиназных ингибиторов высокоэффективна, является необходимой и жизненно важной, но, к сожалению, развитие токсической реакции в виде ладонно-подошвенного синдрома не всегда дает возможность провести полноценный курс.

Таблица 1.2 – Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома CTCAE-NCI V.5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз.	Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри,	Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри,

Продолжение Таблицы 1.2

Нет боли. Нет нарушения повседневной активности.	кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Контактная болезненность. Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).	кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Болезненность. Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств), физической активности (ходьба).
---	--	--

Важно отметить, что вышеописанные клинические проявления дНЯ, с одной стороны, служат причиной отмены высокоэффективной и жизненно необходимой терапии, но, с другой стороны, являются благоприятным фактором в отношении эффективности ПЛТ.

В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь между степенью выраженности дНЯ и эффективностью терапии ингибиторами EGFR. Так, например, по результатам регистрационных исследований с цетуксимабом, развитие дНЯ коррелирует с увеличением эффективности терапии, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования болезни [38, 74].

Также дНЯ могут служить суррогатным маркером эффективности проводимого противоопухолевого лечения определенных групп таргетных препаратов. Так, метаанализ F. Petrelli и соавт., включивший 24 исследования (3312 пациентов), посвященных анализу применения эрлотиниба и gefитиниба при немелкоклеточном раке легкого, показал, что у пациентов с акнеподобной сыпью отмечались уменьшение прогрессирования основного заболевания и более низкий риск смертельного исхода, чем у пациентов без высыпаний [38, 134].

Имеются наблюдения развития витилигоподобных высыпаний, гало-невусов и регресса невусов на фоне терапии таргетными препаратами с последующим полным регрессом опухоли, что может указывать на благоприятное прогностическое значение данных изменений со стороны кожи [49, 133].

Выявление дНЯ может быть ранним и неинвазивным способом определения эффективности ПЛТ.

На фоне проведения современной иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек также возникают определенные виды диНЯ.

Наиболее часто встречается кожный зуд, макулопапулезные высыпания в виде везикулезной дерматитоподобной экземы или слегка эритематозных зудящих высыпаний. Также описаны высыпания по типу витилиго, особенно у пациентов с меланомой. Реже кожные токсические эффекты могут проявляться в форме лихеноидного, фолликулярного или псориазiformного дерматита и буллезного пемфигоида [29]. У некоторых пациентов, особенно при использовании комбинированной терапии, возможно развитие тяжелых пузырьчатых дерматозов, включая буллезный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла (токсический эпидермолит) данные виды токсичности развиваются относительно редко на фоне терапии блокаторами PD-1/PD-L1 [37, 58, 70].

Одно из частых дерматологических явлений при терапии блокаторами PD-1/PD-L1 – это кожный зуд, по данным различных исследований, встречающийся у около 21 % пациентов. Кожный зуд может возникать как на визуально здоровой коже, так и быть ассоциирован с развитием макулопапулезной сыпи. Макулопапулезные высыпания – это наиболее часто встречающийся вид высыпаний при терапии блокаторами PD-1/PD-L1, возникающий в течение первых недель после инициации противоопухолевого лечения [18, 76].

По данным различных исследований, частота развития витилиго при терапии блокаторами PD-1/PD-L1 варьирует от 8 до 25 %[11]. Витилигоподобная депигментация наиболее часто развивается при лечении меланомы и крайне редко – при лечении других онкологических заболеваний. Важно отметить, что развитие витилиго является благоприятным прогностическим фактором при иммунотерапии меланомы [109]. При терапии блокаторами PD-1/PD-L1 также возможны лихеноидные высыпания, везикулобуллезные высыпания, которым предшествуют, как правило, зуд и макулопапулезные высыпания [11].

Также, необходимо отметить, что терапия блокаторами PD-1/PD-L1 повышает риск возникновения псориазiformных высыпаний, индуцирует манифестацию псориаза у предрасположенных лиц и может вызывать ухудшение состояния у пациентов с псориазом. Высыпания, характерные для бляшечного псориаза, являются самым частым вариантом псориазiformных высыпаний при терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 [11, 102].

В исследованиях и клинической практике выраженность диНЯ определяется с использованием общих СТСАЕ-NCI (Таблица 1.3) [41, 118].

Таблица 1.3 – Степени тяжести дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений (СТСАЕ-NCI v.5.0)

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Сыпь	Элементы сыпи покрывают <10% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью	Элементы сыпи покрывают 10-30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение работоспособности	Элементы сыпи покрывают > 30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение самообслуживания, показаны пероральные антибиотики при локальных суперинфекциях	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, сопровождаются распространённой суперинфекцией, при которой показаны внутривенные антибиотики, жизнеугрожающие последствия

Важно отметить, что диНЯ часто являются дозозависимыми и проявляются или усиливаются при повторных курсах терапии в течение 3–6 месяцев после

начала терапии ИКТ. В отдельных случаях наблюдалось развитие дНЯ через год после применения ингибиторов PD-1. Вместе с тем, возникновение дНЯ часто коррелирует с регрессией опухоли, что может представлять собой положительный прогностический фактор для безрецидивной и общей выживаемости [160]. Данные проявления могут быть разделены по времени их возникновения на острые (возникают в процессе лечения ингибиторами контрольных точек и сохраняются менее 12 недель), хронические (возникают на фоне лечения и сохраняются в течение ≥ 12 недель) и отсроченные (возникают от 12 месяцев после прекращения иммунотерапии).

Таким образом, разнообразие клинических проявлений дНЯ диктует необходимость их своевременной диагностики и регулярного мониторинга у онкологических пациентов. Обязательными компонентами эффективного подхода являются обязательное привлечение дерматолога и разработка новых подходов к оказанию поддерживающей терапии.

1.4 Частота развития дерматологических нежелательных явлений

Наиболее высокая частота кожных реакций наблюдается при лечении ингибиторами EGFR, используемыми для лечения колоректального рака (КРР) (цетуксимаб и панитумумаб), рака легких (гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб), поджелудочной железы (эрлотиниб), молочной железы (лапатиниб), опухолей головы и шеи (цетуксимаб). А также при лечении мультикиназными ингибиторами, используемыми для терапии метастатического колоректального рака (МКРР), метастатических гастроинтестинальных стромальными опухолей (ГИСО), почечно-клеточного рака, печеночно-клеточного рака (регорафениб, сорафениб, сунитиниб) [58, 90, 92, 151].

По данным клинических исследований, наиболее часто дНЯ определяются при терапии цетуксимабом и панитумумабом [64, 73, 116]. Частота возникновения акнеподобной сыпи на фоне приема цетуксимаба и панитумумаба достигает 73,1%

и 90% соответственно, на фоне приема эрлотиниба – 75%, афатиниба – 73%, сорафениба – до 48%, гефитиниба 47%, сунитиниба до 36% [16, 87, 123].

По данным Owczarek et al. возникновение акнеподобной сыпи регистрируется у 88-90% пациентов, принимавших цетуксимаб, у 100% пациентов, принимавших панитумумаб, у 43-54% принимавших гефитиниб, у 75% принимавших эрлотиниб и у 13-47% принимавших лапатиниб [159].

Развитие ксероза колеблется от 13 до 90 %. Частота развития осложнений со стороны ногтей при применении различных таргетных препаратов составляет 35%-67%. При использовании таргетных препаратов паронихия в основном регистрируются в ответ на ингибиторы EGFR, частота составляет 17,2% [16, 82, 162].

По данным систематического обзора и метаанализа Su, в которых количественно оценивалась общая частота и риск развития тяжелых проявлений дНЯ у пациентов с различными видами солидных опухолей, получавших цетуксимаб: всего было проанализировано 2037 пациентов, и общая частота акнеподобных высыпаний составила 81,6%, при этом 6,5% — это тяжелая степень тяжести [38]. Хотя данные и не являются статистически значимым, однако у пациентов с колоректальным раком наблюдалась высокая частота акнеподобных высыпаний по сравнению с пациентами без него (6,8 против 5,6%; RR = 1,2; p = 0,402). Другими словами, исследование показало, что риск развития акнеподобных высыпаний высокой степени зависит от типа опухоли. Это возможно из-за разнообразия новообразований и их биологических различий (таких как продукция фактора роста), которые могут влиять на развитие дНЯ. Следовательно, степень тяжести может зависеть не только от воздействия лекарственного препарата на кожный покров, но и от самой опухоли [82, 127].

Мультикиназные ингибиторы имеют разную частоту появления дНЯ, но можно отметить, что ладонно-подошвенный синдром – наиболее частый побочный эффект, по разным источникам, частота его появления достигает при использовании регорафениба – 60%, сорафениба – 34-48%, ленватиниба – 32%, сунитиниба – 36% [62, 83, 84, 122, 142].

Ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1/PDL-1) относятся к препаратам, применение которых сравнительно часто ассоциируется с дНЯ. Данные побочные эффекты могут затрагивать любые органы и системы, включая кожные покровы. По данным различных исследований дНЯ являются одними из наиболее частых и возникают практически у 50% пациентов, получающих лечение препаратами анти-CTLA-4, у 40% пациентов, получающих препараты анти-PD-1 и анти-PD-L1, и у 60% пациентов, получающих комбинированную терапию [110].

Учитывая значительную частоту дНЯ при современной противоопухолевой лекарственной терапии (таргетной, иммунной), совершенствование подходов к ведению онкологических пациентов становится критически важным. Своевременная коррекция дНЯ – обязательный элемент комплексной помощи, направленный на предотвращение вынужденной модификации лечения, поддержание функционального статуса (ECOG) и, в конечном итоге, повышение выживаемости.

1.5 Влияние дерматологических нежелательных явлений на эффективность противоопухолевой терапии и выживаемость онкологических пациентов

Как известно, у онкологических пациентов, получающих терапию таргетными и иммунными препаратами высокий риск развития дНЯ [93]. Несмотря на то, что дНЯ редко угрожают жизни, они могут вызывать серьезные психологические и эмоциональные расстройства у пациентов, а при развитии тяжелой степени врачи-онкологи вынуждены прерывать лечение, что лишает пациента потенциального шанса на клинический выигрыш.

Своевременное лечение и контроль дНЯ являются важным направлением при назначении таргетной и иммунной терапии. Необходимо проводить детальную оценку профиля безопасности противоопухолевых препаратов, так как появление

новых препаратов и расширение показаний к уже используемым, увеличивает количество пациентов, испытывающих последствия противоопухолевого лечения. Нежелательные явления в виде дНЯ на фоне таргетной и иммунной терапии имеют совершенно другие механизмы развития и проявления, поэтому методы, используемые при токсических реакциях в ответ на традиционную химиотерапию, не дают ожидаемого эффекта [58, 113].

С одной стороны, дНЯ приводят к значительному физическому и эмоциональному дискомфорту у пациентов, а развитие тяжелой степени ведет к изменению режима ПЛТ или ее отмене, что в конечном итоге сказывается и на результатах терапии и выживаемости пациентов онкологического профиля [30, 58].

С другой стороны, развитие дНЯ у онкологических пациентов может являться суррогатным маркером эффективности ПЛТ. Стоит отметить, что во многих клинических исследованиях ингибиторов EGFR и ИКТ степень выраженности дНЯ коррелирует с эффективностью проводимой таргетной терапии и выживаемостью пациентов. Пациенты, у которых развилась какая-либо степень дНЯ, показали повышение выживаемости по сравнению с пациентами, у которых таких проявлений зарегистрировано не было [13, 45, 73, 80, 119].

Возникновение сыпи II степени и более в течение первых 28 суток лечения цетуксимабом коррелировало с двукратным увеличением медианы ОВ (ОР 0,58; 95% ДИ 0,38–0,87; $p=0,002$) [157]. Аналогичные данные получены в отношении панитумумаба. В рандомизированном исследовании III фазы по сравнению панитумумаба и наилучшей поддерживающей терапии проведен эсплоративный анализ ОВ в зависимости от тяжести дНЯ. Показано, что показатели ОВ были достоверно выше при II–IV степени токсичности, чем при I: медианы ОВ 7,9 и 5,9 мес соответственно (ОР 0,68; $p=0,03$) [69]. Медиана ВБП болезни составила 10 нед при II–IV степени и 8 нед – при степени токсичности I (ОР 0,66; $p=0,01$), контроль симптомов основного заболевания также был лучше в подгруппе со II и более степенью тяжести кожных проявлений [69].

Проведенные клинические исследования показали, что панитумумаб достоверно улучшает результаты лечения больных мКРР без мутации KRAS. Так,

дНЯ 2 степени тяжести и более ассоциирована с увеличением ВБП и ОВ у онкологических пациентов, что может служить предиктором эффективности анти-EGFR-терапии [1, 27]. Тесная корреляция между дНЯ и показателями выживаемости пациентов подчеркивает важность своевременной поддерживающей терапии на фоне широкого применения таргетных и иммунных препаратов, что в итоге влияет на прогноз основной противоопухолевой лекарственной терапии [67, 134]. Именно своевременный контроль за нежелательными явлениями со стороны кожных покровов позволяет снизить степень их выраженности и сделать терапию для пациентов комфортной и максимально эффективной [26].

Таким образом, развитие дНЯ на фоне таргетной и иммунной терапии требует обязательного внедрения персонализированной поддерживающей терапии для каждого онкопациента. Такой подход является ключевым условием оптимизации результатов противоопухолевого лечения, учитывая убедительно доказанное влияние кожных токсических реакций на эффективность терапии и показатели выживаемости.

1.6 Медицинская помощь в условиях пандемии COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 создала серьёзную нагрузку на систему оказания медицинской помощи. Интенсивное перепрофилирование медицинских организаций для оказания медицинской помощи больным пневмониями, вызванными новой коронавирусной инфекцией весной 2020 г., привело к ухудшению ситуации с доступностью и качеством медицинской помощи, оказываемой населению [4, 30, 55].

Результаты опроса ВОЗ в 38-ми из 53-х государств-членов Европейского региона [3], посвящённого выявлению масштабов сбоя в предоставлении услуг по профилактике и лечению неинфекционных заболеваний в период пандемии COVID-19, свидетельствуют об отмене плановой медицинской помощи (63%),

временном приостановлении программ скрининга населения (61%), полном или частичном приостановлении оказания реабилитационной помощи (81%). Пандемия COVID-19 заставила мировое сообщество по-новому взглянуть на многие аспекты своей жизнедеятельности. В частности, перед онкологами встала задача реорганизации помощи пациентам со злокачественными новообразованиями таким образом, чтобы максимально сократить посещаемость медучреждений и в то же время обеспечить преемственность на всех этапах лечебно-диагностической помощи онкологическим пациентам [55].

Учитывая тот факт, что пандемия внесла коррективы в организацию лечения онкобольных, весной 2020 г. Российским обществом клинической онкологии было проведено два опроса с интервалом в 1,5 месяца с целью фиксации изменений в порядке оказания онкологической помощи населению в период распространения коронавирусной инфекции [15]. Обнаружено, что доля респондентов, не заметивших наличие изменений в подходах к лечению онкобольных, снизилась с 76,2% до 49,3%. Перенос лечения был отмечен у 33,8% информантов (против 14,9% в ходе предыдущего опроса), замена на другие виды терапии – 20,3% (против 2,8% ранее), отказ в лечении – 2,7% (ранее 2,4%) [55].

Конечно, данные изменения коснулись и поддерживающей терапии. В условиях пандемии пациенты онкологического профиля были ограничены в получении медицинской помощи в рамках поддерживающей терапии, оказались без систематической помощи в отношении развивающихся нежелательных явлений, в частности, дНЯ. Ограничительные меры спровоцировали максимальное сокращение посещаемости медучреждений, что отрицательно повлияло на доступность и своевременность оказания медицинской помощи, упразднив постоянный и всесторонний контроль для адекватного контроля дНЯ. Непрерывный мониторинг и проведение поддерживающей терапии ушло на второй план.

Проявления дНЯ у пациентов, получающих таргетную терапию, является одним из часто наблюдаемых нежелательных явлений. Именно дНЯ, в частности, их тяжелые проявления представляют собой серьезную клиническую проблему.

Такая ситуация в условиях пандемии вынуждала врачей проводить консультирование онлайн, используя различные социальные сети. Данный вариант не способствовал сохранению и анализу получаемой информации о состоянии пациента, а также не соответствовал международным правилам конфиденциальности хранения информации. Таким образом, возникла необходимость разработки новых, инновационных и персонализированных подходов к ведению онкологических пациентов с целью коррекции, развивающихся дНЯ.

Кроме того, в условиях инфекционного неблагополучия, онкологами (как и другими медицинскими специалистами) стали более интенсивно использоваться средства телемедицинских технологий, что существенным образом упростило наблюдение пациента в условиях удалённого доступа, облегчило контроль его состояния, симптоматики и соблюдения режима приёма препаратов [6, 55, 56].

Эпидемия COVID-19 форсировала процессы цифровизации здравоохранения, доказав, что управляемое использование цифровых технологий в медицине способно обеспечить рост эффективности её функционирования, главным образом, за счет повышения охвата медицинской помощью и, как следствие, своевременности ее оказания [2].

Цифровая трансформация онкологической службы должна быть ключевым приоритетом для российской медицины. Внедрение передовых технологий — это системный инструмент для повышения конкурентоспособности диагностики и лечения в области, где спрос на услуги исключительно высок и продолжает расти. Цифровизация позволит не только улучшить количественные показатели (рост выявляемости и снижение летальности), но и принципиально повысить качество медицинской помощи [42]

Цифровое здравоохранение – новая эпоха медицины, ломающая стереотипы о некачественной медицине и создающая платформу для дальнейшего развития всех сфер человеческой жизни. Данные преобразования послужат мощным толчком для преобразования российской медицины и общества в целом [33]. Упростив и оптимизировав систему оказания междисциплинарной помощи

государство сделает значительный шаг к постиндустриальному обществу. А в условиях борьбы с коронавирусом цифровизация приобрела жизненно важный характер, поскольку она способствует сокращению его распространения. Цифровизация, в сложившихся на сегодня обстоятельствах и на перспективу, позволит уменьшить риск заражения в медучреждениях за счёт сокращения личных контактов, так как оказание помощи уязвимым, онкологическим пациентам, особенно в условиях пандемии, оказалось чрезвычайно сложной задачей [47, 55].

1.7 Телемедицина. Удаленный мониторинг пациентов

Бурное развитие цифровых технологий влияет на все сферы жизни, в том числе и на медицину. Одним из основных достижений цифровизации в медицине стало широкое использование телемедицины [23, 24]. Несмотря на законодательное закрепление телемедицинских услуг в 2017 году, их активное развитие началось лишь в 2020-м. Эта технология создает значительные возможности для оптимизации диагностического процесса: сокращает временные и финансовые затраты, позволяя проводить обследование пациентов дистанционно [2, 15, 42, 54].

Удаленный мониторинг, как раздел телемедицины, в настоящее время получает все более широкое распространение [54].

В 2001 г. утверждена Концепция развития телемедицинских технологий в Российской Федерации. Однако из-за технической отсталости регионов, больших расходов она так и не была реализована. Однако на законодательном уровне попытка урегулировать данные правоотношения была реализована только в 2017 г. путем внесения рассмотренных выше изменений в Закон № 323-ФЗ [22, 25].

Телемедицина — это важная составляющая глобального процесса информатизации здравоохранения. Во многом ее появление связано с развитием современных телекоммуникационных технологий.

Необходимо отметить ряд объективных факторов, обуславливающих активное применение телемедицинских технологий. Во-первых, возрастает

потребность в высококвалифицированной медицинской помощи, особенно у населения, проживающего в местностях, территориально удаленных от медицинских центров, оказывающих такую помощь. Во-вторых, телемедицинские технологии направлены на обеспечение доступности медицинской помощи и улучшение ее качества, соответствующих современному состоянию развития информационных технологий и сферы здравоохранения. В-третьих, цифровые технологии являются удобным средством хранения и обмена информацией, касающейся здоровья пациентов, необходимой при совместной выработке специалистами решения о дальнейших способах лечения и реабилитации пациента [47, 54].

Очевидно, развитие и широкое распространение телемедицины будет способствовать экономии бюджета медицинских организаций и обеспечению экономической эффективности деятельности организаций в сфере здравоохранения [5, 31, 43]. Телемедицина предоставляет возможность дистанционного контакта с пациентом через информационно-коммуникативные технологии. И хотя только 2% в России говорят о том, что воспользовались услугами телемедицины, международное исследование Ipsos 2018 года показало, что 50% пользователей в России желают воспользоваться такими услугами [47].

В России телемедицина как общедоступная медицинская практика только начинает развиваться, хотя для страны с огромными расстояниями и транспортной неразвитостью телемедицинские услуги имеют особенно важное социальное и экономическое значение [46].

Согласно исследованиям международных экспертов, цифровая трансформация позволяет 92% медицинских учреждений повысить свою эффективность. Достигается это за счет внедрения современных технологий, которые оптимизируют рабочие процессы, модернизируют инфраструктуру, расширяют профессиональные возможности персонала и повышают общую доступность медицинской помощи [85, 140].

Телемедицина может использоваться для удаленных аудио- и видеоконсультаций, уменьшения затрат на повторные визиты к врачу, постоянного

мониторинга пациентов с хроническими болезнями, дистанционных хирургических операций, срочной помощи при чрезвычайных ситуациях, помощи военным и космонавтам, а также для обучения и повышения квалификации врачей[46].

У телемедицины бывает два вида: «врач-врач» и «врач-пациент».

Модель «врач-пациент» предназначена для организации и оказания медицинской помощи в формате дистанционного взаимодействия. Она включает профилактику, сбор анамнеза, оценку эффективности лечения, мониторинг состояния здоровья пациента и решение о необходимости очного визита.

Если первая модель (в рамках организованной телемедицинской платформы) в России уже активно применяется, то перед второй — спонтанными дистанционными консультациями — стоят серьезные правовые вызовы. Уже сегодня пациент может, например, отправить врачу результаты анализов после очного приёма или получить консультацию известного специалиста из другого города через Skype. Однако правовой статус таких взаимодействий остаётся не до конца определённым, что создаёт значительную неопределённость.

Одной из первых европейских стран, внедрившей в здравоохранение принципы телемедицины, стала Норвегия. На сегодняшний день уже трудно назвать западноевропейскую страну, где бы ни развивались телемедицинские проекты. Широкое распространение телемедицинские технологии получили в США, Канаде и Австралии. Так, в США в структуре телемедицинской помощи на первом месте находятся обращения по вопросам психологии и психиатрии (56%), эндокринологии (25%), неврологии и ревматологии (по 17%) [156].

Ключевая задача телемедицины — обеспечение равного доступа к квалифицированной медицинской помощи для каждого человека, независимо от географических и социальных барьеров. Эта технология выводит эффективность диагностики и лечения на принципиально новый уровень. По данным BBS Research и P&S Market Research, в период с 2015 по 2019 год мировой рынок телемедицины рос на 25–50% ежегодно и в 2019 году оценивался в \$48,3 млрд [9, 50].

Пандемия COVID-19 стала мощным стимулом и испытательной площадкой для развития телемедицины: в 2020 году в России спрос на услуги онлайн-врачей вырос более чем на 170% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года [9, 32].

В сложившихся условиях, возникло огромное давление на больницы и системы здравоохранения, которые были недоукомплектованы персоналом и перегружены работой. Технология удаленного мониторинга пациентов помогла пациентам оставаться в безопасности в своих домах, одновременно снизив нагрузку на больницы, отделения неотложной помощи и передовых медицинских работников во время пандемии.

Согласно отчету, опубликованному в NPJ Digital Medicine в 2021 году Джорданом Д. Коффи, уровень использования технологии удаленного мониторинга пациентов составил 78,9%. В результате количество устройств удаленного мониторинга, используемых по всему миру, выросло при пандемии COVID-19 [50].

Массовым рынком телемедицина становится в последние десятилетия, одновременно с широким распространением инфокоммуникационных средств. Сегодня общение между врачами и пациентами происходит по голосовой или видеосвязи, через мессенджеры, специализированные платформы и приложения. Специальные гаджеты позволяют отслеживать основные показатели здоровья пациента (кровяное давление, сердечный ритм, уровень сахара и многое другое) и оперативно передавать их лечащим врачам[5].

Практическое применение телемониторинга берет свои истоки из кардиологической практики, где можно найти многочисленные исследования по применению телемониторинга. Так, в кардиологии первый анализ достоверности сообщений показал, что в 97% случаев клинические решения, принимаемые на основе данных удаленного мониторинга, коррелируют с решениями, принимаемыми в ходе стандартного амбулаторного обследования [155].

В исследовании TRUST (1450 пациентов) оценивалось среднее время, прошедшее от начала осложнения до момента регистрации врачом этого факта при двух различных методах наблюдения пациента (стандартного амбулаторного и

телемониторинга) [65, 88]. Мгновенная диагностика нарушений сердечного ритма благодаря системе удаленного мониторинга позволяет предотвратить или резко уменьшить частоту такого серьезного последствия для здоровья пациента, как инсульт.

Кроме того, часть исследований продемонстрировали уменьшение количества визитов пациентов в клинику и сокращение числа госпитализаций. В этом состоит одно из достоинств телемониторинга, дающего большой экономический эффект [51, 124]. В метаанализе Y. Duan и соавт., включающем 46 РКИ (13 875 пациентов) в группе пациентов, которым проводился домашний телемониторинг АД, по сравнению со стандартным ведением, САД дополнительно снижалось на 3,99 мм рт.ст., а ДАД — на 1,99 мм рт.ст. ($p < 0,001$), в группе телемониторинга большая часть пациентов достигла нормализации АД ($p < 0,001$). В этом же метаанализе показано, что активная поддержка медицинского персонала при телемониторинге АД (консультирование, обучение, поведенческое управление, медикаментозное лечение) приводит к дополнительному снижению АД на 2,44 мм рт.ст. для САД ($p = 0,05$) и 1,12 мм рт.ст. для ДАД ($p = 0,07$). Кроме того, высказано предположение, что более длительный телемониторинг АД (в течение 6 или 12 мес), сопровождающийся консультационной поддержкой со стороны медперсонала, более эффективен, чем краткосрочные стратегии [63, 86]. По данным систематического обзора Frederico at al. [139], сердечно-сосудистые заболевания выступают на первый план в вопросе удаленного мониторинга - 47,8% исследований, в то время как хирургическая патология и послеоперационный уход составляли лишь 2,6%. Беспроводные устройства или приложения для смартфонов были самой популярной стратегией (75,7%), при этом в 17,6% исследований использовалось телеобучение, а в 24,6% — телеконсультации.

В исследовании Imberti at al. проанализированы преимущества удаленного мониторинга пациентов с кардиоваскулярным имплантируемым электронным устройством (CIED) с целью раннего выявления технических проблем, ранней диагностики и лечения сердечных аритмий. Внедрение удаленного мониторинга в клиническую практику вместе с активным ведением врачей в ответ на полученные

данные, делает данный метод более ценным инструментом, потенциально ведущим к лучшим результатам [137].

Сердечная недостаточность (СН) часто характеризуется скрытым течением заболевания, что приводит к частым повторным госпитализациям и большому использованию амбулаторной помощи. Дистанционный кардиомониторинг является многообещающим подходом для раннего выявления ухудшения сердечной недостаточности и вмешательства до явной декомпенсации [136].

Таким образом, подавляющее большинство исследований, в которых изучался телемониторинг АД, подтверждают, что он обладает потенциалом для улучшения контроля АД при АГ и снижения затрат на здравоохранение, особенно при долгосрочном применении [63].

С целью увеличения доступности медицинской помощи и снижения смертности населения Пермского края от болезней системы кровообращения во время пандемии COVID-19 в 2020 году был разработан и внедрен проект удаленного мониторинга пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [94]. По данным международного обзора, включившего 45 исследований (около 38 % исследований были проведены в Соединенных Штатах Америки (США), затем следуют 15,5 % в Индии и 15,5 % в Китае), сообщается о преимуществах телемедицины в целом, особенно в условиях пандемии COVID-19 [106]. Широкое ее распространение отмечается и в других странах мира, затрагивает многие отрасли медицины.

Так, в обзоре Sirintrapun et al. телемедицина рассматривается в качестве инструмента для оказания медицинской помощи населению с ограниченным доступом к медицинской помощи. Было продемонстрировано, что телеонкология улучшает доступность медицинской помощи, снижает финансовые затраты на здравоохранение. Телеконсультации могут проводиться в синхронном, асинхронном или смешанном формате. Примеры успешных приложений телеонкологии включают телегенетику рака, объединение телеприложений, связанных с раком, удаленное наблюдение за пациентами после химиотерапии (общее состояние, паллиативная помощь и др.). Мобильные приложения

обеспечивают контроль над симптомами, модификацией образа жизни и соблюдение режима приема лекарств в качестве инструмента ухода на дому.

Телеонкологическая практика должна поддерживать личные профессиональные стандарты, включая документацию, интегрированную в электронную медицинскую карту пациента [150].

В настоящее время возрастает востребованность в дистанционных консультациях и в области акушерства и гинекологии. Телемедицина используется за рубежом для замены части очных визитов дистанционными во время ведения беременности [125, 154].

Согласно данным аналитического обзора Сиротиной А.С. и соавт. обобщены и проанализированы имеющиеся данные о применении технологий удаленного мониторинга состояния здоровья в России и в мире по данным 246 источников, из которых было отобрано 54 наиболее репрезентативных исследования, соответствующих тематике обзора за 2004-2021 гг. [54]. Результат проведенного анализа методов удаленного мониторинга состояния здоровья и результатов их внедрения в систему здравоохранения разных стран показал, что применение технологий телемониторинга позволяет повысить эффективность и доступность медицинской помощи. Внедрение удаленного мониторинга способствует сокращению общего числа госпитализаций и случаев преждевременной смерти за счет раннего выявления и коррекции изменений в состоянии здоровья пациентов. Снижение затрат на оказание медицинской помощи чаще всего связано с уменьшением числа посещений и госпитализаций и, как следствие, уменьшением расходов больниц на проведение амбулаторных приемов. Однако данные исследований обладают высокой степенью неоднородности, которая обусловлена различиями в типах используемых устройств, сроках наблюдения, типах контроля [54]. Учитывая, что в клинической практике УМ используется для наблюдения за состоянием пациентов, находящихся вне медицинской организации, для отслеживания состояния пациентов при оказании неотложной медицинской помощи, а также в период лечения в условиях стационара, одним из способов

телемедицины является УМ с использованием устройств общего назначения (смарт-часов, фитнес-браслетов, смартфонов)[54].

Свою эффективность показало внедрение в клиническую практику мобильных приложений для мониторинга. В исследовании эффективности телемониторирования артериального давления у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (г. Санкт-Петербург) было установлено, что в группе, использующей мобильное приложение для мониторинга, 120 из 160 пациентов достигли целевого уровня артериального давления, а в контрольной группе - только 16 из 80 пациентов [52]. Применение мобильного приложения для мониторинга ЧСС, АД и веса, а также для оценки способности к самопомощи показало достоверное улучшение способности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В группе, использующей мобильное приложение, отсутствовали повторные госпитализации в связи с обострением ХСН, в то время как в группе контроля их частота составила 21% [8, 54].

Также, отмечается интерес медицинского сообщества к теледерматологии, развиваются различные направления и внедрение новых технологий в клиническую практику. Рост числа публикаций в данном направлении в последние годы и имеющийся опыт реализованных проектов показывают перспективность их развития [117, 121, 153].

В систематическом обзоре Warrington et al. проанализированы публикации, в которых использовались электронные средства для диагностики и терапии побочных эффектов противоопухолевой терапии [91]. Основная цель данного обзора заключалась в систематическом описании и оценке характеристик и функций современных электронных систем, доступных для пациентов, с целью диагностики и терапии побочных эффектов противоопухолевой терапии. Также анализировались данные об уровне доказательности, оценивающей взаимосвязь между ключевыми функциями данных систем и их влиянием на результаты терапии. Исходя из анализа, важным заключением было положительная оценка со стороны пациентов: сообщалось о положительном влиянии на лечение, оказывался

своевременный контроль симптомов и способы коррекции, возможность удобного формата консультаций «из дома».

Эффективность телемедицинских технологий подтверждается растущим количеством публикаций и свидетельствует о растущем интересе к телемониторингу. Анализ данных исследований, оценивающих эффективность телемедицинских консультаций, девайсов, приложений, сводится к следующему: внедрение телемедицины бесспорно позволяет повысить доступность медицинских услуг, улучшить качество медицинского обслуживания в отдаленных местностях, снизить нагрузку на медицинские организации, затрат в настоящем на диагностику, затрат в будущем на лечение за счет ранней диагностики[2].

При детальном анализе данные литературных источников демонстрируют убедительные доказательства эффективности удаленного мониторинга в отношении влияния на долгосрочные результаты противоопухолевой терапии [17, 138, 158, 161]. Дистанционные программы оценки состояния и сбора жалоб у онкологических пациентов доказали свою эффективность не только в отношении улучшения качества жизни и доступности медицинских консультаций, но и в отношении увеличения сроков выживаемости, что еще раз доказывает актуальность внедрения данных программ в реальную клиническую практику. Таким образом, цифровые технологии – включая мобильные приложения и специализированные платформы – доказали свою эффективность как инструменты не только для динамического мониторинга нежелательных явлений, но и для оперативной терапевтической коррекции. Их внедрение обеспечивает проведение поддерживающей терапии с беспрецедентной регулярностью и частотой, недостижимой при традиционных подходах [13].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», 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. проведен сбор данных для анализа результатов эффективности разработанной программы удаленного мониторинга онкологических пациентов с проявлениями дНЯ на фоне применения таргетной и иммунной противоопухолевой терапии.

В онкологических отделениях активно проводился набор пациентов, получающих таргетную и иммунную терапию, в результате первичного собеседования пациенту предлагался выбор онлайн- или очного формата мониторинга, далее пациенты заполняли форму информированного согласия на исследование, после чего участники онлайн-группы регистрировались в приложении «Мое Здоровье», далее выбирая программу поддержки пациентов «Здоровая кожа».

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы «Оптимизация персонализированного подхода к ведению пациентов с кожной токсичностью на фоне противоопухолевой терапии с использованием удаленного мониторинга» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

2.1 Дизайн исследования

Исследовательская работа представляет собой проспективное когортное сравнительное исследование, состоящее из двух последовательных этапов (Рисунок 2.1).

На первом этапе исследования проведена разработка программы «Здоровая кожа» на базе мобильного приложения «Мое Здоровье» для осуществления удаленного мониторинга онкологических пациентов с проявлениями кожной токсичности. Разработка программы поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» и путь пациента в рамках программы описаны в разделе «методы исследования».

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

Оба этапа выполнялись на базе Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», Университетских клинических больниц №1, №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (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.

В период с 2022 г. по 2024 г. в онкологических отделениях активно проводился набор пациентов с проявлениями дНЯ (диагнозы по МКБ-10: «Генерализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами» (код МКБ-10 L27.0), «Локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами» (код МКБ-10 L27.1)) на фоне приема таргетной и иммунной противоопухолевой терапии.

Включенные в исследование пациенты с дНЯ 1 и 2 степени тяжести получали поддерживающую дерматологическую помощь соответственно стандарту медицинской помощи в двух форматах: основную группу составили пациенты, получающие поддерживающую дерматологическую помощь в дистанционном формате с использованием телемедицинских технологий – программа поддержки пациентов «Здоровая кожа» в мобильном приложении «Мое Здоровье», на базе которого осуществлялся удаленный мониторинг

онкологических пациентов с кожной токсичностью на всем протяжении исследования; группа сравнения получала стандартное очное наблюдение.

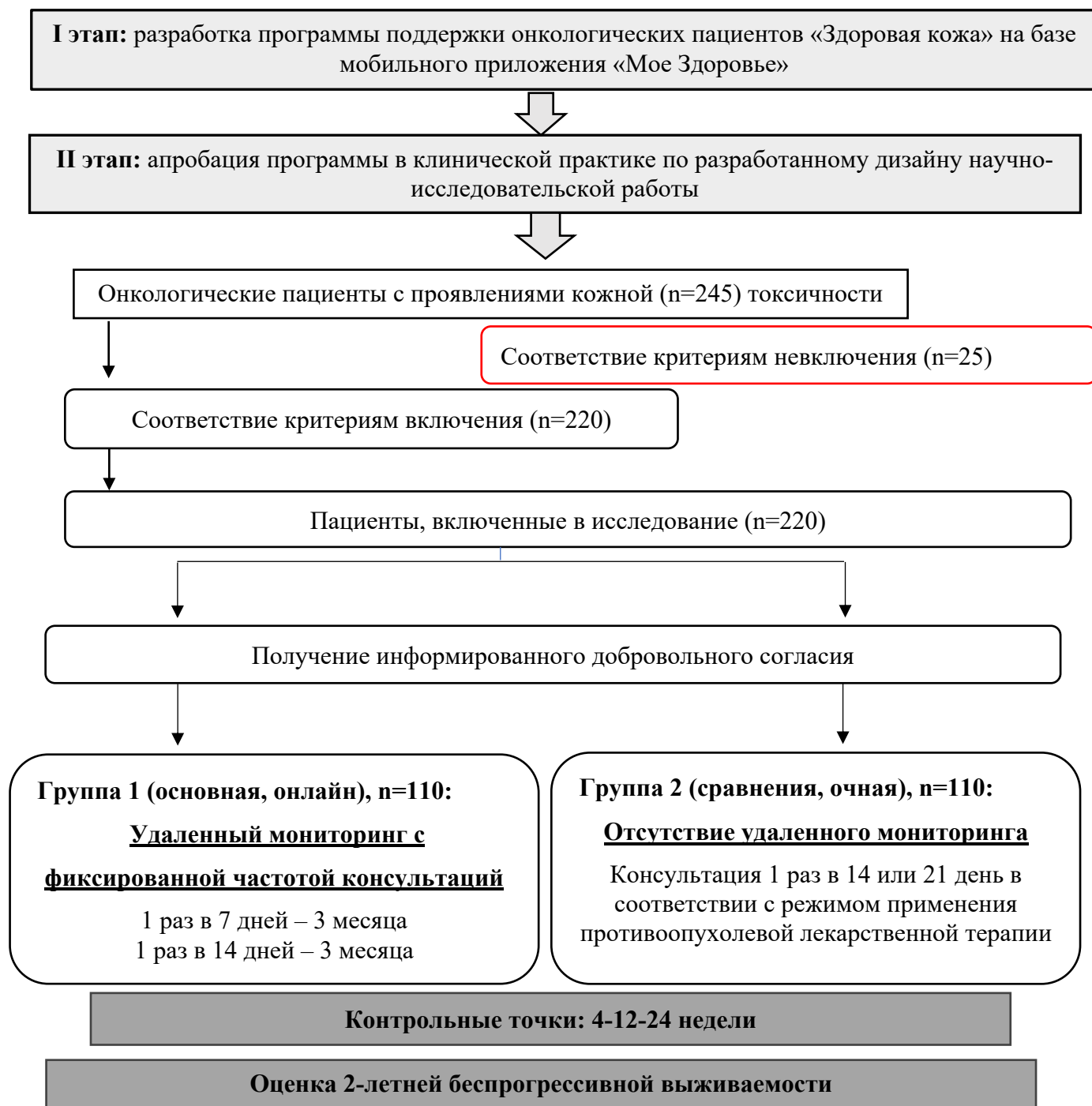


Рисунок 2.1 – Дизайн научно-исследовательской работы

В зависимости от способа мониторинга различалась и частота оказываемых консультаций: основная группа – удаленный мониторинг состояния 1 раз в 7 дней на протяжении первых 3 месяцев исследования и 1 раз в 14 дней –

последующие 3 месяца, что соответствует срокам оценки эффективности дерматотропной терапии и возможности проведения своевременной коррекции при ухудшении состояния со стороны кожных покровов. Группа сравнения – консультации дерматолога проводились очно 1 раз в 2 или 3 недели в соответствии с цикличностью проводимой таргетной или иммунной противоопухолевой терапии.

Для сравнения групп в отношении эффективности способа мониторинга состояния были определены контрольные точки на протяжении 24 недель – 4, 12 и 24 неделях.

Для оценки отдаленных результатов противоопухолевой 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 мКРР IV стадии, получающих терапию таргетными препаратами цетуксимаб и панитумумаб, и проявлениями дНЯ 1 и 2 степени тяжести.

По разработанному дизайну исследования проводилась сравнительная оценка динамики изучаемых параметров между группой, где применялся удаленный мониторинг с фиксированной частотой консультаций и группой стандартного очного наблюдения. Описание изучаемых параметров и результатов сравнительного анализа данных представлены в соответствующих главах.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

В окончательный анализ было включено 220 пациентов, соответствующих представленным ниже критериям.

Критерии включения в исследование:

- Мужчины и женщины, возраст от 18 до 70 лет;

- Наличие клинических проявлений дерматологических нежелательных явлений (кожная токсичность) на фоне таргетной/иммунной противоопухолевой терапии 1 и 2 степени тяжести;
- Согласие пациента на участие в исследовании и способность подписать информированное согласие;
- Наличие постоянного доступа к сети интернет;
- Отсутствие психических заболеваний.

Критерии невключения:

- Отсутствие постоянного доступа к сети интернет;
- Неспособность подписать информированное согласие;
- Возраст старше 70 лет;
- Смартфон пациента не соответствует техническим требованиям, необходимым для установки приложения «Мое здоровье»;

Критерии исключения:

- Выбытие по естественным причинам (смерть);
- Отсутствие обратной связи с участником исследования на протяжении более 1 месяца;
- Психические заболевания, выявленные после включения в исследование;
- Пациент злоупотребляет алкоголем или принимает наркотические вещества.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Разработка программы поддержки онкологических пациентов

«Здоровая кожа» на базе приложения «Мое Здоровье»

Разработка программы поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» в мобильном приложении «Мое Здоровье» представляла собой не просто техническую задачу, а комплексный проект на стыке двух сложных областей — клинической медицины и современных IT-технологий.

Фундаментом для создания программы послужила глубокая совместная работа команды программистов и врачей дерматовенерологов.

Такой междисциплинарный диалог был критически важен для точной формализации медицинских требований и точного определения клинического назначения программы. Вместо создания абстрактного трекера, целью разработки стала пациенториентированная программа поддержки, решающая конкретные клинические задачи: повышение приверженности лечению, объективизация динамики состояния кожных покровов и упрощение коммуникации между пациентом и врачом с целью оптимизации подхода к ведению онкологических пациентов с кожной токсичностью.

На этапе проектирования был проведен тщательный анализ и моделирование пользовательских сценариев (User Flow), которые позволили визуализировать полный путь взаимодействия пользователя с системой — от момента фиксации симптома до получения врачебной рекомендации. Такой подход обеспечил доступность будущего интерфейса, что является ключевым фактором для его интеграции конечным пользователями, особенно в старшей возрастной группе. Результатом данного этапа стало детализированное техническое задание (ТЗ) и интерактивные прототипы интерфейса, которые служили руководством для разработчиков.

С технической точки зрения, программа поддержки онкологических пациентов была реализована как независимый и самодостаточный функциональный блок. Такая архитектурная концепция подразумевает, что программа «Здоровая кожа» обладает четко определенным API (Application Programming Interface), собственной логикой работы и изолированным хранилищем данных, что позволяет ему функционировать как автономная единица в рамках системы мобильного приложения. Это обеспечивает высокую степень надежности и позволяет в дальнейшем легко развивать данный функционал или использовать его как основу для создания других специализированных программ без воздействия на ядро основного приложения.

Для перехода к ключевой стадии — апробации в реальной клинической практике — перед командой программистов стояла задача создать не просто функциональный код, а безопасный, надежно интегрированный и клинически релевантный инструмент.

Ключевые принципы разработки были сфокусированы на:

- Безопасности данных (сквозное шифрование, соответствие нормам, многоуровневый доступ).
- Бесшовной интеграции (единый вход, согласованный дизайн, плавная навигация).
- Сборе обратной связи для валидации и постоянного улучшения функционала.

Методологической основой всего жизненного цикла разработки (Software Development Lifecycle, SDLC – Рисунок 2.2) стал интегративный подход, включающий этапы планирования, анализа требований, проектирования, разработки, тестирования, развертывания и сопровождения. Каждый этап был подчинен безусловному приоритету безопасности, надежности и соответствия строгим нормам, характерным для сферы здравоохранения.



Рисунок 2.2 – SDLC – жизненный цикл разработки программного обеспечения

Итогом реализации стал качественно новый цифровой продукт, интегрированный в систему мобильного приложения и способный эффективно решать конкретные практические задачи (Рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Путь пациента в программе «Здоровая кожа»

Практическая ценность разработанной программы поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» заключается в способности эффективно решать конкретные медицинские задачи: обеспечивать дистанционный мониторинг состояния пациента, структурировать данные для консультирования и оптимизировать клинический подход к ведению пациентов онкологического профиля с кожной токсичностью.

2.3.2 Методология оказания поддерживающей дерматологической помощи в группах сравнения

1. Основная группа (онлайн): программа удаленного мониторинга

Для оказания поддерживающей дерматологической помощи в основной группе применялась разработанная программа удаленного мониторинга

онкологических пациентов "Здоровая кожа" в мобильном приложении "Мое здоровье". Программа предназначена для оказания специализированной дерматологической помощи пациентам онкологического профиля с кожной токсичностью, индуцированной противоопухолевой терапией (таргетная/иммунотерапия).

Ключевые компоненты:

- **Доступность:** для подключения пациентам достаточно было скачать приложение «Мое Здоровье» и зарегистрироваться в программе «Здоровая кожа».
- **Маршрутизация:** после заполнения входного цифрового опросника осуществлялась автоматическая навигация на первичную онлайн-консультацию к врачу-дерматологу.
- **Периодичность наблюдения:**
 - 1) Интенсивная фаза: Ежедневные консультации в течение первых 3 месяцев.
 - 2) Поддерживающая фаза: Консультации 1 раз в 14 дней на протяжении последующих 3 месяцев.

Инструменты мониторинга:

- *Электронный дневник самочувствия* с еженедельными напоминаниями. Пациенты могли инициировать внеплановую запись при ухудшении состояния.
- *Чат экстренной поддержки* для оперативного информирования врача об острых изменениях.

Система реагирования: при регистрации прогрессирования кожных проявлений врач связывался с пациентом в течение 24 часов для:

- 1) Коррекции местной/системной терапии.
- 2) Назначения очного осмотра (при необходимости).
- 3) Оптимизации индивидуальной тактики ведения.

2. Группа сравнения (очная): Стандартное очное наблюдение

Пациенты получали помощь в рамках рутинной клинической практики:

- **Формат:** исключительно плановые очные консультации врача-дерматолога.
- **Периодичность:** Каждые 2–3 недели (синхронизировано с циклами противоопухолевой терапии).
- **Ограничения:**
 - 1) Отсутствие удаленного мониторинга.
 - 2) Невозможность оперативного информирования врача между визитами.
 - 3) Отсутствие цифровых инструментов (дневник, чат поддержки).

Для объективного сравнения эффективности методов мониторинга дНЯ и их влияния на функциональный статус (ECOG) онкопациентов, основная группа получила интервенцию через программу поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа», выбор которой был обусловлен её способностью обеспечить:

- Регулярную теледерматологическую поддержку (против эпизодических очных визитов в контрольной группе);
- Немедленную коррекцию терапии при прогрессировании симптомов (против отсроченной реакции в рутинной практике);
- Структурированный сбор данных о динамике состояния.

2.3.3 Оценка тяжести проявлений дерматологических нежелательных явлений и общего состояния

Диагноз дНЯ устанавливался врачом-дерматологом на основании анализа жалоб, анамнеза и объективного осмотра с выявлением патогномичных признаков, а также детальным анализом связи с проводимой противоопухолевой лекарственной терапией. Проводился опрос пациентов по срокам появления дерматологических реакций, их выраженности и скорости развития на фоне противоопухолевой лекарственной терапии, изменениям при поддерживающей дерматологической терапии, если таковая проводилась.

Врач дерматолог проводил визуальный осмотр кожных покровов и придатков кожи: в группе удаленного мониторинга пациенты предоставляли изображения высыпаний в соответствии с техническими требованиями к изображениям для максимально точной интерпретации данных.

Для определения тяжести дерматологического нежелательного явления использовалась эталонная шкала тяжести нежелательных явлений противоопухолевой терапии, в том числе и кожных - общие терминологические критерии нежелательных явлений, версия 5.0 (CTCAE-NCI v5.0), включающая в себя 5 возможных степеней тяжести нежелательных явлений (Приложение А). Данные критерии (CTCAE-NCI v5.0) имеют ряд преимуществ: доступность и универсальность для международного применения, широкий перечень нежелательных явлений противоопухолевой терапии, простота использования, которая позволяет быстро установить степень тяжести оцениваемой реакции. Однако, оценка дНЯ по CTCAE-NCI не всегда позволяет адекватно оценить степень тяжести и отслеживать динамические изменения со стороны кожных покровов и их придатков, так как данные критерии не оценивают непосредственно клиническую картину степени выраженности кожного патологического процесса – вид и эволюцию воспалительных морфологических элементов, их количество, субъективные симптомы – зуд, болезненность, ограничение активности, требующие проведения реабилитационных мер с целью максимально быстрого купирования проявлений кожной токсичности.

Таким образом, для более точной оценки тяжести дерматологических аспектов, количественной и качественной оценки динамических изменений со стороны кожного патологического процесса в контрольных точках исследования, врач-дерматолог отдельно оценивал распространенность кожных высыпаний на основании индекса BSA (Body Surface Area) — площадь поверхности кожи, вовлечённой в кожный патологический процесс, который измерялся в процентах. При подсчёте использовалось правило, когда площадь ладони пациента соответствует 1% площади поверхности тела, а также правило «девяток» при распространенном процессе (Рисунок 2.4).

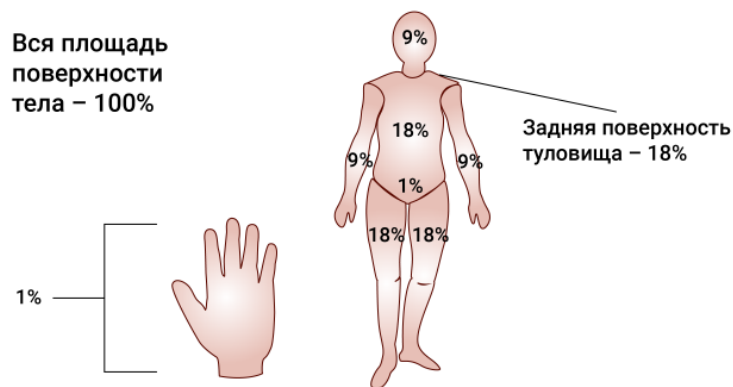


Рисунок 2.4 – Оценка площади поражений (BSA)

Также в исследовании проводилась оценка уровня зуда на основании многомерного опросника – шкала зуда 5D, который включает в себя оценку пяти разных параметров: интенсивность, продолжительность, динамику, степень ограничения активности и распространенность зуда (Приложение Б).

Оценки предметной области по одному элементу (длительность, степень и динамика) равны значению, указанному под вариантом ответа (диапазон 1 – 5). Нарушение жизнедеятельности включает четыре элемента, которые оценивают влияние зуда на повседневную деятельность: сон, досуг/ социальную деятельность, работу по дому/ поручения и работу/учебу. Оценка данного пункта достигается путем получения наивысшего балла по любому из четырех пунктов. Для локализации подсчитывается количество пораженных частей тела (потенциальная сумма 0 – 16), и сумма сортируется по пяти оценочным ячейкам: 48 сумма 0 – 2 = оценка 1 балл, сумма 3 – 5 = оценка 2 балла, сумма 6 – 10 = 3 балла, сумма 11 – 13 = 4 балла и сумма 14 – 16 = 5 баллов. Баллы по каждому из пяти разделов шкалы подсчитываются отдельно, а затем суммируются для получения итогового значения. Сумма баллов по каждому из пяти отдельных показателей может составлять от одного до пяти. Потенциально возможная общая сумма баллов составляет от пяти (нет зуда) до 25 (самый тяжелый зуд).

Оценка общего состояния онкологических пациентов осуществлялась с помощью шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status).

Данная шкала является валидированным инструментом для объективизации функционального статуса пациента и отражает его способность к повседневной активности. Градация включает 5 степеней (Рисунок 2.5).

ECOG Описание

0	Полностью сохранена активность, способность к неограниченной физической нагрузке
1	Ограничение тяжелой физической нагрузки, но сохранность самообслуживания
2	Способность к самообслуживанию, но невозможность работать (>50% времени бодрствования)
3	Ограниченное самообслуживание (>50% времени в постели)
4	Полная беспомощность (постельный режим)

Рисунок 2.5 – Шкала ECOG

Функциональный статус ECOG является независимым предиктором общей выживаемости в онкологии. Его прогностическая сила обусловлена способностью объективизировать физиологические резервы пациента.

Статус ECOG 0-1 (полностью или ограниченно трудоспособен) последовательно ассоциируется с достоверно более высокой общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемостью по сравнению со статусом ECOG ≥ 2 (ограниченно способен к самообслуживанию/полностью нетрудоспособен/прикован к постели).

В каждой контрольной точке (4-12-24) производился расчет изучаемых параметров с целью оценки динамических изменений в зависимости от способа

осуществляемого мониторинга, заполнение опросников осуществлялось врачом со слов пациента.

2.3.4 Оценка отдаленных результатов лечения онкологических пациентов на основании анализа показателя 2-летней беспродвинутой выживаемости

Для оценки показателя 2-летней беспродвинутой выживаемости в группах сравнения у онкологических пациентов фиксировались случаи впервые установленной прогрессии (событие) онкологического заболевания на основании данных выписных эпикризов от момента включения в исследование до прекращения наблюдения сроком в 2 года. В случае, когда наблюдение за пациентом прекращалось, а эпизод прогрессии отсутствовал, то это расценивалось как цензурирование по истечению срока наблюдения. Анализ данных также учитывал препарат таргетной терапии. Сравнительный анализ проводился методом Каплана-Майера.

Выборка пациентов для оценки данных 2-летней беспродвинутой выживаемости (n=141) на этапе включения характеризовалась статистической однородностью по возрасту, полу, препаратам таргетной терапии. Это обеспечило сопоставимость групп и повысило достоверность результатов сравнения по показателю 2-летней беспродвинутой выживаемости в зависимости от способа мониторинга.

2.4 Методы статистического анализа

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки рассчитан для сравнения средних значений независимых групп на основе t-критерия Стьюдента. Расчет выполнен исходя из условий: критерий двусторонний, пороговый уровень значимости 0,005, мощность теста - 0,8, практически важный стандартизированный эффект по Коэну - 0,5

(средний). Расчет выполнен в свободном ПО G*Power 3.1.9.7. В результате расчета получен размер каждой группы – 109.

В исследовании проводилась статистическая обработка данных 220 пациентов с КТ на фоне проведения таргетной и иммунной противоопухолевой терапии.

Статистические методы обработки полученных данных

Для оценки полученной информации были подобраны современные статистические методы, наиболее пригодные для описательного и сравнительного статистического анализа, а также моделирования. Используются современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстреп и Монте-Карло [98]. Кроме p -значения, в соответствии с современными рекомендациями обязательным является расчет доверительного интервала разности сравниваемых параметров и стандартизированного эффекта. Для выражения клинической значимости результатов используется так называемый «размер эффекта». Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки [114].

При статистическом описании количественных данных проверяли их согласие с нормальным распределением, оценивали средние и медианные значения, показатели вариации с 95%-ми доверительными интервалами. Для проверки согласия наблюдаемых распределений с нормальным (гауссовым) использованы критерии Андерсона-Дарлинга, Лиллиефорса, Харке-Бера с вычислением для всех критериев p -значений по методу Монте-Карло.

Для статистических сравнений использовали как параметрические, так и непараметрические, в том числе перестановочные (и точные) критерии.

Сравнение средних значений количественных признаков в двух группах выполнено с использованием графики Гарднера-Олтмена (Gardner-Altman estimation plot), для построения которых с помощью бутстреп моделируется

(реконструируется) распределение разности средних и вычисляется ДИ для этой разности, а также для стандартизированного эффекта различий по Коэну.

Сравнение трех независимых групп по количественному признаку выполнены с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскелла-Уоллиса (с оценкой эффекта ε^2) с апостериорными попарными сравнениями по критерию DSCF.

Сравнение значений количественных показателей в каждой группе в разные периоды времени выполнены с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (RANOVA). Для сравнения дисперсий использован параметрической F-критерий Фишера, при необходимости с коррекцией на сферичность. Результаты апостериорных попарных сравнений приводятся с поправкой на множественные сравнения Хольма. Для omnibusного теста дисперсионного анализа с повторениями приводится эффект различий – η^2 («эта квадрат частичный»), для внутригрупповых сравнений – ω^2 («омега квадрат»). Интерпретация показателей эффекта для различных видов дисперсионного анализа приводится по Goss-Sampson, M. A. [141].

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 приводится V - коэффициент сопряженности Крамера с 95%-ыми ДИ, характеризующий силу связи между группой и уровнем изучаемого признака, а также отношение шансов с 95%-ыми ДИ (для таблиц сопряженности размера 2×2). Точные ДИ для полиномиальных долей и коэффициентов сопряженности Крамера вычислены с помощью программы StatXact. При сравнении более 2-х групп все апостериорные попарные сравнения выполняются с поправкой на множественные сравнения Бонферрони. Точные ДИ для биномиальных долей и их разностей вычислены с помощью программы LePAC, точные ДИ для полиномиальных долей вычислены с помощью калькулятора MOOVER-D. Сила взаимосвязи на основе V-критерия Крамера оценивается по таблице (оценка для нижней границы ДИ) [111].

Наблюдаемое p -значение для каждой нулевой гипотезы указывает на вероятность получения по имеющейся выборке столь же большого или еще большего эффекта по сравнению с найденным в ходе исследования, при условии, что верна нулевая гипотеза (т.е. в популяции различий средних/медиан/долей, коэффициентов корреляции нет). Чем меньше наблюдаемое p -значение, тем менее данные согласуются с нулевой гипотезой. Значение P само по себе не измеряет размер эффекта или важность результата и не является хорошей мерой доказательства в отношении модели или гипотезы [164].

Согласно рекомендациям, восходящим к А.Н. Колмогорову и подтвержденным около 50 лет спустя (Sterne, Davey Smith, 2001), а также обоснованным с бейзовской точки зрения (Colquhoun, 2014; Johnson, 2013), в качестве критического (порогового) уровня значимости использовано значение 0,005, поскольку преодоление 0,05 следует рассматривать как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы [72].

При попадании наблюдаемого p -значения в «серую зону» ($0,005 < p < 0,05$) дополнительно рассчитан SV-MPR – максимальный фактор Бейза BF_{10} по Селлке (Vovk-Sellke Maximum p -Ratio), Sellke, Bayarri, & Berger, 2001, характеризующий соотношение шансов в пользу альтернативной гипотезы. Фактор Бейза BF_{10} показывает, во сколько раз наблюдаемые данные более вероятны при альтернативной гипотезе (при наличии различий), чем при нулевой гипотезе (отсутствии различий).

В соответствии с современными рекомендациями везде, где возможно, использованы средства наглядного графического представления исходных данных и результатов их статистического анализа: описательные графики с доверительными интервалами, ящичные диаграммы с вырезами и усами, гистограммы, вероятностные графики.

Качественная оценка наблюдаемого p -значения, размера стандартизированного эффекта по Коэну, фактора Бейза дана по таблицам, приведенным в работе Н.Н. Хромов-Борисова, Статистико-методологические аспекты геномики [57].

В расчетах использовано ПО: IBM SPSS 26, StatXact 8, Jasp, Jamovi, PAST, LePac, VoxPlotR, 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.

Статистический анализ данных 2-летней беспрогрессивной выживаемости проводили с использованием международной статистической программы IBM SPSS v.26. Непараметрические данные анализировали, применяя тест χ^2 или точный критерий Фишера. Выживаемость рассчитывали методом Каплана-Майера (Kaplan-Meier estimator). Расчёт средних значений, медиан и перцентилей времени выживания проводили с указанием 95% доверительных интервалов. Для визуализации данных использовали построение графиков выживаемости (Survival Plots). 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.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Характеристика онкологических пациентов, включенных в исследование

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 58 лет в онлайн-группе и 54 года – в очной (Рисунок 3.1). По возрасту сравниваемые группы статистически однородны, вариация возраста умеренная. При анализе гендерного состава в очной группе 53% пациентов мужского и 47% женского пола. В онлайн-группе распределение по полу было равным (по 50%).

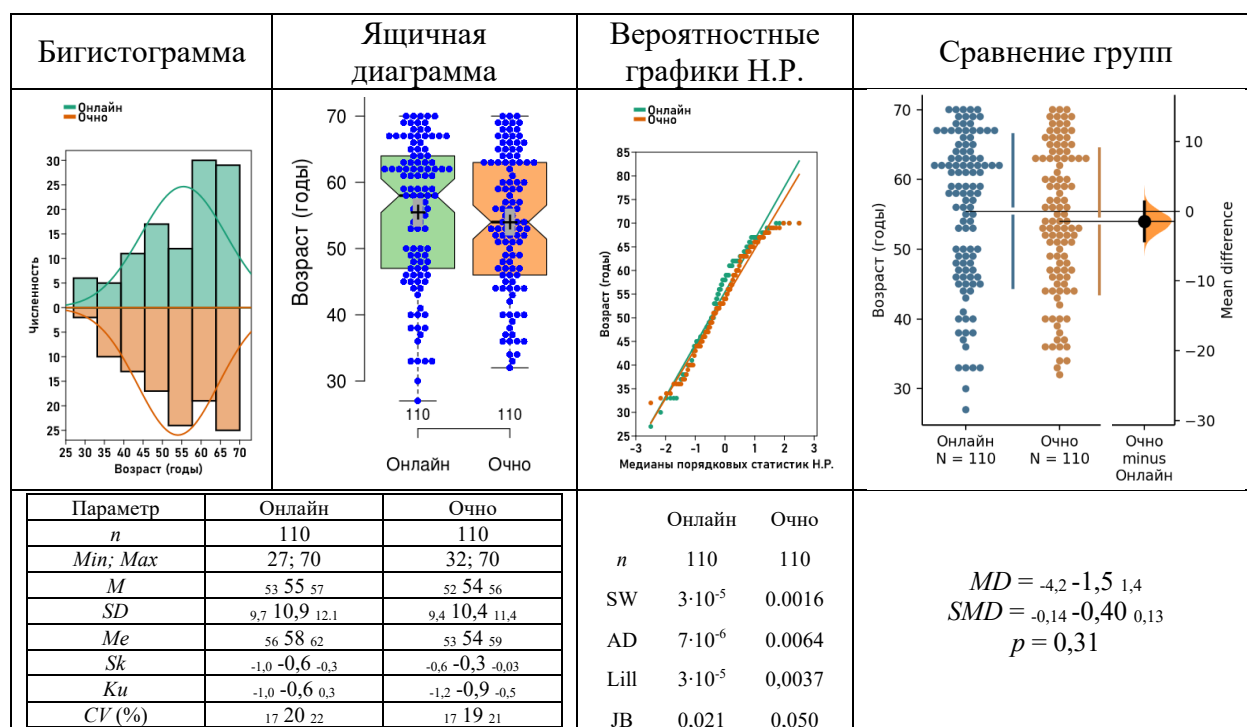


Рисунок 3.1 – Описательные характеристики и сравнение групп по возрасту

Согласно данным Таблицы 3.1, сравниваемые группы являются статистически однородными по ключевым характеристикам: полу, видам получаемой таргетной и иммунотерапии, а также вариантам проявлений кожной токсичности.

Распределение пациентов по полу в обеих группах было сбалансированным: как в онлайн-группе, так и в группе очного наблюдения мужчины и женщины были

представлены равномерно, что подтверждается p -значением точного критерия Фишера.

Распределение пациентов по видам терапии и вариантам кожной токсичности демонстрирует статистически значимую неоднородность ($p < 0,005$), что исключает возможность случайного характера наблюдаемых различий между группами (p -значение точного критерия Фишера соответственно $1,5 \cdot 10^{-11}$ и $6,1 \cdot 10^{-13}$; 10^{-45} и 10^{-50}).

В обеих исследуемых группах отмечается преобладание пациентов, получавших таргетную терапию цетуксимабом: 48% в онлайн-группе и 51% в очной группе. Распределение пациентов по другим видам терапии (бевацизумаб, панитумумаб, эрлотиниб и иммунотерапия) было статистически однородным (Таблица 3.1).

Анализ вариантов кожной токсичности также выявил однородность между группами: во всех случаях преобладал акнеподобный вариант, тогда как распределение ладонно-подошвенной реакции, паронихий, ксероза и других проявлений не имело статистически значимых различий (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение пациентов по полу, препаратам таргетной/иммунотерапии и варианту кожной токсичности

Признак	Уровень	Группа				Точные p -значения
		Онлайн		Очно		
		Статистические оценки с 95%-ми ДИ				
		n Чел.	f Доли (%)	n Чел.	f Доли (%)	
Пол	Мужской	55	41 50 59	58	43 53 62	0,79
	Женский	55	41 50 59	52	38 47 57	
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

Продолжение Таблицы 3.1

	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

Анализ нозологической структуры выборки показал, что группы наблюдения являются репрезентативными и сопоставимыми: несмотря на преобладание пациентов с МКРР – 67,5% (коды МКБ-10: С20.0, С18.2, С18.7, С19.0), распределение остальных нозологических форм не имело значимых различий (p -значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона 0,097), что делает правомерным их сравнительный анализ по другим параметрам (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Распределение пациентов по диагнозу МКБ 10

Код диагноза МКБ 10	Группа			
	Онлайн		Очно	
	Статистические оценки с 95%-ми ДИ			
	n Чел.	f Доли (%)	n Чел.	f Доли (%)
С 2.1	1	0,0 0,9 7,8	2	0,1 1,8 9,7
С 2.9	0	0,0 0,0 6,0	1	0,0 0,9 7,8
С 4.1	0	0,0 0,0 6,0	2	0,1 1,8 9,7
С 4.8	1	0,0 0,9 7,8	1	0,0 0,9 7,8
С 4.9	1	0,0 0,9 7,8	0	0,0 0,0 6,0
С 6.0	0	0,0 0,0 6,0	1	0,0 0,9 7,8
С 7.0	1	0,0 0,9 7,8	1	0,0 0,9 7,8
С 8.9	3	0,2 2,7 11,1	0	0,0 0,0 6,0
С 9.1	0	0,0 0,0 6,0	1	0,0 0,9 7,8
С 9.8	1	0,0 0,9 7,8	3	0,2 2,7 11,1
С 10.2	3	0,2 2,7 11	2	0,1 1,8 9,7
С 10.9	0	0,0 0,0 6,0	1	0,0 0,9 7,8
С 11.0	1	0,0 0,9 7,8	0	0,0 0,0 6,0
С 11.1	0	0,0 0,0 6,0	1	0,0 0,9 7,8
С 13.2	1	0,0 0,9 7,8	0	0,0 0,0 6,0
С 13.8	0	0,0 0,0 6,0	1	0,0 0,9 7,8
С 13.9	0	0,0 0,0 6,0	2	0,1 1,8 9,7
С 18.2	6	1,1 5,5 15	0	0,0 0,0 6,0
С 18.7	14	5,2 13 21	8	2,0 7,3 18

Продолжение Таблицы 3.2

С 19.0	12	4,0 11 23	13	4,6 12 24
С 20.0	42	24 38 54	47	28 43 58
С 34.0	2	0,1 1,8 9,7	0	0,0 0,0 6,0
С 34.1	2	0,1 1,8 9,7	2	0,1 1,8 9,7
С 34.2	2	0,1 1,8 9,7	1	0,0 0,9 7,8
С 34.3	6	1,1 5,5 15	2	0,1 1,8 9,7
С 34.8	4	0,5 3,6 13	10	3,0 9,1 20
С 43.0	3	0,2 2,7 11	5	0,8 4,5 14
С 50.0	0	0,0 0,0 6,0	1	0,0 0,9 7,8
С 50.2	2	0,1 1,8 9,7	0	0,0 0,0 6,0
С 64.0	2	0,1 1,8 9,7	2	0,1 1,8 9,7
р-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона 0,097				

Все пациенты в группах сравнения имели IV стадию заболевания, что обусловлено применением таргетных и иммунных препаратов именно при метастатических формах злокачественных новообразований, в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Согласно данным Рисунка 3.2, распределение пациентов по степени тяжести кожной токсичности (по критериям СТСАЕ-NCI v.5.0) было статистически однородным в обеих группах наблюдения. Доли пациентов с 1-й и 2-й степенью тяжести демонстрируют сопоставимое распределение: 50,9% и 49,1% в онлайн-группе; 49,1% и 50,9% в очной группе, что свидетельствует о сбалансированности групп на момент включения в исследование.

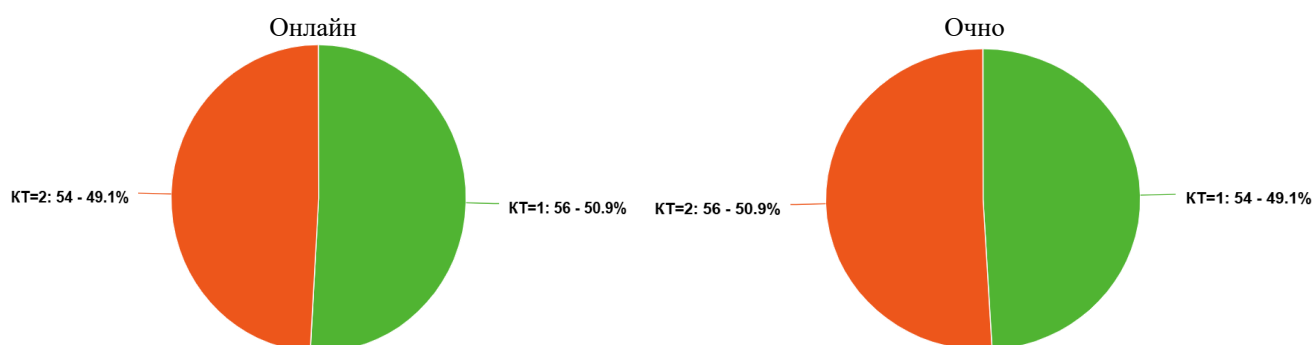


Рисунок 3.2 – Структура групп по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ-NCI v5.0)

Анализ распределения пациентов по вариантам КТ в зависимости от нозологической формы и вида получаемой терапии выявил следующие закономерности (Таблица 3.3).

В обеих группах преобладали больные мКРР (67,5% в онлайн- и 62,1% в очной группе), получавшие преимущественно анти-EGFR терапию (цетуксимаб или панитумумаб). Статистический анализ подтвердил однородность распределения вариантов кожной токсичности между группами с выраженным доминированием акнеподобных высыпаний на фоне терапии анти-EGFR препаратами (84% в онлайн-группе и 91% в очной при мКРР, 100% при раке головы и шеи в онлайн-группе и 78% в очной). В группе рака легких на фоне терапии эрлотинибом акнеподобный вариант КТ наблюдался у 69% пациентов в онлайн-группе и у 73% пациентов в очной группе наблюдения.

Таблица 3.3 – Частота развития кожной токсичности в исследуемой когорте

	Онкопатология		Препарат таргетной терапии		Акнеподобные высыпания	Другие варианты КТ
Онлайн	мКРР	67,5% (n=74)	Цетуксимаб	58% (n=43)	84% (n=57)	11%(n=7)
			Панитумумаб	28% (n=21)		
	Рак легких	14,5% (n=16)	Эрлотиниб	100% (n=16)	69% (n=11)	31%(n=5)
	Рак головы и шеи	11,8% (n=13)	Цетуксимаб	85% (n=11)	100% (n=13)	0%(n=0)
Панитумумаб			15% (n=2)			
	Рак другой локализации	6,2% (n=7)	Иммунотерапия		0	100%(n=7)
Очная	мКРР	62,1% (n=68)	Цетуксимаб	61% (n=43)	91% (n=54)	10% (n=6)
			Панитумумаб	25% (n=17)		
	Рак головы и шеи	17,1% (n=19)	Цетуксимаб	78% (n=14)	78% (n=14)	22%(n=4)
			Панитумумаб	22% (n=4)		

Продолжение Таблицы 3.3

	Рак легких	13,6% (n=15)	Эрлотиниб	100% (n=15)	73% (n=11)	27%(n=4)
	Рак другой локализации	7,2% (n=8)	Иммунотерапия		25%(n=2)	75%(n=6)

Данная однородность групп по изучаемым параметрам обеспечивает валидность сравнительного анализа эффективности различных форматов мониторинга.

На основе сведений, полученных от пациентов, включенных в исследование, была разработана и зарегистрирована структурированная база данных, которая содержит клинические сведения участников исследования и на которую получено свидетельство о государственной регистрации (Приложение В, Рисунок В.1). Регистрация базы данных обеспечила правовую охрану результатов интеллектуальной деятельности и создало основу для последующего анализа эффективности разработанной программы.

3.2 Принципы работы и функциональные возможности программы поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» в мобильном приложении «Мое Здоровье»

В результате реализации I этапа исследования была разработана и доведена до стадии клинической готовности специализированная программа поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» – функциональный компонент мобильного приложения «Мое Здоровье». Данная программа представляет собой комплексный инструмент для организации непрерывного удаленного мониторинга онкологических пациентов, испытывающих кожную токсичность на фоне противоопухолевой терапии, обеспечивая основу для своевременной дерматологической поддержки в реальной клинической практике (Рисунок 3.3).

О ПРОГРАММЕ



Программа реализована на базе мобильного приложения «Моё Здоровье: Медкарта и Врачи» при поддержке Сеченовского университета

В рамках программы участникам доступны:

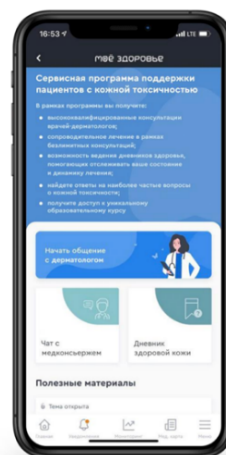
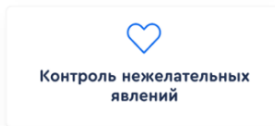
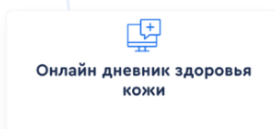
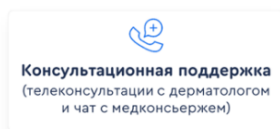
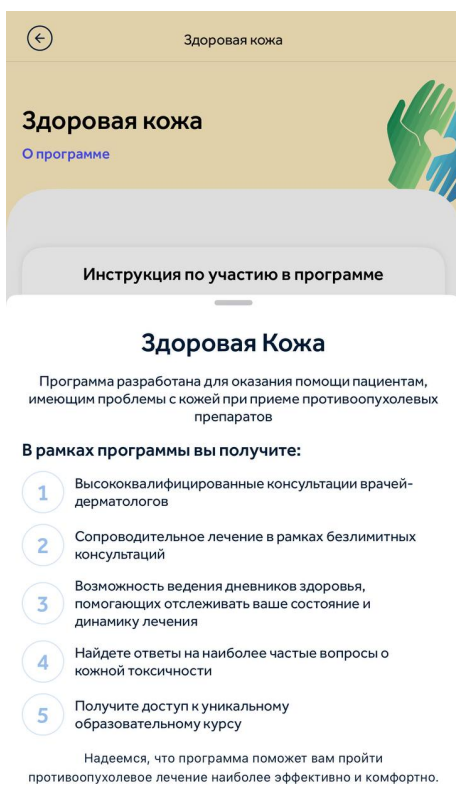


Рисунок 3.3 – Программа поддержки онкологических пациентов с кожной токсичностью на фоне противоопухолевой терапии

Программа поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» реализована как комплексное решение, объединяющее пять ключевых функций: удобство и доступность, первичную диагностику состояния через входной опросник, регулярные консультации с врачом-дерматологом, ведение электронного дневника самочувствия и оперативный чат поддержки. Принципы работы и взаимодействия данных элементов составляют предмет дальнейшего описания.

После установки приложения «Мое Здоровье» (iOS/Android), участники исследования (онлайн-группа) проходили верификацию по номеру телефона и формировали персональный профиль. Далее осуществлялся переход в программу «Здоровая кожа» для реализации протокола участия согласно инструкции в программе (Рисунок 3.4).



Инструкция по участию в программе

Инструкция по участию в программе

1

Запишитесь на консультацию

Запишитесь на первичную бесплатную консультацию с врачом

2

Начните заполнять Дневник здоровья

После консультации начните заполнять Дневник здоровья не реже 1 раза в неделю (вам придет напоминание)

3

Сохраняйте фото кожных покровов

Еженедельно сохраняйте фото пораженных участков кожи, они понадобятся на повторной консультации с врачом

4

Запишитесь на повторный прием

Перед повторной консультацией скачайте и отправьте статистику Дневника самочувствия и фотографии пораженных участков тела в чат с врачом



Важно! В случае ухудшения состояния, запишитесь на консультацию с врачом незамедлительно

Рисунок 3.4 – Программа «Здоровая кожа» и инструкция для пациента по участию в ней

Ключевым этапом включения пациента в программу цифрового сопровождения стало прохождение входного опросника (Рисунок 3.5), содержащего три целевых вопроса, и выполнение первичной фотофиксации пораженных участков кожи. Данный инструментарий обеспечил сбор исходных клинически значимых характеристик пациента для врача-дерматолога, формируя базис для дальнейшего наблюдения.

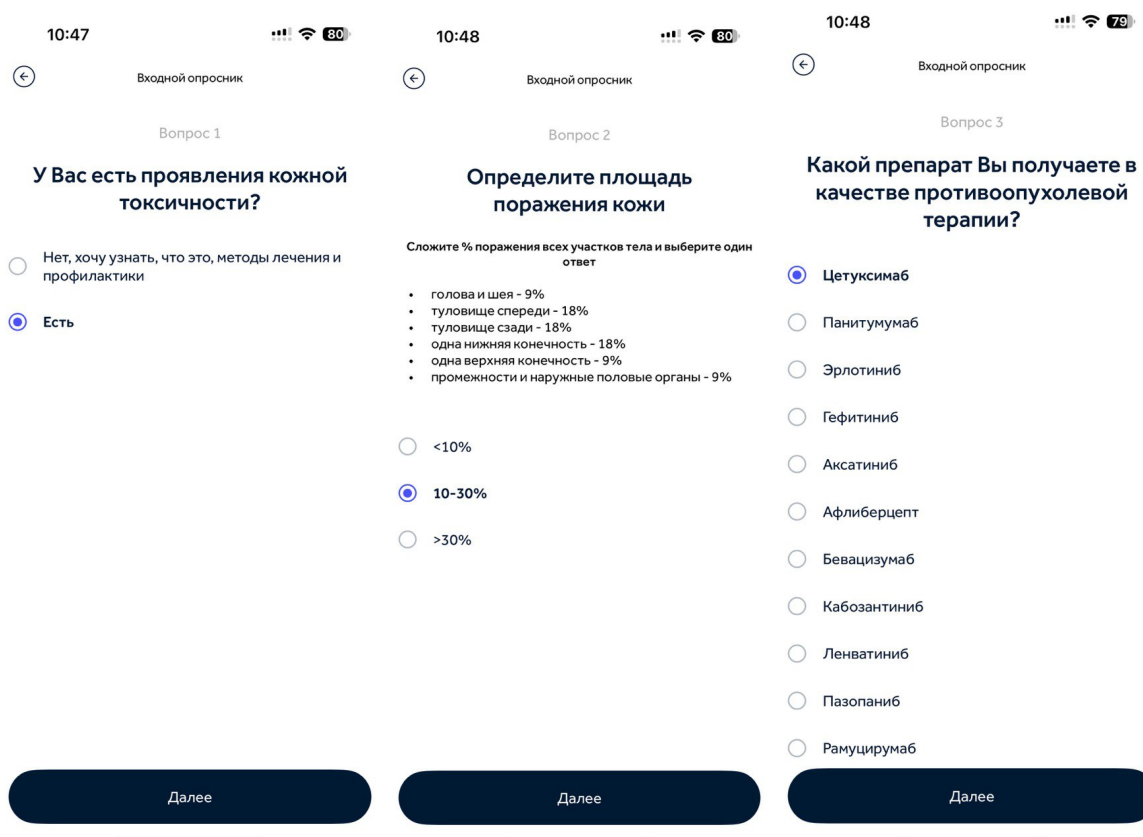


Рисунок 3.5 – Входной опросник программы

Центральным элементом системы динамического мониторинга явился раздел «Дневник самочувствия». Пациентам на регулярной основе направлялись push-уведомления, инициирующие заполнение дневника. В рамках данного раздела пациенты фиксировали в дневнике самочувствия динамику изменений кожных покровов, включая: наличие и регресс высыпаний; субъективные ощущения (сухость, болезненность, зуд); локализацию новых поражений; интенсивность зуда по шкале 5-D; оценку эффективности терапии.

Структурированный формат дневника позволял стандартизировать оценку кожной токсичности и отслеживать динамику состояния в ответ на проводимую терапию (Рисунок 3.6). 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.

Дневник самочувствия

- 1) Сохраняются ли у Вас на данный момент высыпания?
 - Да
 - Нет
- 2) Сохраняется ли у Вас чувство сухости кожи?
 - Да
 - Нет
- 3) Сохраняются ли у Вас болезненные ощущения?
 - Да
 - Нет
- 4) Сохраняется ли у Вас зуд?
 - Да
 - Нет
- 5) Если у вас имеются высыпания и/или другие жалобы, укажите локализацию:
 - Верхние/нижние конечности
 - Туловище
 - Голова
 - Верхние/нижние конечности + туловище
 - Голова + верхние/нижние конечности + туловище
 - Высыпаний и/или других жалоб нет
- 6) Оцените интенсивность зуда:
 - Отсутствует
 - Практически отсутствует
 - Незначительный (не доставляется неприятных ощущений)
 - Умеренный (доставляет неприятные ощущения, однако не мешает обычной активности и сну)
 - Значительный (ограничивает активность и сон)
 - Нестерпимый
- 7) Оцените эффект от проводимой терапии?
 - Хороший
 - Умеренный
 - Нет эффекта
- 8) Прикрепите фотографии поражений кожи и/или результаты последних анализов крови: -прикрепить

Рисунок 3.6 – Дневник самочувствия

Протокол плановых телемедицинских консультаций (в соответствии с дизайном исследования) реализовывался через навигационный раздел «Онлайн-консультация с врачом». После выбора специалиста система предоставляла:

1. Интерактивный календарь доступных слотов;

2. Автоматизированную запись на прием;
3. Цифровое подписание информированного добровольного согласия (активируемое при подтверждении записи), (Рисунок 3.7).

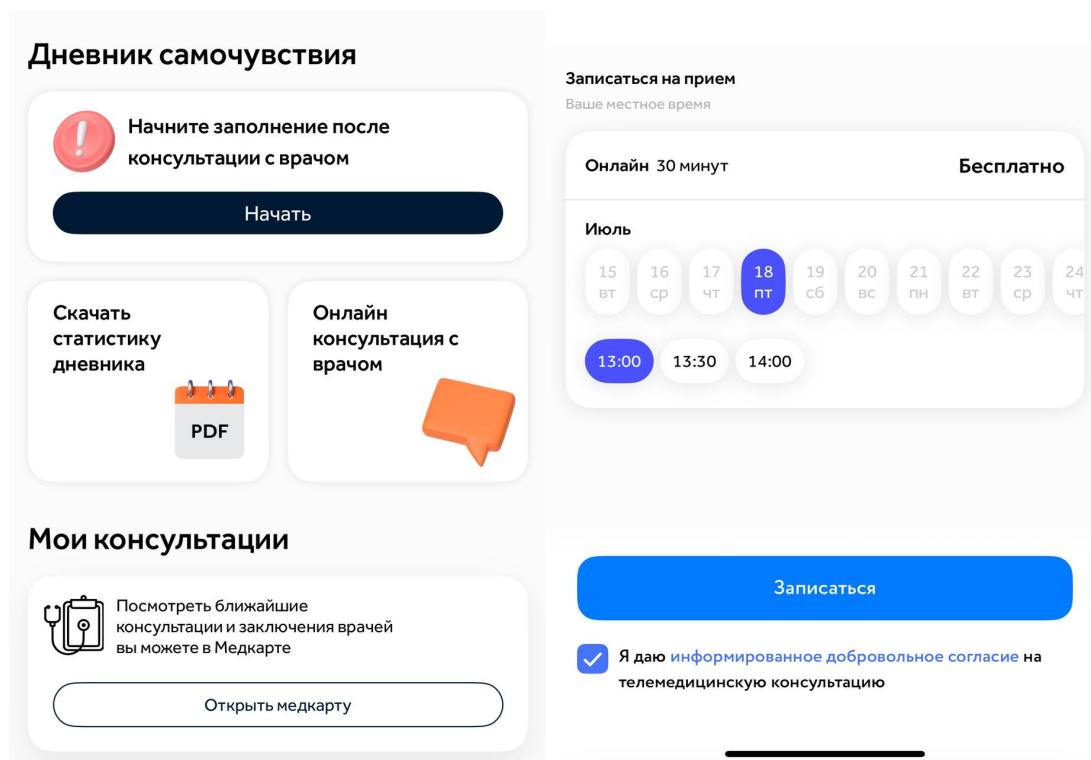


Рисунок 3.7 – Маршрутизация пациента на онлайн-консультацию с врачом-дерматологом

В целях обеспечения непрерывности и своевременности оказания медицинской помощи, программа «Здоровая кожа» предусматривала 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 система удаленного мониторинга обладала полным функционалом, необходимым для клинической апробации и внедрения в практическую работу для динамического наблюдения, оценки симптоматики и

оперативного реагирования на проявления кожной токсичности у онкологических пациентов в условиях противоопухолевого лечения.

Реализация II этапа работы, заключающаяся в клинической апробации и сравнительном анализе данных, нашла отражение в соответствующих разделах диссертационной работы.

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

3.3.1 Количественные показатели тяжести дерматологических нежелательных явлений

При статистическом анализе полученных данных в группах сравнения выявлены достоверные изменения показателей тяжести дНЯ в контрольных точках.

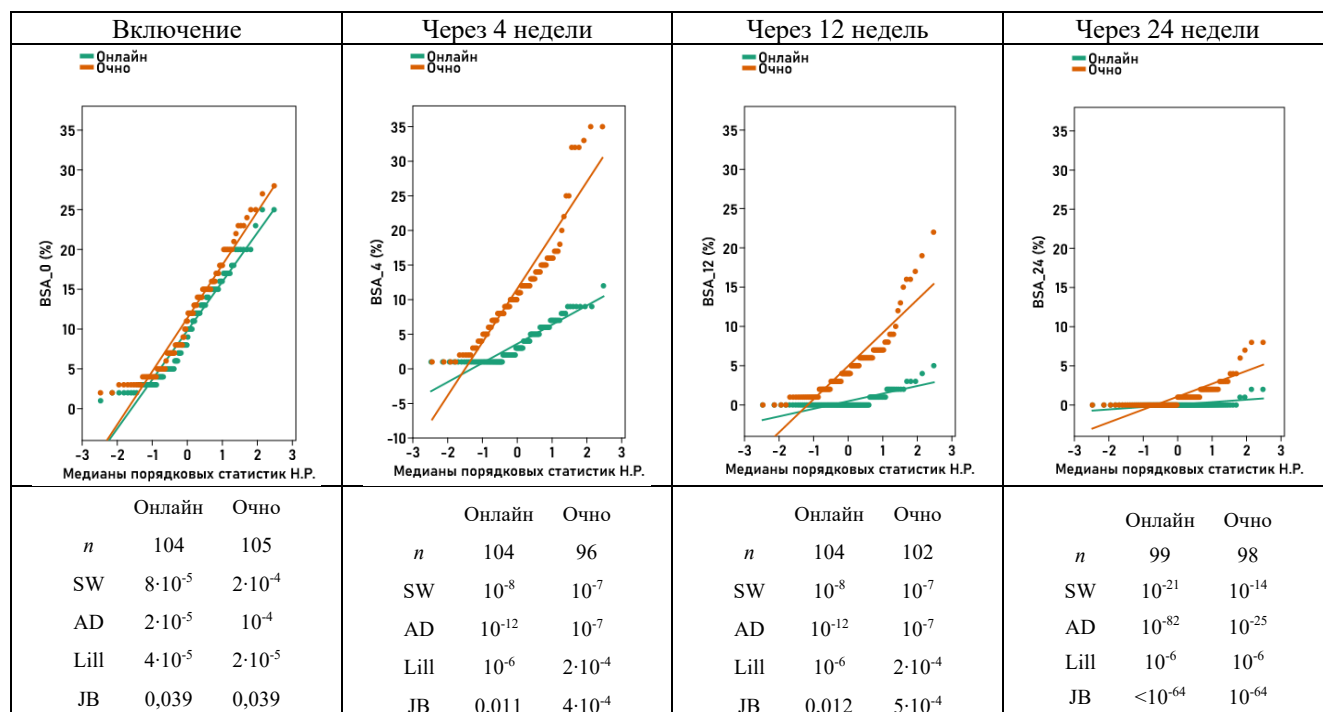


Рисунок 3.8 – Вероятностные графики распределения индекса BSA в группах сравнения в каждой контрольной точке

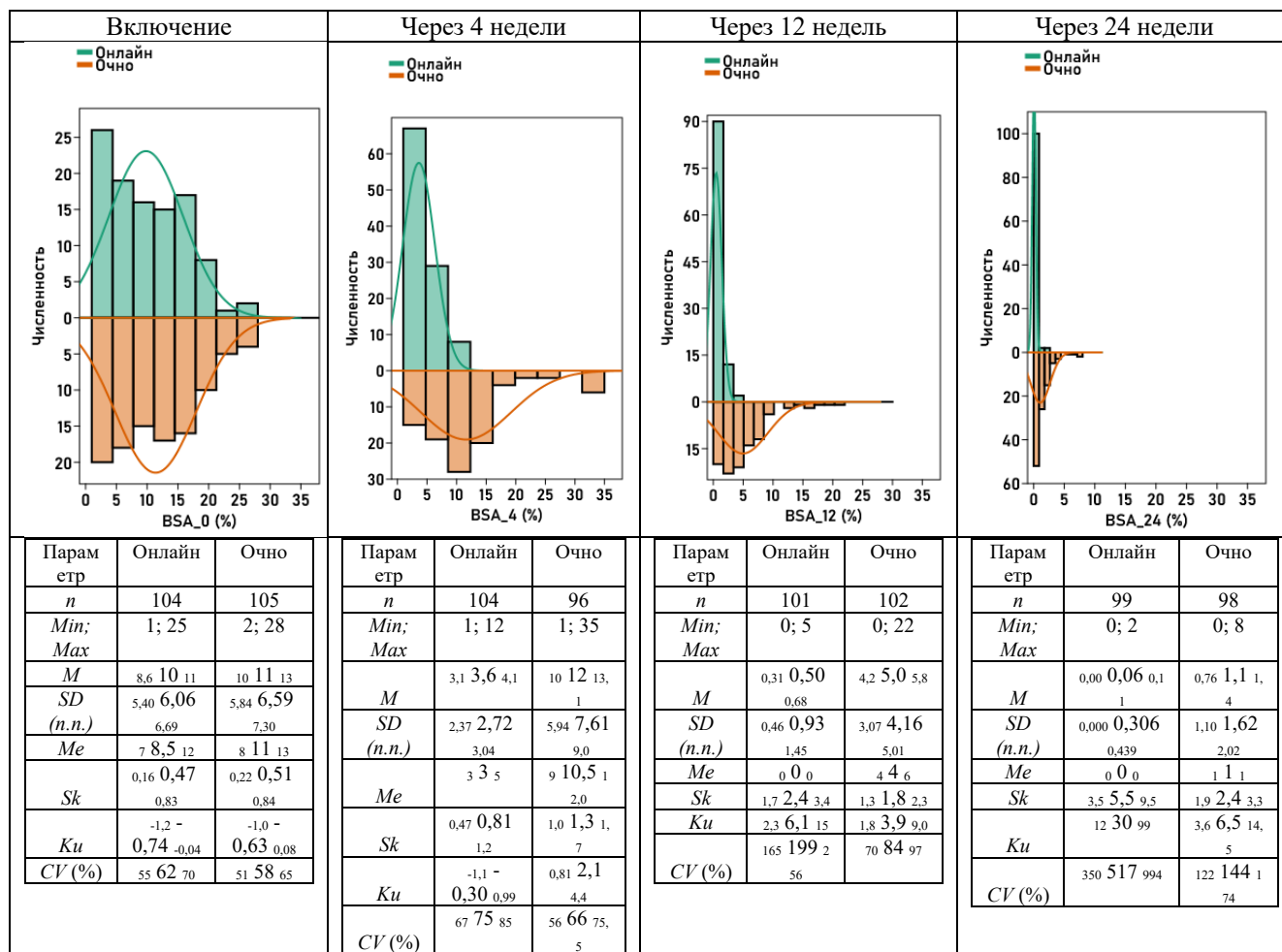


Рисунок 3.9 – Параметры распределения индекса BSA в группах сравнения в каждой контрольной точке

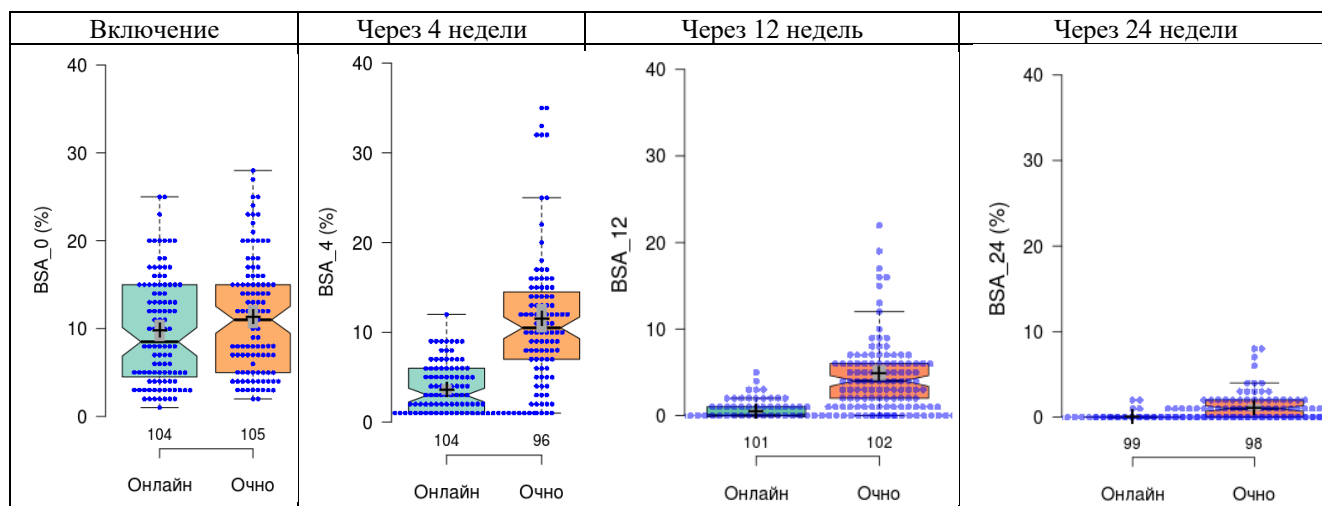


Рисунок 3.10 – Распределение индекса BSA в группах сравнения в каждой контрольной точке

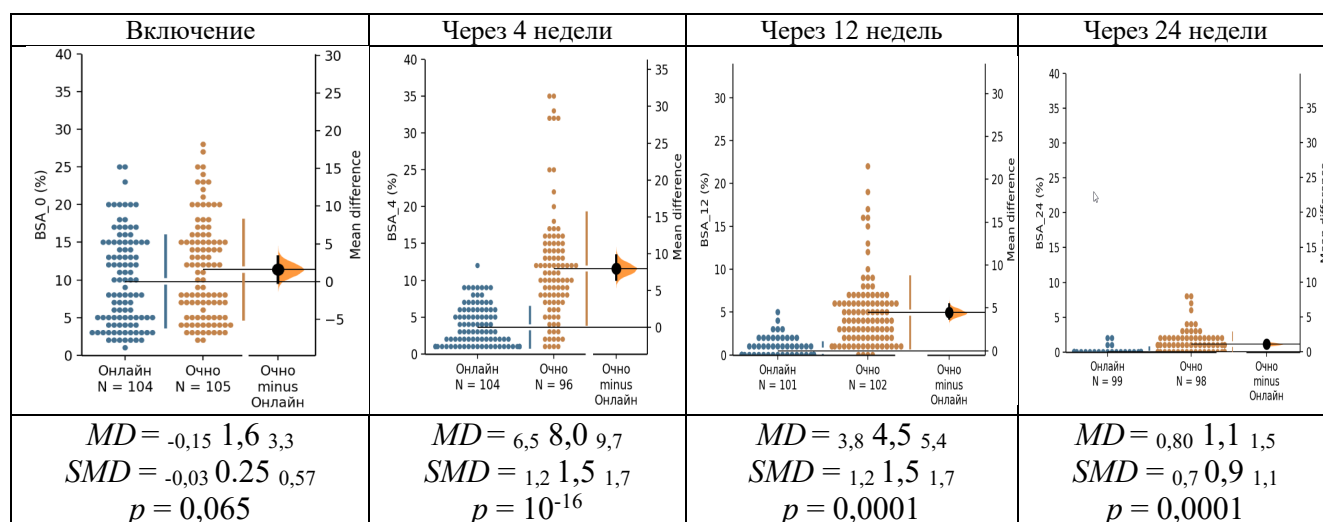


Рисунок 3.11 – Результаты сравнения групп по индексу BSA в каждой контрольной точке (Графики Гарднера-Олтмена)

Анализ представленных данных (Рисунки 3.8 – 3.11) демонстрирует, что распределение индекса BSA в исследуемых группах и во всех контрольных точках измерения статистически значительно отклоняется от нормального ($p < 0,005$) гауссовского распределения, что определяет выбор статистического метода для последующего анализа.

На момент включения исследуемые группы являются статистически однородными по уровню индекса BSA (95% ДИ разности средних и стандартизованного эффекта накрывают 0 и $p = 0,065$).

К 4 неделе исследования средний уровень индекса BSA в группе онлайн составляет 4% [3;4], в то время как в очной группе – 12% [10;13], что связано с прогрессированием кожной токсичности у части пациентов, через 12 недель средний уровень индекса BSA в онлайн-группе – 0,5% [0,3;0,7], а в очной группе – 5% [4;6], к концу исследования (24 неделя) средний уровень индекса BSA в онлайн-группе составил 0,06% [0;0,1], а в очной группе – 1% [0,8;1] (Рисунок 3.9).

Таким образом, статистически значимое ($p < 0,005$) и устойчивое снижение индекса BSA в онлайн-группе на протяжении всего периода исследования служит доказательством эффективности влияния дистанционного ведения онкологических пациентов на динамику ДНЯ.

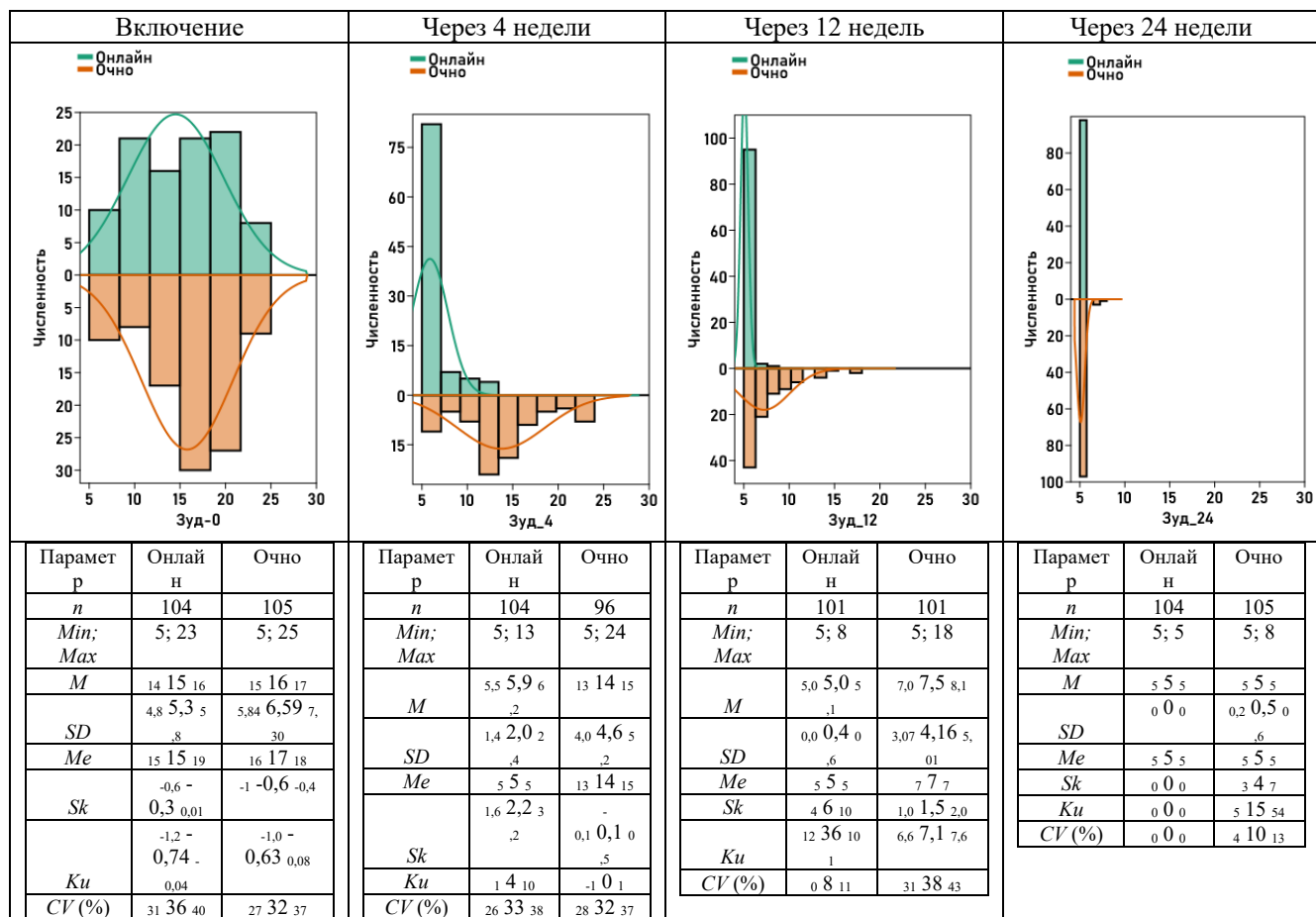


Рисунок 3.12 – Параметры распределения уровня зуда в каждой группе в каждой контрольной точке

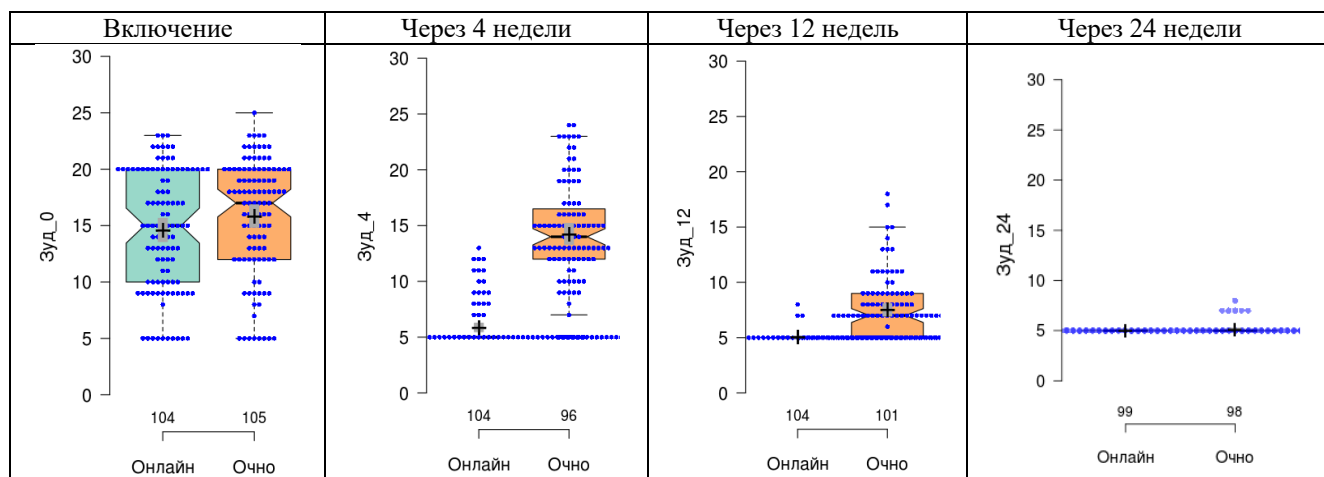


Рисунок 3.13 – Распределение показателя уровня зуда в каждой группе в каждой контрольной точке

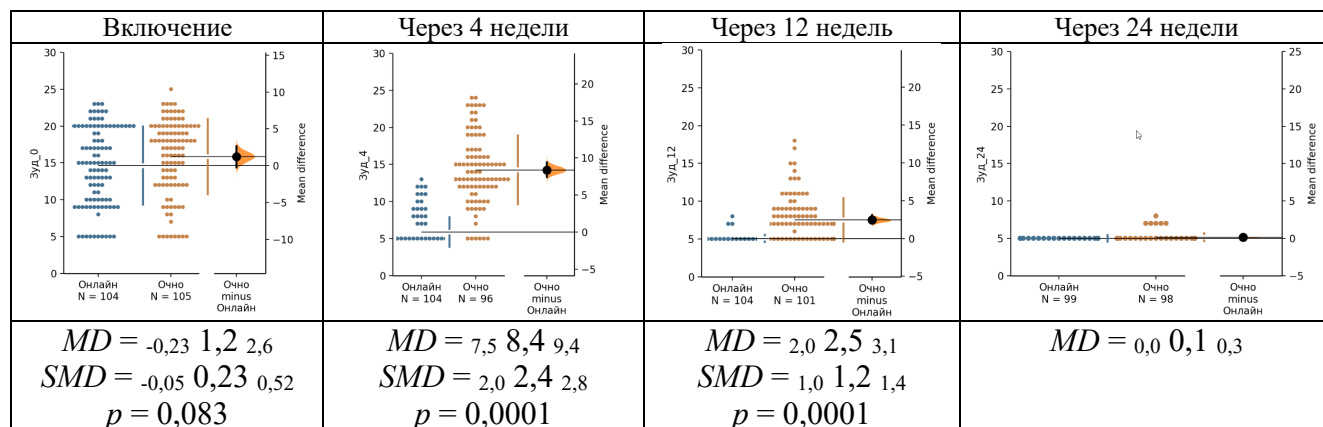


Рисунок 3.14 – Результаты сравнения групп по уровню зуда в каждой контрольной точке (Графики Гарднера-Олтмена)

Анализ данных, представленных на Рисунках 3.12–3.14, выявил статистически значимое отклонение распределения уровня зуда от нормального (гауссовского) во всех группах сравнения на протяжении всего периода исследования ($p < 0,005$). Полученные результаты обосновывают применение непараметрических методов статистического анализа для дальнейшей обработки данных.

Результаты анализа уровня зуда демонстрируют статистически значимые различия между группами на ранних этапах исследования. На 4-й неделе средний уровень зуда в онлайн-группе составил 6 единиц [5;5;6] против 14 единиц [13;15] в очной группе. К 12-й неделе разрыв сократился: 5 единиц [5;5] в онлайн-группе и 8 единиц [7;8] в очной группе. К 24-й неделе наблюдения различия между группами нивелировались, достигнув сопоставимых значений – 5 единиц [5;5] в обеих группах исследования (Рисунок 3.12).

3.3.2 Категориальные показатели тяжести дерматологических нежелательных явлений

Сравнение групп по степени тяжести КТ (СТСАЕ v5.0) с использованием точного критерия Фишера-Фримана-Холтона (Таблица 3.4) выявило статистически значимые различия (выделены жирным шрифтом).

Таблица 3.4 – 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	р-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)

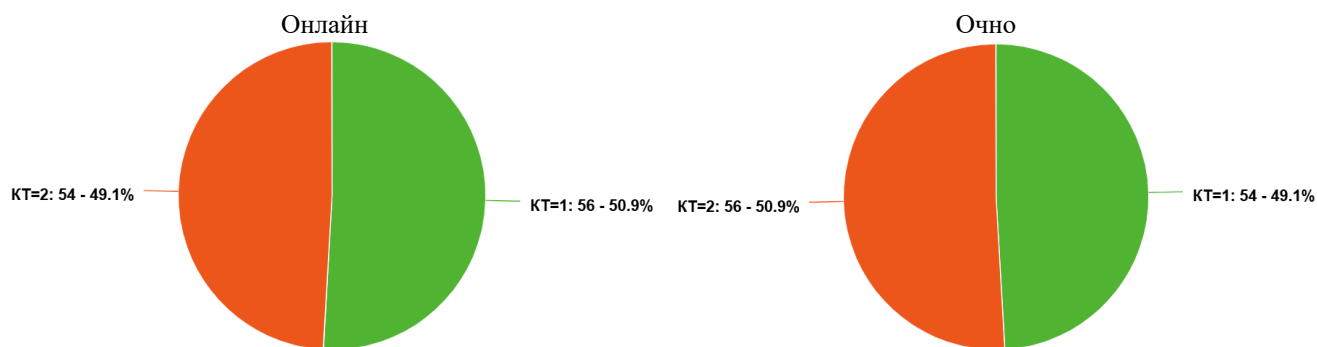


Рисунок 3.15 – Структура групп по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ NCI v.5.0) при включении

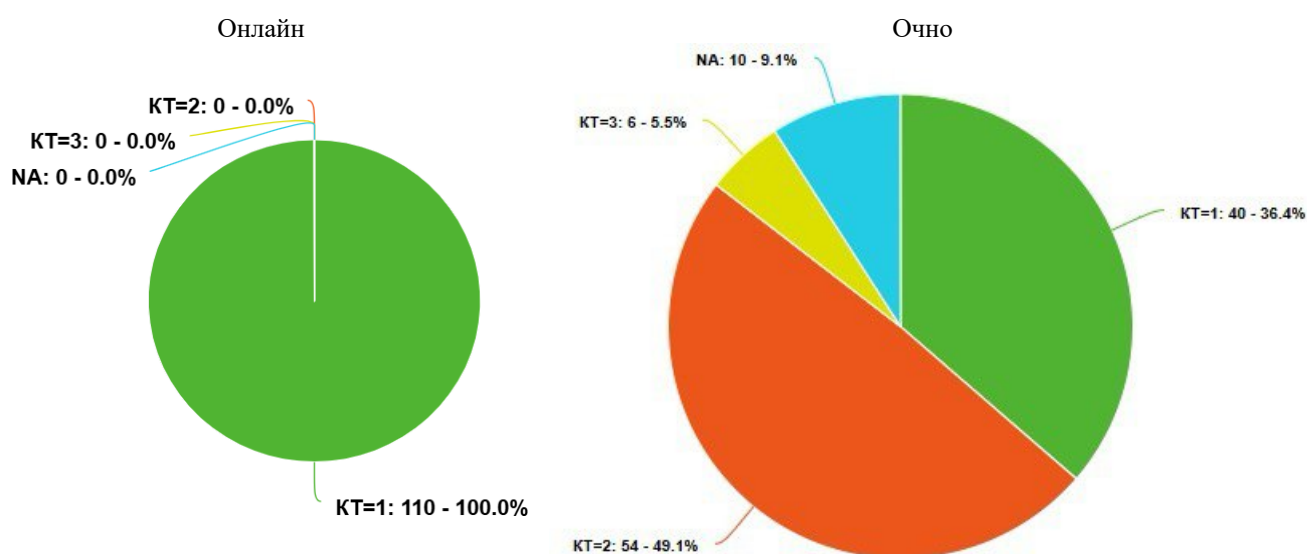


Рисунок 3.16 – Структура групп по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ NCI v.5.0) через 4 недели

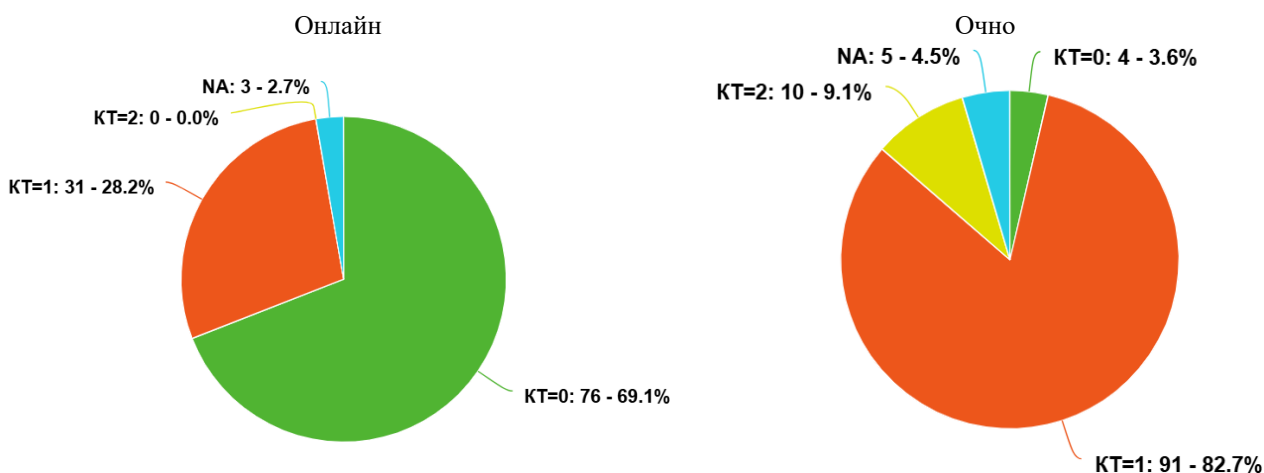


Рисунок 3.17 – Структура групп по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ NCI v.5.0) через 12 недель

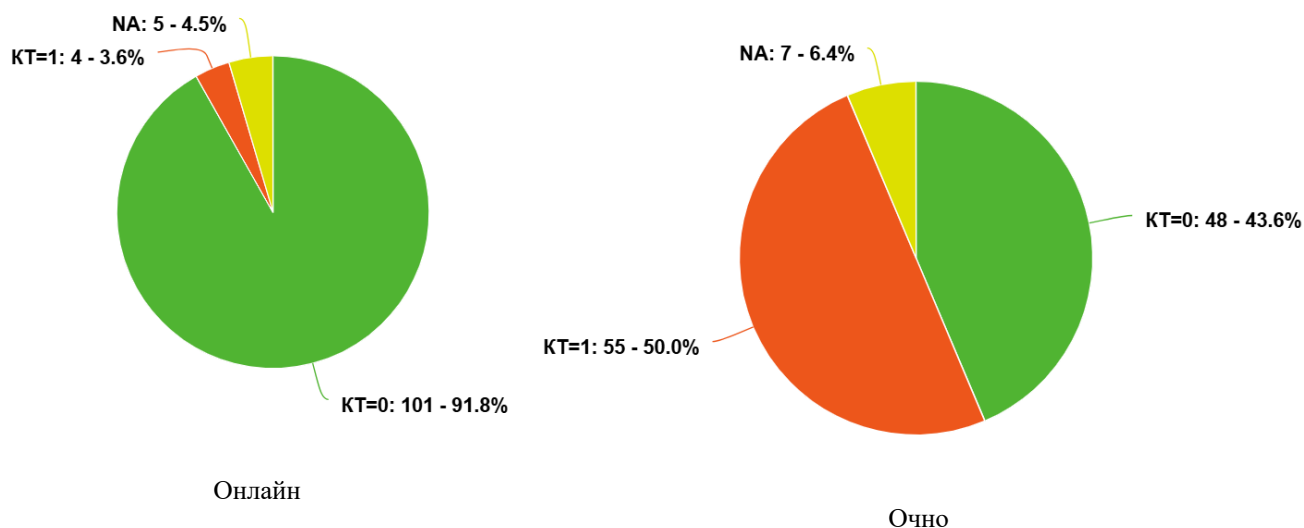


Рисунок 3.18 – Структура групп по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ NCI v.5.0) через 24 недели

Анализ представленных данных в Таблице 3.4 и на Рисунках 3.15 – 3.18 показывает, что при включении в группы наблюдается равномерное распределение пациентов по степеням тяжести КТ (равные доли 1-й и 2-й степени тяжести). Статистически значимых различий между группами не выявлено.

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 замедляли процесс клинического улучшения и снижения степени тяжести токсичности.

3.3.3 Динамика количественных показателей тяжести дерматологических нежелательных явлений

В данном разделе представлена динамика абсолютных и относительных изменений показателей кожной токсичности от момента включения в исследование до контрольных точек. Поскольку изменения у отдельных пациентов имеют разнонаправленный характер (как положительный, так и отрицательный), расчет коэффициента вариации не проводился.

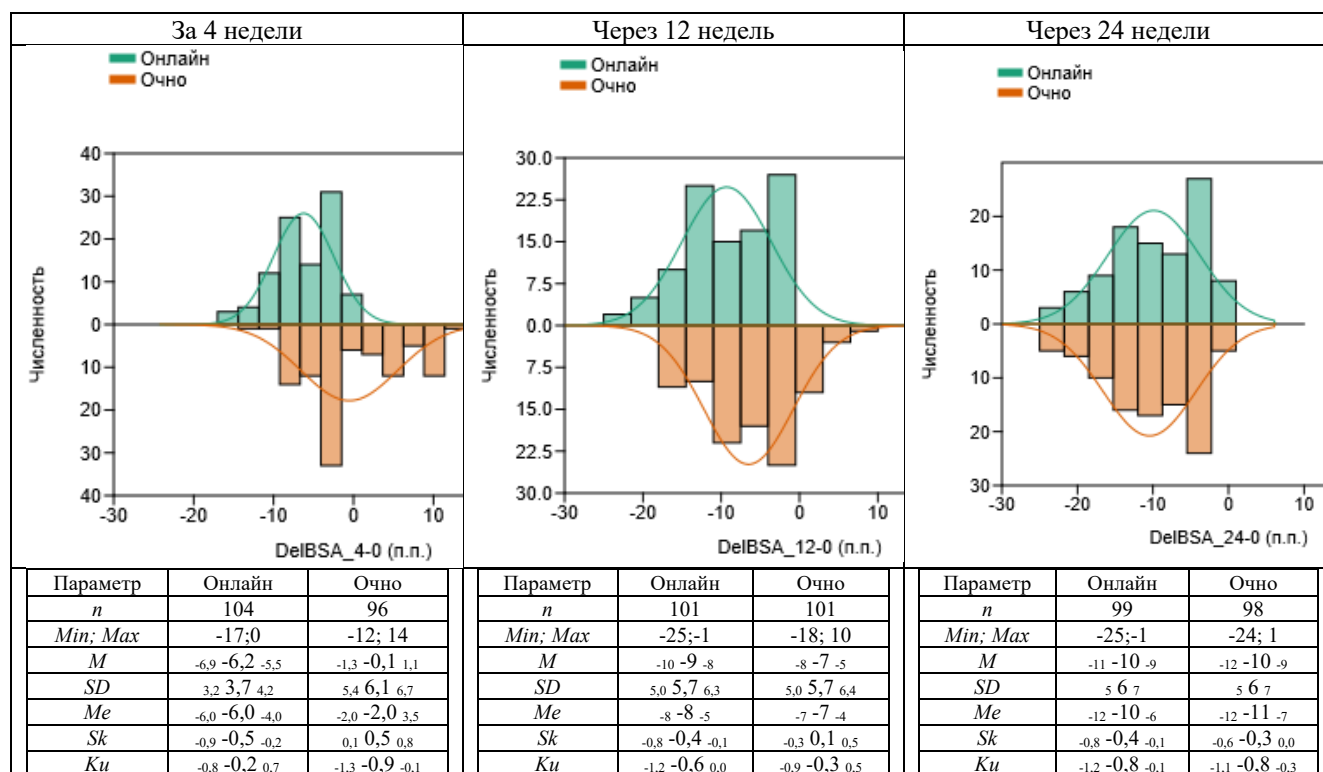


Рисунок 3.19 – Параметры распределения абсолютных изменений индекса BSA в каждой контрольной точке по сравнению с включением

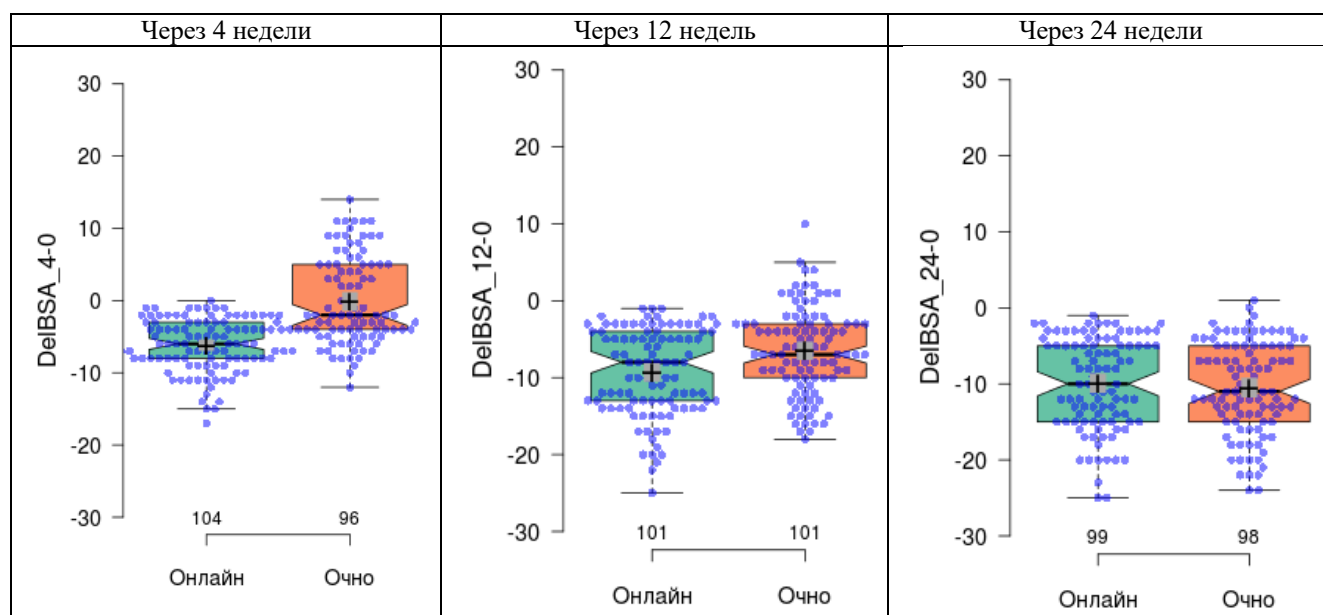


Рисунок 3.20 – Абсолютные изменения индекса BSA в каждой контрольной точке по сравнению с включением

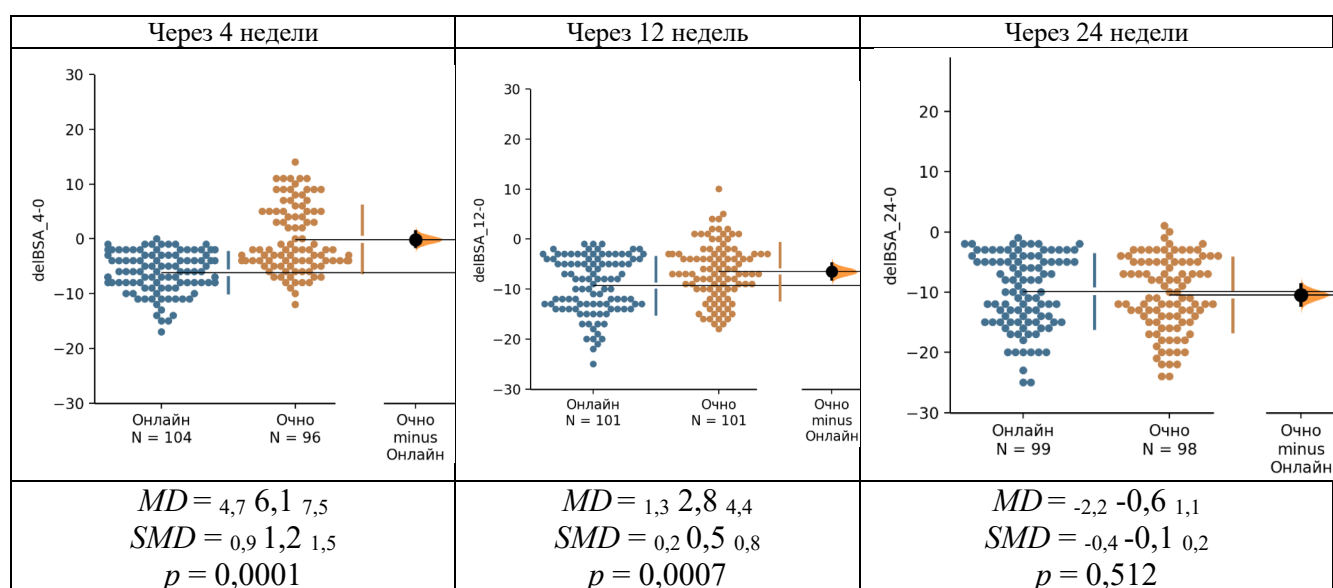


Рисунок 3.21 – Результаты сравнения групп по абсолютным изменениям индекса BSA в каждой контрольной точке по сравнению с включением (Графики Гарднера-Олтмена)

В онлайн-группе (Рисунки 3.19 – 3.21) уже в первые 4 недели зафиксировано стабильное снижение индекса BSA в среднем на 6 п.п. [5;8], тогда как в очной группе в этот период отмечалась разнонаправленная динамика без статистической значимости.

К 12-й неделе исследования онлайн-группа достигла максимального эффекта со снижением индекса BSA на 9 п.п [8;10] у всех пациентов, в то время как очная группа показала значимое снижение лишь на 7 п.п. [5;8].

К концу исследования (24-я неделя) онлайн-группа сохраняла стабильное и выраженное преимущество: поддерживался положительный и стабильный результат, тогда как в очной группе только к этому сроку было достигнуто сравнимое снижение индекса BSA (10 п.п. [9;12]), причем у одного пациента положительная динамика так и не была достигнута.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют преимущество онлайн-формата наблюдения и подтверждают его клиническую эффективность, демонстрируя более быстрое и выраженное снижение индекса BSA.

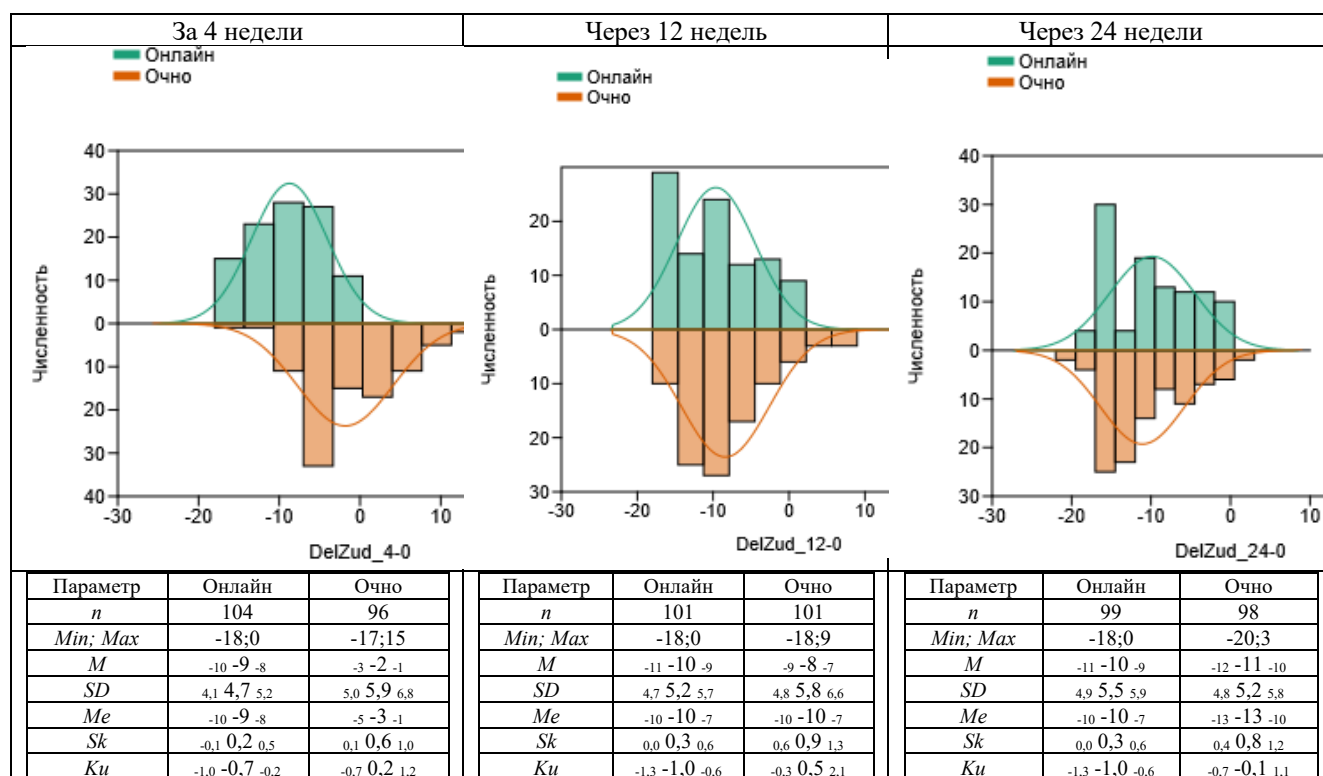


Рисунок 3.22 – Параметры распределения абсолютных изменений уровня зуда в каждой контрольной точке по сравнению с включением

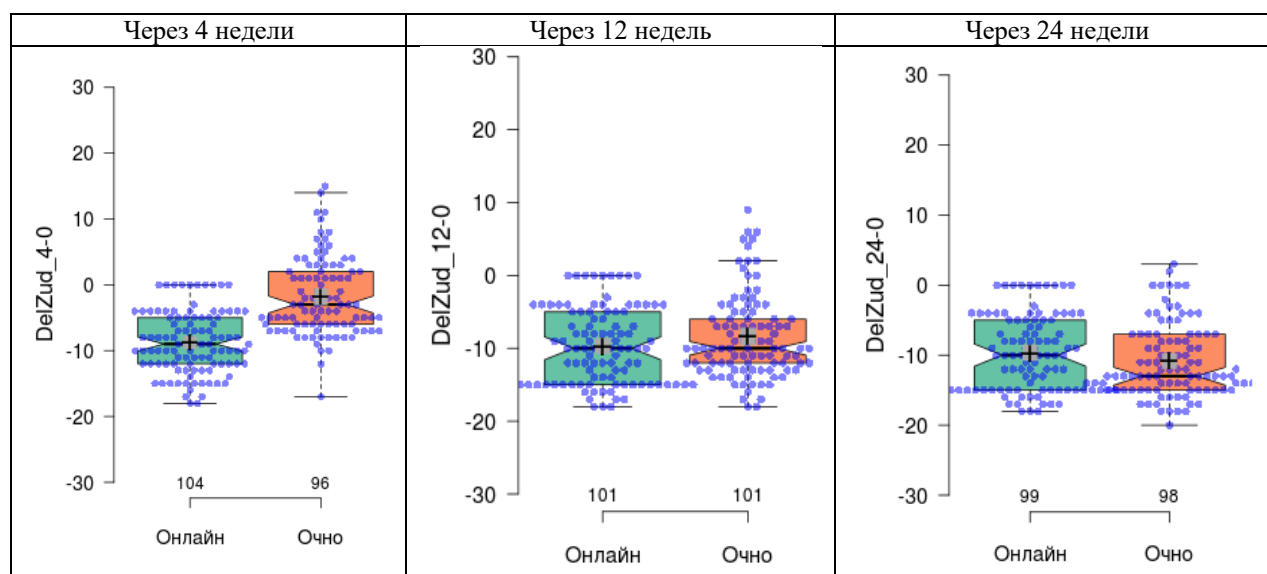


Рисунок 3.23 – Абсолютные изменения уровня зуда в каждой контрольной точке по сравнению с включением

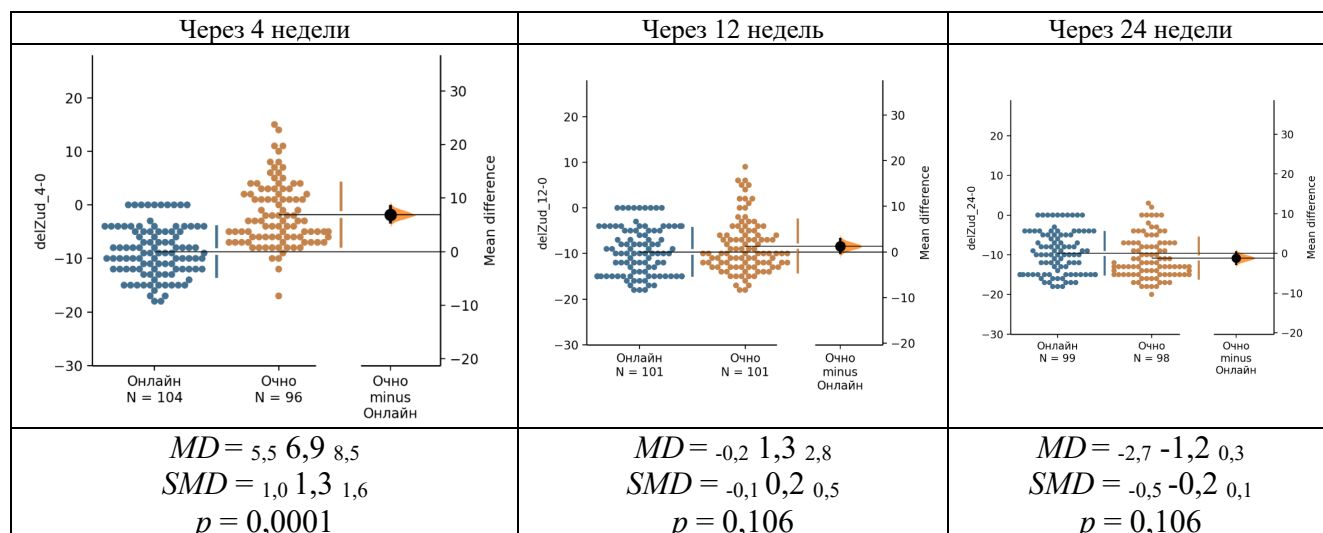


Рисунок 3.24 – Результаты сравнения групп по абсолютным изменениям уровня зуда в каждой каждой контрольной точке по сравнению с включением (Графики Гарднера-Олтмена)

Сравнительный анализ динамики уровня зуда (Рисунки 3.22 – 3.34) выявил существенные различия между группами наблюдения. В онлайн-группе значимое снижение показателя на 9 п.п. [8;10] было достигнуто уже в первые 4 недели, с последующим снижением на 10 п.п. [9;11] к 12-й и 24-й неделям. В то время как в очной группе на 4 неделе исследования снижение показателя уровня зуда оказалось минимальным (2 п.п. [1;3]), и лишь к 24-й неделе был достигнут сопоставимый результат (11 п.п. [10;12]).

Таким образом, онлайн-формат наблюдения с применением системы удаленного мониторинга обеспечил значительно более быстрое и стабильное снижение уровня зуда, демонстрируя преимущество в эффективности на ранних этапах терапии по сравнению с традиционным очным наблюдением, где выраженный эффект был достигнут только к концу исследования.

Качественная динамика индекса BSA и уровня зуда

Данные Таблицы 3.5 отражают структуру групп по динамике индекса BSA и уровня зуда с результатами статистического сравнения (точный критерий Фишера-Фримана-Холтона).

Таблица 3.5 – Структура групп по качественной оценке динамики индекса BSA и уровня зуда относительно включения в контрольных точках

Показатель	Период	Характер изменения	Онлайн		Очно		p-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона	Коэффициент сопряженности 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		
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

Продолжение Таблицы 3.5

		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		

Результаты анализа данных, приведенные в Таблице 3.5 показывают, что в онлайн-группе в каждой контрольной точке доля пациентов с улучшением индекса BSA значимо больше долей пациентов с ухудшениями.

К 4 и 12 неделям доля пациентов с улучшениями индекса BSA (регресс высыпаний) в онлайн-группе 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.

Таким образом, проведенный анализ данных выявил выраженную зависимость динамики индекса BSA от формата и частоты наблюдения: удаленный

мониторинг 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.

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.

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

3.3.4 Сравнение количественных показателей тяжести дерматологических нежелательных явлений внутри групп

В исследовании был применен дисперсионный анализ с повторными измерениями (RANOVA) для оценки динамики количественных показателей индекса BSA и уровня зуда в контрольных точках на 4, 12 и 24 неделях наблюдения.

Данный метод позволил решить две основные задачи: провести объективное сравнение эффективности онлайн- и очного форматов мониторинга кожной токсичности и получить статистическое подтверждение причинной связи между выявленными различиями и особенностями применяемого мониторинга (способ и частота), что опровергает возможность объяснения результатов случайными факторами.

Таблица 3.6 – Результаты дисперсионного анализа с повторными наблюдениями (RANOVA) для BSA (%)

Фактор	Критерий	Значение критерия	df	p - значение	Эффект η^2 / ω^2
Время	F _{Greenhouse-Geisse}	375,78	1,8068	2,1·10 ⁻⁸⁰	0,68
Время*Группа	F _{Greenhouse-Geisse}	45,27	1,8068	9,8·10 ⁻¹⁷	0,20
Группа	F	60,88	1	4,9·10 ⁻¹³	0,14

Согласно данным дисперсионного анализа (Таблица 3.6), выявлены статистически значимые различия в значениях индекса BSA между контрольными точками. Различия характеризуются сильным эффектом ($\eta^2 \geq 0,37$), который, однако, зависел от группы наблюдения. Это указывает на то, что стратегия ведения пациентов (онлайн или очно) оказывала существенное и неоднородное влияние на динамику индекса BSA в различные периоды наблюдения.

Таблица 3.7 – Результаты попарных апостериорных сравнений BSA (%) в контрольных точках времени в онлайн-группе

№ недели	M Среднее (%) с 95%-ыми ДИ	Сравниваемые временные точки (нед)		С 95%-ыми ДИ		p _{Holm}
				MD Средняя разность (%)	SMD Стандартизированный эффект по Коэну	
0	8,6 10 11	0	4	5,2 6,3 7,3	1,3 1,8 2,3	10 ⁻²⁷
4	3,2 3,7 4,3	0	12	7,9 9,5 11,0	2,0 2,7 3,5	10 ⁻²⁷
12	0,34 0,52 0,73	0	24	8,2 9,9 11,6	2,1 2,9 3,6	10 ⁻²⁷
24	0,010 0,06 0,14	4	12	2,6 3,2 3,8	0,67 0,93 1,2	10 ⁻²³
		4	24	2,9 3,7 4,4	0,76 1,1 1,4	10 ⁻²²
		12	24	0,23 0,46 0,69	0,06 0,13 0,20	5·10 ⁻⁷

Таблица 3.8 – Результаты попарных апостериорных сравнений BSA (%) в контрольных точках в очной группе

№ недели	M Среднее (%) с 95%- ыми ДИ	Сравниваемые временные точки (нед)		С 95%-ыми ДИ		p_{Holm}
				MD Средняя разность (%)	SMD Стандартизированный эффект по Козну	
0	11 12 14	0	4	-2,0 -0,13 1,7	-0,36 -0,02 0,31	0,85
4	11 12 14	0	12	5,5 7,1 8,7	0,89 1,3 1,7	10^{-19}
12	4,3 5,0 6,1	0	24	9,3 11 13	1,5 2,0 2,5	10^{-27}
24	0,81 1,1 1,5	4	12	6,1 7,2 8,4	0,97 1,31 1,65	10^{-27}
		4	24	9,3 11 13	1,5 2,0 2,6	10^{-27}
		12	24	3,1 4,0 4,8	0,51 0,72 0,93	10^{-21}

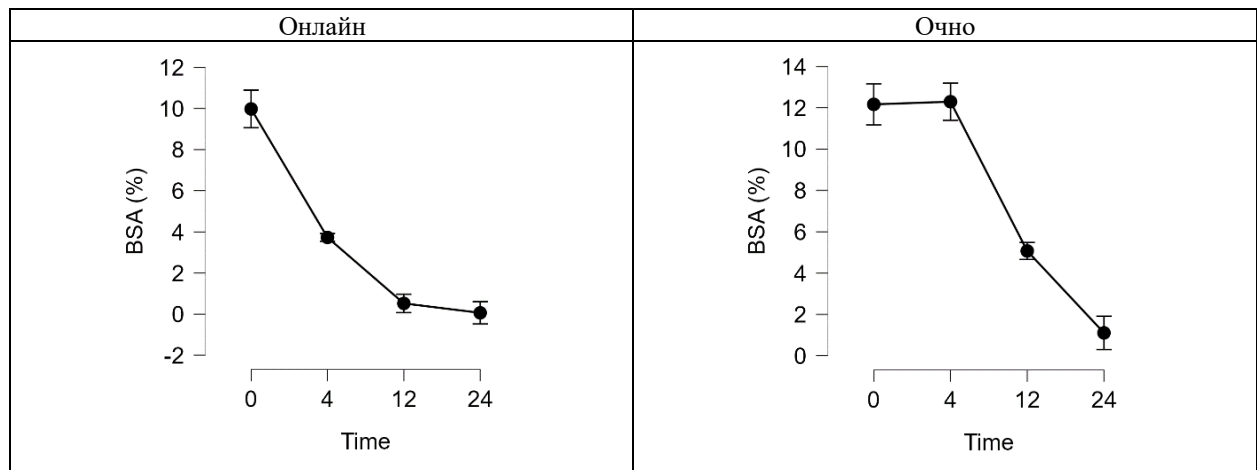


Рисунок 3.25 – Средние значения индекса BSA с 95%-ыми ДИ в контрольных точках времени в каждой группе

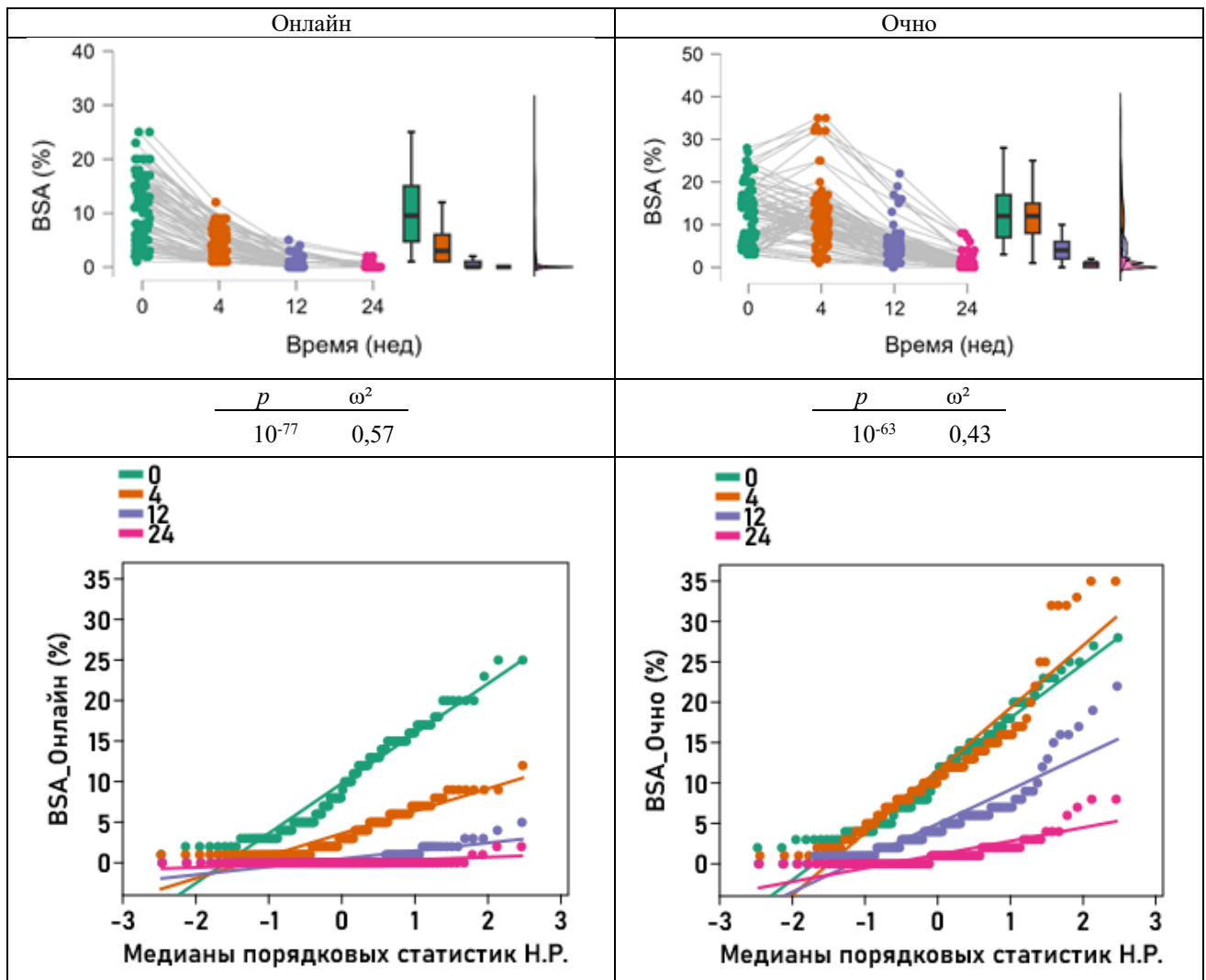


Рисунок 3.26 – Графики дождевых облаков и вероятностные графики индекса BSA в группах сравнения

Результаты анализа данных, представленные в Таблицах 3.7 – 3.8 и на Рисунках 3.25 – 3.26, показывают, что в онлайн-группе зафиксировано статистически значимое снижение индекса BSA на всех контрольных точках ($p < 0,005$) с сильным эффектом различий ($\eta^2 \geq 0,37$). Основное улучшение показателя достигнуто уже к 4-й неделе, что подтверждает высокую эффективность удаленного мониторинга.

В очной группе общий эффект изменений также является сильным, но на 4-й неделе по сравнению с включением различия не являются статистически значимыми (p -значение $> 0,05$) – Таблица 3.8. Значимое снижение индекса BSA в этой группе произошло лишь к 12-й и 24-й неделям.

Таблица 3.9 – Результаты дисперсионного анализа с повторными наблюдениями (RANOVA) для уровня зуда по шкале 5-D

Фактор	Критерий	Значение критерия	df	p - значение	Эффект η^2 / ω^2
Время	F _{Greenhouse-Geisse}	470,78	1,6663	10 ⁻⁸⁴	0,72
Время*Группа	F _{Greenhouse-Geisse}	77,0	1,6663	10 ⁻²⁴	0,31
Группа	F	118,06	1	10 ⁻²¹	0,24

Данные в Таблице 3.9 показывают, что в контрольных точках имеются статистически значимые различия значений уровня зуда по шкале 5-D, эффект различий сильный ($\eta^2 \geq 0,37$), но зависит от группы.

Сильный размер эффекта подтверждает, что эта сложная, непараллельная динамика является не случайной, а статистически надежной и клинически важной – стратегия ведения пациентов (онлайн или очно) оказывала сильное и неодинаковое влияние на контроль зуда в разные периоды наблюдения.

Таблица 3.10 – Результаты попарных апостериорных сравнений уровня зуда по шкале 5-D в контрольных точках онлайн-группы

№ недели	M Среднее (%) с 95%-ыми ДИ	Сравниваемые временные точки (нед)		С 95%-ыми ДИ		p _{Holm}
				MD Средняя разность (%)	SMD Стандартизированный эффект по Коэну	
0	14 15 16	0	4	7,5 8,8 10	2,3 3,1 3,8	10 ⁻³²
4	5,5 5,9 6,4	0	12	8,2 10 11	2,6 3,4 4,2	10 ⁻³¹
12	5,0 5,1 5,2	0	24	8,3 10 11	2,6 3,4 4,3	10 ⁻³¹
24	5,0 5,0 5,0	4	12	0,36 0,88 1,4	0,12 0,31 0,50	4·10 ⁻⁵
		4	24	0,39 0,95 1,5	0,13 0,33 0,54	4·10 ⁻⁵
		12	24	-0,04 0,07 0,19	-0,015 0,026 0,066	0,090

Таблица 3.11 – Результаты попарных апостериорных сравнений уровня зуда по шкале 5-D в контрольных точках очной группы

№ недели	M Среднее (%) с 95%-ыми ДИ	Сравниваемые временные точки (нед)		С 95%-ыми ДИ		p _{Holm}
				MD Средняя разность (%)	SMD Стандартизированный эффект по Коэну	
0	15 16 17	0	4	-0,19 1,6 3,4	-0,45 -0,06 0,96	0,018
4	14 15 16	0	12	7,7 9,2 11	2,6 1,9 3,3	10 ⁻²⁷
12	6,7 7,1 7,6	0	24	9,7 11 13	3,1 2,4 3,9	10 ⁻³²
24	5,0 5,1 5,3	4	12	6,6 7,6 8,6	2,1 1,6 2,7	10 ⁻³³
		4	24	8,4 9,6 11	2,7 2,0 3,4	10 ⁻³³
		12	24	1,4 2,0 2,6	0,56 0,36 0,77	10 ⁻¹⁴

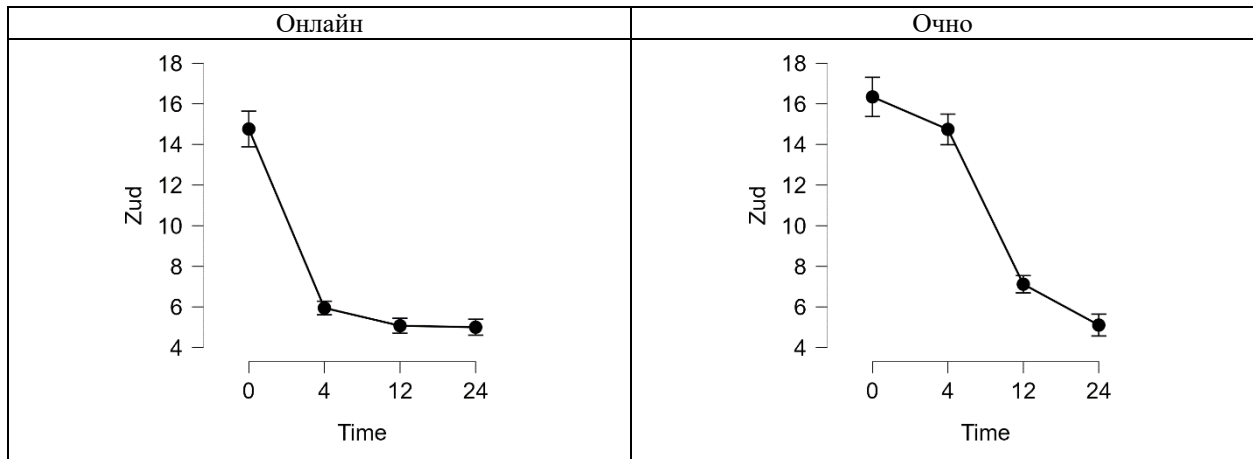


Рисунок 3.27 – Средние значения уровня зуда по шкале 5-D с 95%-ыми ДИ в контрольных точках в группах сравнения

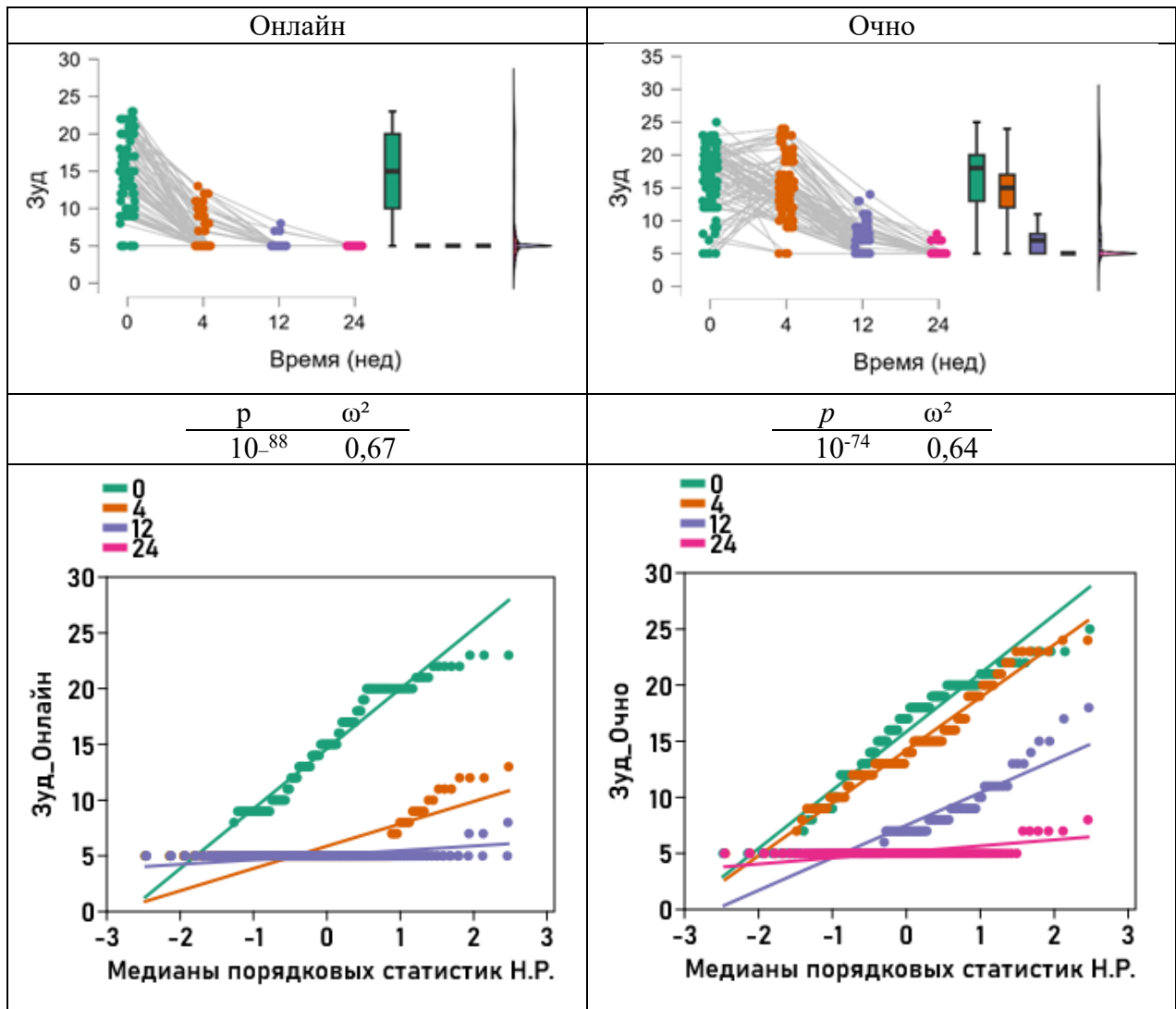


Рисунок 3.28 – Графики дождевых облаков и вероятностные графики уровня зуда по шкале 5-D в группах сравнения

Анализ полученных данных по показателю уровня зуда (Таблицы 3.10 – 3.11 и Рисунки 3.27 – 3.28) также выявил достоверные различия ($p < 0,005$): в онлайн-группе выраженное снижение уровня зуда отмечено уже к 4-й неделе ($p < 0,005$) и составило 8,8% [8;10], что демонстрирует быстрое достижение клинически значимого эффекта в то время как в очной группе статистически значимое улучшение показателя на 4-й неделе отсутствовало (p -значение $> 0,05$). Несмотря на сильный общий эффект в динамике, основное снижение показателя уровня зуда в очной группе произошло лишь к 12-й неделе и составило 9% [8;11] – Таблица 3.11.

Результаты комплексного анализа данных свидетельствуют о том, что удаленный мониторинг в онлайн-группе приводит к более раннему (к 4-й неделе) клинически значимому улучшению. Эффективность онлайн-формата является статистически и клинически значимо более высокой в сравнении с очным форматом. Данный эффект устойчив во времени и не является случайным.

3.3.5 Динамика степени тяжести дерматологических нежелательных явлений по шкале CTCAE-NCI v.5.0 в группах сравнения

Ниже показана структура пациентов в группах сравнения по степени тяжести кожной токсичности в соответствии с классификацией CTCAE-NCI v.5.0 в контрольных точках.

Статистический анализ данных, представленных в таблицах 3.12 – 3.13 и на рисунках 3.29 – 3.30, выявил статистически значимую связь между динамикой степени тяжести кожной токсичности по шкале CTCAE-NCI v.5.0 и контрольными точками наблюдения.

Таблица 3.12 – Структура онлайн-группы по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ-NCI v.5.0) в контрольных точках

Степень тяжести кожной токсичности по СТСАЕ-NCI	Период							
	Включение		Через 4 недели		Через 12 недель		Через 24 недели	
	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)
0	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2	76	57 69 80	101	84 92 96
1	56	42 51 60	110	95 100 100	31	18 28 40	4	0,88 3,6 10
2	54	40 49 58	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2
3	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2
N/A	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2	3	0,4 4,5 11	5	1,3 4,5 11
Всего	110	100	110	100	110	100	110	100

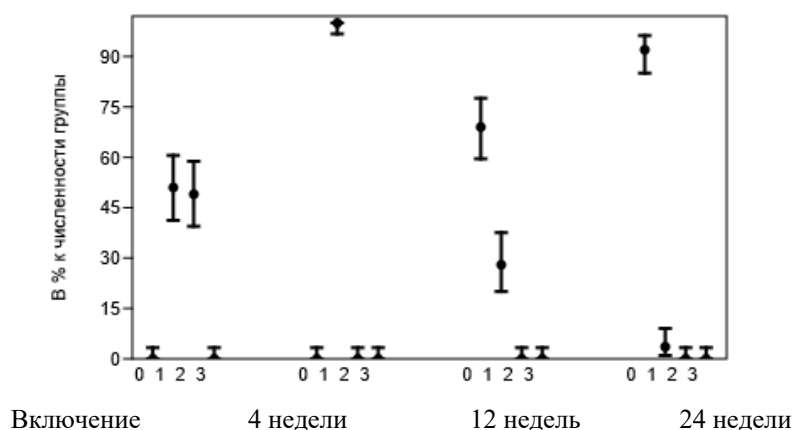


Рисунок 3.29 – Структура онлайн-группы по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ-NCI v.5.0) в контрольных точках с 95% ДИ для долей (подгруппа N/A не показана)

Таблица 3.13 – Структура очной группы по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ-NCI v.5.0) в контрольных точках

Степень тяжести кожной токсичности по СТСАЕ-NCI	Период							
	Включение		Через 4 недели		Через 12 недель		Через 24 недели	
	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)	<i>n</i> Чел.	<i>f</i> Доли (%)
0	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2	4	0,81 3,6 11	48	32 44 55
1	54	40 49 58	40	25 36 49	91	72 83 91	55	38 50 62
2	56	42 51 60	54	37 49 61	10	4,0 9,1 18	0	0,0 0,0 4,2
3	0	0,0 0,0 4,2	6	1,7 5,5 13	0	0,0 0,0 4,2	0	0,0 0,0 4,2
N/A	0	0,0 0,0 4,2	10	4,0 9,1 18	5	1,2 1,6 11	7	2,4 6,3 14
Всего	110	100	110	100	110	100	110	100

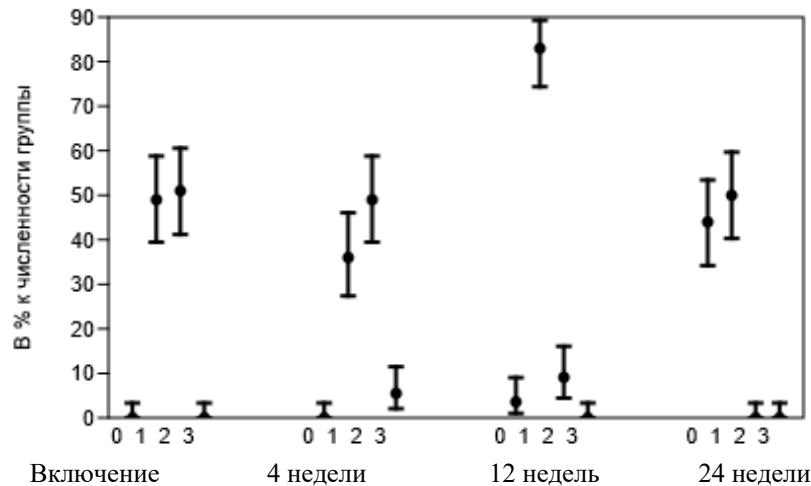


Рисунок 3.30 – Структура очной группы по степени тяжести кожной токсичности (СТСАЕ-NCI v.5.0) в контрольных точках с 95% ДИ для долей (подгруппа N/A не показана)

Значение p точного критерия Фишера-Фримана-Холтона ($4,6 \cdot 10^{-4}$) и показатели коэффициента сопряженности Крамера (0,60 [0,55; 0,65] для онлайн-группы и 0,45 [0,38; 0,52] для очной группы) демонстрируют статистически значимую зависимость распределения степени тяжести от периода наблюдения в обеих исследуемых группах. Данные показатели подтверждают наличие систематических изменений в состоянии пациентов на протяжении всего периода наблюдения, причем более интенсивная положительная динамика отмечается в онлайн-группе.

А именно, согласно данным таблиц 3.12 – 3.13, уже на 4-й неделе исследования в онлайн-группе все пациенты (100% [95; 100]) имели исключительно 1-ю степень тяжести. К 12-й неделе исследования доля пациентов с отсутствием КТ достигла 69% [57; 80], а к 24-й неделе этот показатель значительно возрос до 92% [84; 96].

В очной группе на 4-й неделе исследования распределение пациентов по степени тяжести было следующим: 1-я степень — 36% [25; 49], 2-я степень — 49% [37; 61], а у 5,5% пациентов [2; 13] регистрировалась 3-я степень тяжести. Только к 12-й неделе исследования в очной группе преобладали пациенты с 1-й степенью тяжести — 83% [72; 91], а пациенты с отсутствием КТ составили лишь 3,6% [1; 11].

На 24-й неделе исследования в очной группе доля пациентов с отсутствием КТ составила 44% [32; 55], пациенты с 1-й степенью тяжести составили 50% [38; 62].

Результаты апостериорного попарного сравнения долей с поправкой Бонферрони, представленные в таблице Г.1 Приложения Г, подтверждают статистическую значимость выявленных динамических изменений в обеих группах наблюдения.

Полученные данные свидетельствуют о более быстром и выраженном улучшении состояния пациентов в онлайн-группе по сравнению с очной группой.

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

Сравнительный анализ данных по количеству оказанных консультаций показал, что уже к 4-й неделе исследования между группами существовали статистически значимые различия (Таблица 3.14).

Статистический анализ данных 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.

Полученные результаты доказывают, что удаленный мониторинг 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: 10% [5;16], 6: 9% [4;15], 7: 7% [3;13] – Таблица 5) в связи с утяжелением состояния со стороны кожных покровов.

Таблица 3.14 – Общее количество оказанных консультаций и количество внеплановых консультаций в группах сравнения

Признак	Период	Уровень	Группа				<i>p</i> -значение точного критерия Фишера- Фримана- Холтона	Кoeffици- ент сопряженн ости 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 (%)		
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			

Продолжение Таблицы 3.14

	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		
Внеплановые консультации	0-4 неделя	Нет	102	86,7 92,7 96,5	72	56,3 65,5 73,8	$7,3 \cdot 10^{-7}$	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	$7,4 \cdot 10^{-7}$	0,24 0,32 0,39
		Есть	0	0 0 4,2	20	11,8 18,2 26,2		
		Всего	110	100	110	100		

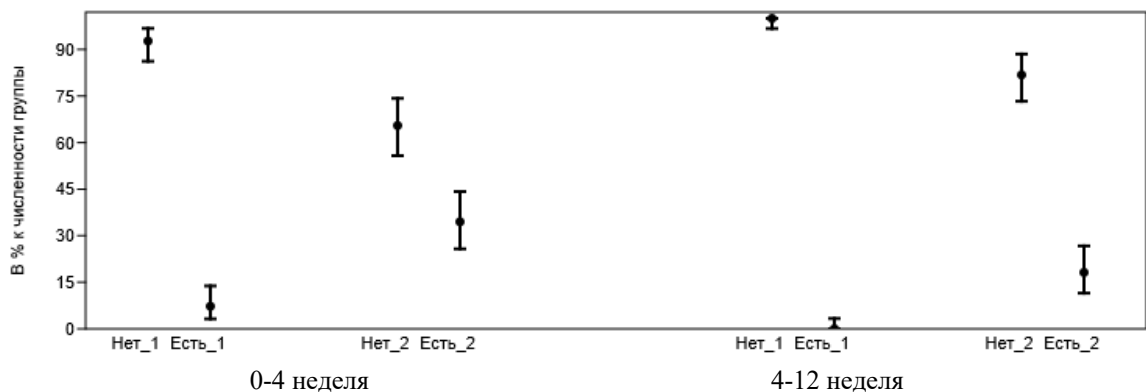


Рисунок 3.31 – Структура онлайн- (1) и очной (2) групп по наличию внеплановых консультаций в разные периоды времени с 95% ДИ для долей

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 удаленного мониторинга, но и его ресурсосберегающий потенциал.

Расчет средневзвешенной частоты консультаций за первые 4 недели наблюдения (наиболее критические в отношении утяжеления кожного процесса) представлен в Таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Частота оказанных консультаций в группах сравнения в 1 контрольной точке

Параметр	Группа онлайн-мониторинга (n=110)	Группа очного мониторинга (n=110)
Средняя частота консультаций	3.86 (SD = 0.65)	1.65 (SD = 0.87)
Соотношение частот	В 2.3 раза выше	-
Характер распределения	Правостороннее (сконцентрировано в диапазоне 3-5 консультаций)	Левостороннее (пик на 1 консультации)
Доминирующая категория	4 консультации (73.6%; 95% ДИ: 61.7–83.9%)	1 консультация (46.4%; 95% ДИ: 33.8–59.3%)
Отсутствующие категории	Пациенты с 0-2 консультациями	Пациенты с 4-5 консультациями
Статистическая значимость	p < 10⁻⁵⁰ (точный критерий Фишера-Фримана-Холтона)	

Регистрация внеплановых консультаций по поводу утяжеления кожной токсичности служила косвенным параметром, подтверждающим потребность в частом мониторинге (Таблица 3.14, Рисунок 3.31).

Удаленный мониторинг ассоциирован с более высокой частотой взаимодействия "пациент-врач" по сравнению с традиционным очным форматом.

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 клиническом сопровождении.

Ключевым показателем объективной 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).
- Исключение субъективного фактора при определении степени тяжести кожных проявлений.

Это создало основу для дисперсионного анализа взаимосвязи частоты консультаций и динамики патологического процесса.

Ниже представлены результаты однофакторного непараметрического дисперсионного анализа Краскелла-Уоллиса относительных изменений (в %) BSA за 4 недели в зависимости от числа консультаций в группах сравнения.

Таблица 3.16 – 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

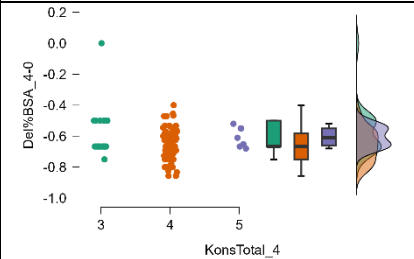
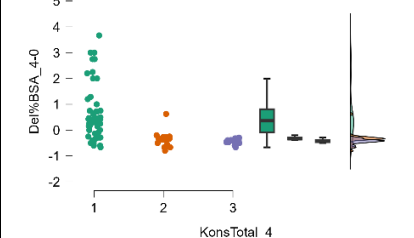
Группа	Критерий	Значение критерия	p – значение с 99% ДИ	Эффект ε^2 с 95% ДИ	Графики дождевых облаков
Онлайн	Н-Монте Карло	8,169	0,013 0,016 0,019	0,01 0,08 0,20	
Очная		39,85	0 0 0,0005	0,26 0,43 0,62	

Таблица 3.17 – 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.

Анализ данных выявил четкую зависимость между количеством проведенных консультаций и степенью снижения индекса BSA в группах сравнения. Как видно из Таблиц 3.16 и 3.17, 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 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).

Таким образом, выбранный протокол удаленного мониторинга 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.

Использование индекса BSA исключило субъективную вариабельность, подтвердив подлинность причинно-следственной связи.

Результаты анализа данных в очной группе (Таблица 3.16 и 3.18) 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 3.5 – 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.

Таблица 3.18 – 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

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

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.

Полученные результаты подтверждают важность частого и регулярного наблюдения за онкологическими пациентами для успешного контроля кожной токсичности.

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.

3.5 Сравнительная эффективность способов мониторинга в обеспечении непрерывности противоопухолевой терапии

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

Многочисленными исследованиями доказана прямая корреляция между показателями ECOG и выживаемостью пациентов: сохранение оптимального функционального статуса (ECOG 0-1) ассоциировано с существенным улучшением долгосрочных клинических исходов.

В этом контексте приобретает особое значение предотвращение прогрессирования кожной токсичности до тяжелых степеней. Система частого удаленного мониторинга с регулярной оценкой состояния кожных покровов позволяет своевременно корректировать симптоматическую (поддерживающую) терапию, сохраняя функциональные возможности пациента и обеспечивая проведение противоопухолевого лечения в запланированных режиме и дозировках.

Результаты анализа данных, полученных в ходе исследования представлены в Таблице 3.19 и визуализированы на Рисунке 3.32.

Результаты многофакторного анализа полученных данных (Таблица 3.19, Рисунок 3.32) демонстрируют абсолютное преимущество онлайн-группы в первые 4 недели наблюдения. В онлайн-группе 100% [96;100] пациентов завершили

период без изменения режима ПЛТ, в то время как в очной группе сохранить первоначальный режим ПЛТ 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.

Таблица 3.19 – Изменение режима противоопухолевой лекарственной терапии в группах сравнения

Признак	Период	Уровень	Группа				p-значение точного критерия Фишера- Фримана- Холтона	Коэффи- циент сопряже- нности V- Крамера с 95% ДИ
			Онлайн		Очно			
			Статистические оценки с 95%-ми ДИ					
			n Чел.	f Доли (%)	n Чел.	f 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		

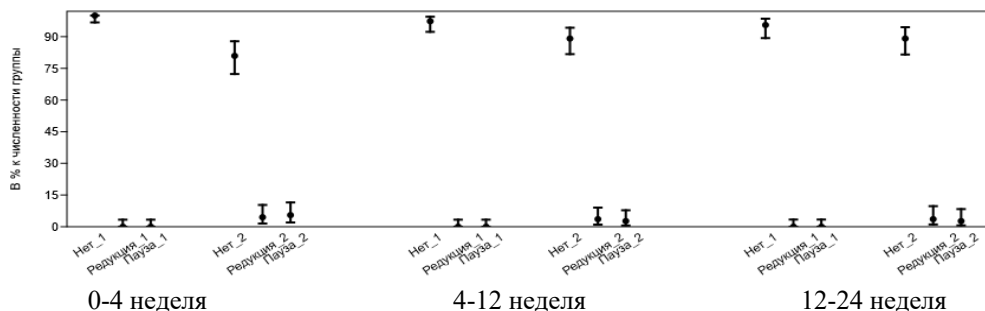


Рисунок 3.32 – Структура онлайн- (1) и очной (2) групп по коррекции п/о терапии в разные периоды времени с 95% ДИ для долей (подгруппа N/A не показана)

Таким образом, система удаленного мониторинга кожной токсичности обеспечивает непрерывность ПЛТ, 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.

Таким образом, удвоение частоты консультаций при удалённом мониторинге позволило:

- В 100% случаев купировать КТ СТСАЕ $\geq G1-2$ за первые 4 недели.
- Снизить риск изменения дозы или отмены ПЛТ 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.

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

3.6.1 Сравнительный анализ 2-летней беспрогрессивной выживаемости онкологических пациентов в зависимости от способа мониторинга

Для анализа показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости использован метод Каплана-Майера для двух групп сравнения: группы 1 (онлайн, удаленный мониторинг), группа 2 (очная, амбулаторные консультации).

Для наглядной оценки эффективности применяемых подходов в Таблице 3.20 представлены сравнительные данные двух групп пациентов.

Таблица 3.20 – Сводный отчет по показателю 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группах сравнения

Группа	Всего	N событий	Цензурировано	
			N	Проценты
онлайн (удаленный мониторинг)	72	39	33	45,8%
очная (амбулаторные консультации)	69	47	22	31,9%
Все	141	86	55	39,0%

Общая численность когорты составила 141 пациент: онлайн-группа (n=72) и очная группа (n=69).

Ключевым оцениваемым событием (конечная точка) в исследовании являлось прогрессирование онкологического заболевания. Анализ данных показал следующее: общее количество событий (зафиксированных случаев прогрессии заболевания) составило 86. В группе с удалённым мониторингом этот показатель был достоверно ниже — 39 событий против 47 событий в группе очного наблюдения.

Количество цензурированных наблюдений (пациентов, у которых на момент завершения анализа не произошло прогрессирования, что позволяет считать их остающимися в ремиссии) оказалось выше в онлайн-группе: 33 пациента (45,8%) против 22 пациентf (31,9%) в очной группе.

Таким образом, более высокий процент цензурированных данных в группе удалённого мониторинга (45,8% против 31,9%) наглядно свидетельствует о его преимуществе. Это указывает на то, что в онлайн-группе больше пациентов оставалось без прогрессирования заболевания, что косвенно отражает потенциал такого подхода в улучшении долгосрочных результатов лечения за счёт более оперативного управления кожной токсичности.

Таблица 3.21 – Средние значения показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группах сравнения

Группа	Среднее ^a			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
онлайн (удаленный мониторинг)	50,482	2,405	45,767	55,196
очная (амбулаторные консультации)	38,483	2,043	34,478	42,487
Все	44,669	1,677	41,383	47,956

Анализ показателей 2-летней беспрогрессивной выживаемости демонстрирует статистически значимое и клинически существенное преимущество

группы пациентов, находившихся под наблюдением с помощью системы удалённого мониторинга.

Как видно из Таблицы 3.21, среднее значение беспрогрессивной выживаемости в онлайн-группе составило 50,5 недель, что на 12 недель больше, чем в группе очного наблюдения (38,5 недель). Данный вывод подтверждается не только высокой статистической значимостью ($p < 0,001$), но и непересекающимися доверительными интервалами [45,8–55,2] для онлайн-группы и [34,5–42,5] для очной группы, что указывает на высокую достоверность полученных данных.

Таким образом, внедрение системы удалённого мониторинга не только обеспечило качественно новый уровень динамического наблюдения и оперативного дерматологического сопровождения для онкологических пациентов с кожной токсичностью, но и оказало непосредственное влияние на отдалённый прогноз, достоверно увеличив период контроля над заболеванием.

Таблица 3.22 – Медианы показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группах сравнения

Группа	Медиана ^a			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
онлайн (удаленный мониторинг)	49,0	,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

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

Согласно данным исследования (Таблица 3.22), медиана 2-летней беспрогрессивной выживаемости в онлайн-группе 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 телемедицинского подхода.

Полученные результаты позволяют рассматривать удалённый мониторинг 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.

Таблица 3.23 – Сравнения показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в исследуемых группах

	Chi- квадрат	ст.св.	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	13,888	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	16,948	1	,000
Tarone-Ware	16,301	1	,000

Представленные в Таблице 3.23 результаты статистического анализа с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) подтверждают существование значимых различий между группами по показателю 2-летней беспрогрессивной выживаемости, что исключает вероятность случайного характера выявленных закономерностей.

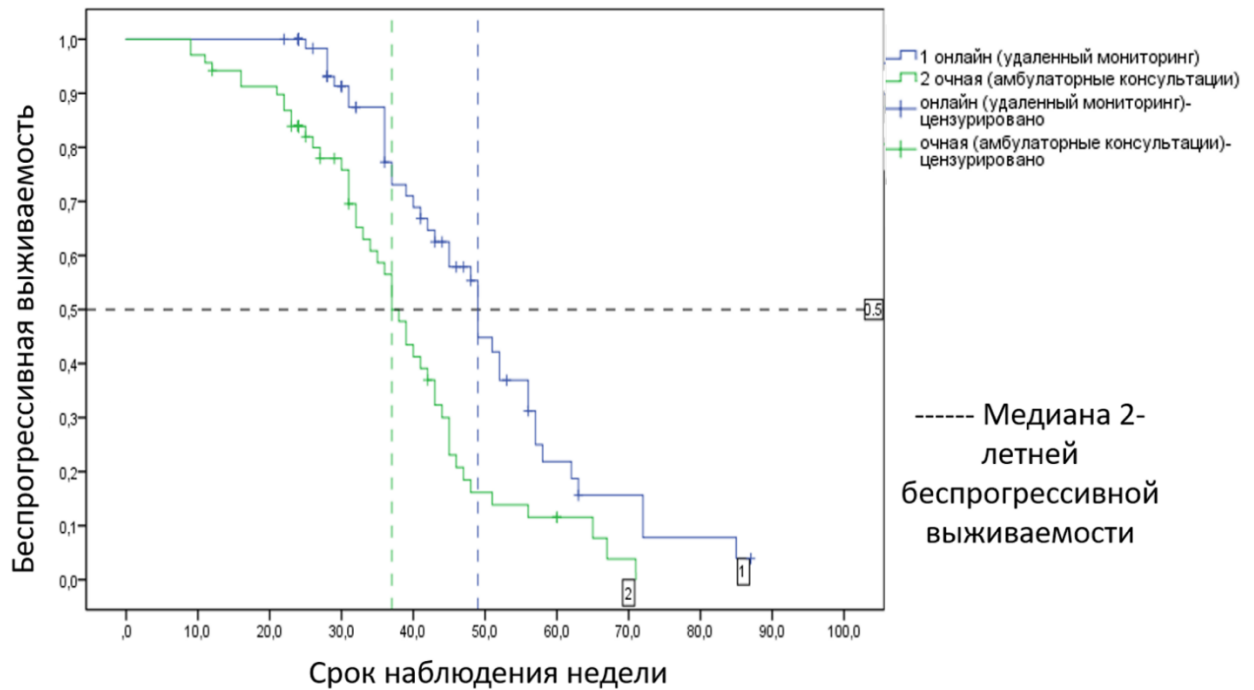


Рисунок 3.33 – Сравнение 2-летней беспрогрессивной выживаемости между группами 1 (онлайн) и 2 (очная). График Каплана-Майера

Сравнительный анализ динамики 2-летней беспрогрессивной выживаемости, выполненный с помощью метода Каплана-Майера и представленный на Рисунке 3.33, 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.

Обсуждение полученных данных: внедрение разработанной программы удалённого мониторинга для управления дНЯ у онкологических пациентов достоверно повышает 2-летнюю беспрогрессивную выживаемость на 12 недель.

Ключевые механизмы данного эффекта:

1. **Контроль дНЯ → Сохранение функционального статуса:** регулярный и частый телемониторинг продемонстрировал исключительную эффективность в предотвращении прогрессирования дНЯ до тяжелых степеней (3 и более). Благодаря данной системе наблюдения 100% пациентов

в онлайн-группе сохранили оптимальный функциональный статус (ECOG 0-1).

2. **Профилактика изменения режима противоопухолевой лекарственной терапии:** удалённый мониторинг позволил обеспечить 100% сохранение дозовой интенсивности ПЛТ ($p < 0,005$).
3. Современные исследования [34, 158, 161] доказывают: сохранение ECOG ≤ 1 при удаленном мониторинге ассоциировано с увеличением медианы беспрогрессивной выживаемости за счет непрерывности противоопухолевого лечения – Рисунок 3.34.

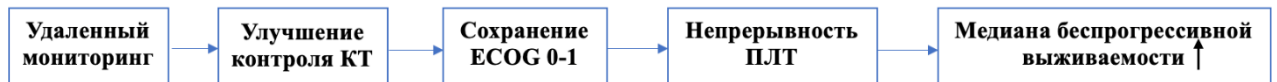


Рисунок 3.34 – Механизм эффекта влияния УМ на онкологический исход

Таким образом, телемедицинские платформы формируют новый стандарт оказания поддерживающей помощи онкологическим пациентам, где управление дНЯ становится стратегическим фактором улучшения онкологических исходов.

3.6.2 Анализ показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости онкологических пациентов в группах сравнения в зависимости от препарата таргетной терапии

В рамках углубленного анализа исследования была проведена стратификация показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в зависимости от вида применяемой таргетной терапии. Особое внимание было уделено препаратам цетуксимаб и панитумумаб — ключевым представителям класса ингибиторов EGFR, которые демонстрируют наибольшую частоту развития дНЯ.

Данный выбор обусловлен не только их широким применением в клинической практике, но и выраженным дерматологическим профилем токсичности, что делает эти препараты идеальной моделью для оценки эффективности системы удаленного мониторинга.

Таблица 3.24 – Сводный отчет по наблюдениям для препарата цетуксимаб в группах сравнения

Группа	Всего	N событий	Цензурировано	
			N	Проценты
онлайн (удаленный мониторинг)	43	21	22	51,2%
очная (амбулаторные консультации)	42	32	10	23,8%
Все	85	53	32	37,6%

Анализ данных по пациентам, получавшим терапию препаратом цетуксимаб, выявил существенное преимущество системы удаленного мониторинга по показателю 2-летней беспрогрессивной выживаемости.

Как демонстрирует Таблица 3.24, в онлайн-группе из 43 пациентов только у 21 (48,8%) было зарегистрировано событие – прогрессирование онкологического заболевания. При этом 22 пациента (51,2%) оставались в состоянии ремиссии, что классифицируется как цензурированное наблюдение.

В группе очного наблюдения динамика значительно менее благоприятна: из 42 пациентов у 32 (76,2%) произошло прогрессирование заболевания, и лишь 10 пациентов (23,8%) сохранили контроль над болезнью.

Разница в доле пациентов без прогрессирования заболевания составила 27,4% в пользу группы с удаленным мониторингом.

Данный результат наглядно демонстрирует, что постоянный телемедицинский контроль позволяет не только эффективно управлять кожной токсичностью, но и существенно влияет на основные онкологические исходы, обеспечивая более длительный контроль над основным заболеванием.

Результаты исследования, представленные в Таблице 3.25 и на Рисунке 3.35, демонстрируют убедительное преимущество телемедицинского подхода у пациентов, получавших терапию цетуксимабом.

Медиана показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в группе удалённого мониторинга достигла 48 недель [95% ДИ 40; 56], что на 11 недель превышает результат группы стандартного очного наблюдения - 37 недель [95% ДИ 29; 44].

Таблица 3.25 – Медианы показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости для препарата цетуксимаб в группах сравнения

Группа	Медиана значения ^а			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
онлайн (удаленный мониторинг)	48,0	3,83	40,49	55,51
очная (амбулаторные консультации)	37,0	3,88	29,40	44,60
Все	42,0	3,41	35,32	48,68

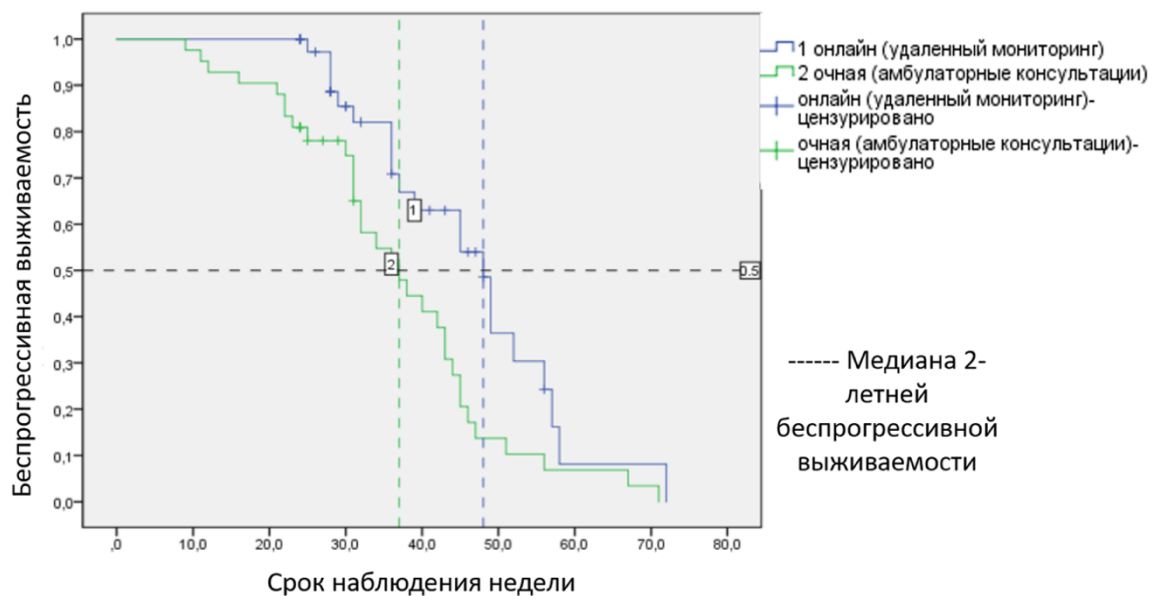


Рисунок 3.35 – 2-летняя беспрогрессивная выживаемость пациентов, получавших терапию препаратом цетуксимаб, в группах сравнения

Статистическая значимость данного преимущества подтверждается результатом log-rank теста ($p < 0,001$), что исключает случайный характер наблюдаемых различий. Особенно показательным является отсутствие перекрытия доверительных интервалов между группами, что подчеркивает надежность и клиническую релевантность полученных результатов.

Таблица 3.26 – Сводный отчет по наблюдениям для препарата панитумумаб в группах сравнения

Группа	Всего	N событий	Цензурировано	
			N	Проценты
онлайн (удаленный мониторинг)	21	11	10	47,6%
очная (амбулаторные консультации)	17	9	8	47,1%
Все	38	20	18	47,4%

Результаты сравнительного анализа данных демонстрируют клинически значимое преимущество онлайн-группы при сравнении 2-летней беспрогрессивной выживаемости по препарату панитумумаб.

При большей численности когорты (21 пациент против 17 в очной группе) доля пациентов без прогрессирования заболевания в онлайн-группе достигла 47,6% против 47,1% в группе очного наблюдения.

Таблица 3.27 – Медианы показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости для препарата панитумумаб в группах сравнения

Группа	Медиана значения ^a			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
онлайн (удаленный мониторинг)	51,0	2,57	45,97	56,03
очная (амбулаторные консультации)	35,0	2,88	29,37	40,64
Все	42,0	3,14	35,85	48,15

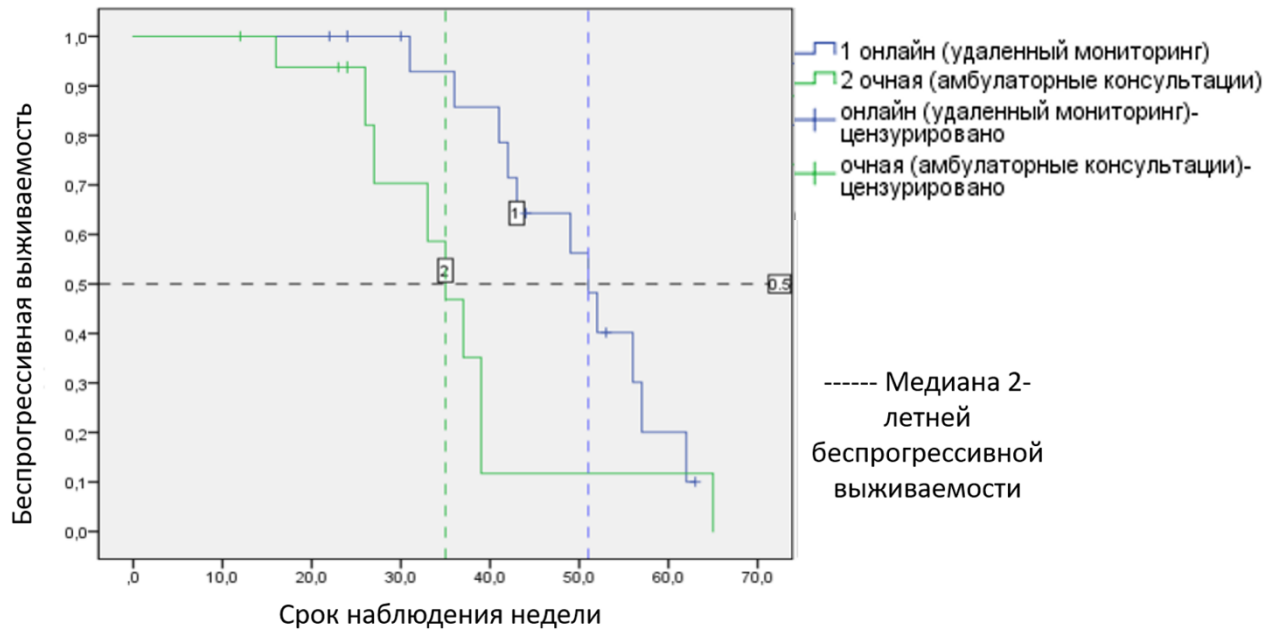


Рисунок 3.36 – 2-летняя беспрогрессивная выживаемость пациентов, получавших терапию препаратом панитумумаб, в группах сравнения

Результаты сравнительного анализа данных продемонстрировали эффективность системы удаленного мониторинга у пациентов, получавших терапию панитумумабом.

Как следует из данных Таблицы 3.27, медиана показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости в онлайн-группе наблюдения достигла 51 недели [95% ДИ: 46,0-56,0], что на 16 недель превышает результат группы очного наблюдения - 35 недель [95% ДИ: 29,4-40,6].

Преимущество удаленного мониторинга визуализировано на Рисунке 3.36, где кривые выживаемости демонстрируют прогрессирующее расхождение в пользу онлайн-группы.

Полученные данные позволяют обосновать внедрение удалённого контроля дНЯ в стандарты ведения онкологических пациентов как фактора улучшения долгосрочных исходов.

Обсуждение полученных результатов: анализ полученных данных убедительно свидетельствует о клинически значимом преимуществе системы удаленного мониторинга для оказания поддерживающей терапии дНЯ у пациентов,

получающих таргетную терапию ингибиторами EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), выражающемся в статистически значимом улучшении показателя 2-летней беспрогрессивной выживаемости.

Потенциальные механизмы клинической эффективности удаленного мониторинга включают:

1. **Оптимизацию поддерживающей терапии:** УМ обеспечивает непрерывный динамический мониторинг субъективных симптомов и объективных параметров, позволяя персонализировать и своевременно корректировать проявления дНЯ, что предотвращает декомпенсацию состояния (сохранение ECOG ≤ 1).
2. **Повышение приверженности:** Упрощение коммуникации и минимизация барьеров доступа усиливают вовлеченность пациента в соблюдение протоколов длительной терапии.
3. **Управление токсичностью:** Раннее выявление и купирование дНЯ снижает их тяжесть и продолжительность.
4. **Обеспечение равного доступа** к специализированной дерматологической помощи вне зависимости от территориальной удаленности.

Наблюдаемый эффект характеризуется взаимосвязью функционального статуса пациентов (оцениваемого по шкале ECOG Performance Status) с показателями выживаемости в онкологии.

Многочисленные проспективные исследования и мета-анализы, включая работы Vuccheri et al. (1996), Maione et al. (2005) и Quinten et al. (2015), убедительно доказали, что показатель общего состояния (ECOG PS) является независимым прогностическим фактором. Пациенты с сохранным функциональным статусом (ECOG 0-1) обладают рядом ключевых преимуществ, что напрямую влияет на возможность проведения терапии в оптимальном режиме и определяет ее конечную эффективность [68]

Таким образом, в контексте настоящего исследования можно утверждать, что система удаленного мониторинга вносит существенный вклад в поддержание

оптимального функционального статуса пациентов (ECOG 0-1) через несколько взаимосвязанных механизмов:

Во-первых, благодаря УМ обеспечивается своевременная коррекция дерматологических нежелательных явлений, что предотвращает их переход в тяжелые формы и последующее ухудшение общего состояния пациентов.

Во-вторых, минимизация необходимости частых и длительных поездок в медицинские учреждения способствует снижению физического и психологического стресса, связанного с необходимостью частых длительных поездок в клинику.

В-третьих, удобный формат телемониторинга повышает приверженность пациентов лечению, обеспечивает структурированную обратную связь.

Наконец, непрерывный сбор данных о состоянии кожных покровов пациента позволяет осуществлять динамическую оптимизацию поддерживающей терапии с персонализированным подбором симптоматического лечения.

Следовательно, разработанная программа удаленного мониторинга представляет собой эффективную модель сопровождения онкологических пациентов на таргетной терапии ингибиторами EGFR, а также иммунотерапии, демонстрирующую значимое преимущество в ключевом показателе эффективности – 2-летняя беспрогрессивная выживаемость. Этот эффект опосредован поддержанием стабильного функционального статуса (ECOG), являющегося общепризнанным предиктором онкологической выживаемости. Полученные данные обосновывают целесообразность внедрения УМ в рутинную клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непрерывность противоопухолевой лекарственной терапии признана критическим фактором улучшения долгосрочных онкологических исходов. Согласно данным международных исследований [138, 158] до 34% прерываний лечения обусловлены несвоевременной коррекцией дерматологических нежелательных явлений.

Традиционная реактивная модель мониторинга, основанная на плановых очных визитах, демонстрирует ограниченную эффективность в профилактике и своевременной коррекции осложнений.

Поддерживающая терапия дНЯ на сегодняшний день является неотъемлемой составляющей противоопухолевых схем лечения. К задачам поддерживающей терапии в онкологии относятся не только уменьшение интенсивности симптомов и осложнений злокачественных новообразований, но и регулярный контроль нежелательных явлений, повышение комплаенса к проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, улучшение эмоционального статуса онкологических пациентов. Для решения поставленных задач необходимо тесное междисциплинарное взаимодействие между врачами онкологами и дерматологами [28, 37]

Учитывая вышесказанное, в повседневной клинической практике пациентам с дНЯ требуется регулярный мониторинг их состояния и своевременное оказание поддерживающей терапии.

Однако, отсутствие регулярного мониторинга дНЯ в межкурсовые периоды (≥ 2 недели) приводит к запоздалой диагностике прогрессирования дНЯ и к вынужденному решению о редукации дозы или отмене высокоэффективной ПЛТ при критическом утяжелении состояния.

Настоящее исследование оценивало эффективность еженедельного удаленного мониторинга онкологических пациентов с дНЯ 1-2 степени тяжести. Ключевым фокусом стал сравнительный анализ 2-летней беспрогрессивной выживаемости в зависимости от способа наблюдения, поскольку именно

показатели выживаемости и контроль нежелательных явлений являются краеугольными критериями эффективности противоопухолевой лекарственной терапии.

Удаленный мониторинг позволил в короткие сроки добиться выраженного улучшения состояния со стороны кожных покровов без эпизодов утяжеления и продолжать основную противоопухолевую лекарственную терапию в полном объеме без модификации режима или полной отмены. Регулярный и частый контроль дНЯ обеспечили сохранение стабильного функционального статуса ECOG 0-1 – ключевого прогностического фактора выживаемости в онкологии.

Повсеместное рутинное использование разными категориями пациентов смартфонов и планшетов делает крайне актуальной идею оперативного сбора данных о состоянии здоровья пациента с использованием онлайн-программ на базе мобильных приложений в рамках развития телемедицины.

В настоящее время существуют убедительные доказательства эффективности удаленного мониторинга, позволяющие своевременно собирать информацию о состоянии пациента, находящегося за пределами лечебного учреждения [158]. На сегодняшний день УМ получает все большее распространение и имеет значительные перспективы, так как позволяет повысить не только доступность, качество и безопасность медицинской помощи, а также может опосредованно влиять на показатели выживаемости онкологических пациентов.

По данным рандомизированного клинического исследования у 766 онкологических пациентов, информировавших врача при помощи онлайн-системы о своих симптомах в процессе ПЛТ, зафиксировано не только меньшее количество посещений отделений неотложной помощи, но и увеличение медианы выживаемости на 5 месяцев в сравнении с теми, кто не использовал онлайн-систему [138].

Также необходимо отметить, что в странах с высоким уровнем жизни, телемедицинские технологии, в том числе телемониторинг, используются с целью снижения затрат на здравоохранение и расширения зоны досягаемости первичной

медико-санитарной помощи. Снижение затрат на оказание медицинской помощи чаще всего связано с уменьшением числа посещений и госпитализаций и, как следствие, уменьшением расходов больниц на проведение амбулаторных приемов[54].

Внедрение телемедицинских технологий в реальную клиническую практику позволяет повысить доступность и эффективность оказываемой медицинской помощи, оптимизирует работу амбулаторно-поликлинического звена.

Следовательно, разработанная программа поддержки онкологических пациентов «Здоровая кожа» 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.

Полученные данные позволили оптимизировать подход к ведению пациентов онкологического профиля с проявлениями КТ, повысить доступность оказания медицинской помощи, снизить нагрузку на врачей онкологов путем тесного междисциплинарного взаимодействия с ассоциированным дерматологом, что обеспечило 100% сохранение непрерывности ПЛТ в период максимального риска развития КТ.

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: СТСАЕ 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 удалённого мониторинга предотвратило прогрессирование кожной токсичности до тяжёлых форм (СТСАЕ ≥ 3), способных привести к ухудшению функционального статуса (ECOG) и вынужденной отмене противоопухолевой лекарственной терапии в первые 4 недели.
4. Система удалённого 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 удалённого 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 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 СТСАЕ-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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Внедрить разработанную программу ведения онкологических пациентов с участием врача дерматолога в рамках единого клинического протокола.
2. Создание федерального регистра пациентов с дНЯ с целью разработки персонализированных алгоритмов лечения на основе ИИ.
3. Перспективным вектором развития является включение соответствующих телемедицинских услуг в программу обязательного медицинского страхования, что обеспечит реализацию превентивной модели ведения дНЯ в масштабах национального здравоохранения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CTLA-4 – Т-лимфоцитассоциированный белок 4

EGFR - epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста

HFS - hand-foot syndrome

HFSR - hand-foot skin reaction

PD1/PD-L1 – рецептор программированной смерти и лиганд рецептора программированной смерти

PDGF - тромбоцитарный фактор роста

TGF- β 1 - трансформирующий ростовой фактор бета-1

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

ГИСО – гастроинтестинальные стромальные опухоли

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

диНЯ – дерматологические иммуноопосредованные нежелательные явления

дНЯ – дерматологические нежелательные явления

ЗНО – злокачественные новообразования

ИКТ – ингибиторы контрольных точек

КТ – кожная токсичность

КРР – колоректальный рак

ЛПС – ладонно-подошвенный синдром

МКИ – мультикиназные ингибиторы

мКРР – метастатический колоректальный рак

ПЛТ – противоопухолевая лекарственная терапия

УМ – удаленный мониторинг

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонова, Е. В. Панитумумаб в терапии метастатического колоректального рака: данные клинических исследований, проблема кожной токсичности / Е. В. Артамонова // Современная онкология. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 65–70.
2. 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.
3. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. Предоставление услуг по лечению НИЗ в период пандемии COVID-19: местный опыт. [Электронный ресурс]. – ВОЗ 2020. – URL: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/03-06-2020-delivering-ncd-services-in-a-time-of-covid-19-stories-from-the-field> (дата обращения: 24.09.2025).
4. Ганцев, Ш. Х. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы) / Ш. Х. Ганцев, К. В. Меньшиков // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 233–240.
5. Гарант : сайт : некоммерч. интернет-версия. - Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16). - URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/> (дата обращения: 20.07.2023).
6. Глухова, Н. В. Обоснование тактики и выбор способа ортодонтического лечения пациентов с дистальной окклюзией и протрузией резцов : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Глухова Надежда Вячеславовна ; Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 129 с.

7. Голивец, Т. П. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке / Т. П. Голивец, Б. С. Коваленко // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2015. – Т. 1. – № 4. – С. 79–86.
8. Гребенникова, А. А. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. А. Гребенникова, А. Ю. Столяров, Ю. М. Лопатин // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № S4. – С. 11–18.
9. ДЕЛОВОЙ ПРОФИЛЬ: офиц. сайт. Рынок телемедицины в России: перспективы развития цифровой медицины – аналитические материалы Группы «ДЕЛОВОЙ ПРОФИЛЬ». – URL: <https://delprof.ru/press-center/open-analytics/rynok-telemeditsiny-v-rossii-perspektivy-razvitiya-tsifrovoy-meditsiny/> (дата обращения: 29.10.2024).
10. Дерматологическая токсичность ингибиторов EGFR: патогенетическое обоснование и алгоритм коррекции акнеподобной сыпи / А. В. Миченко, Л. С. Круглова, Е. А. Шатохина [и др.] // Онкогематология. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 50-58.
11. Дерматологические нежелательные явления противоопухолевой иммунотерапии моноклональными антителами к PD-1 и PD-L1 / Е. А. Шатохина, А. С. Полонская, Л. С. Круглова, М. Н. Шатохин // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 6. – С. 641-654.
12. Дерматологические реакции, обусловленные действием противоопухолевых препаратов — ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста / Е.В. Орлова, О.Ю. Олисова, Л.Ю. Севидова, Н.Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 6. – С. 10–14.
13. 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 [и др.] // Медицинский алфавит. – 2025. – № 11. – С. 41-48.

14. Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения / А. В. Миченко, Л. С. Круглова, К. В. Орлова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 17. – С. 26-35.
15. Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук: офиц. сайт. – Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) провело среди своих членов повторный опрос о COVID-19. – URL: <https://rosoncoweb.ru/news/COVID-19/2020/06/03/> (дата обращения: 10.09.2022).
16. Интернет-портал Российского Общества Клинической Онкологии: офиц. сайт. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) провело среди своих членов повторный опрос о COVID-19. терапии [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: <https://rosoncoweb.ru/news/COVID-19/2020/06/03/> (дата обращения: 10.09.2022).
17. Использование цифрового сервиса ОНКОНЕТ для дистанционного мониторинга онкологических пациентов на иммунной и таргетной терапии в условиях пандемии / С. А. Шинкарев, И. Г. Каргальская, Б. В. Зингерман, А. В. Нозик // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2021. – Т. 7. – № 1. – С. 14-24.
18. Кандрашкина, Ю. А. Особенности течения атопического дерматита у беременных с учетом нейроиммунологических нарушений и оптимизация терапии : специальность 3.2.7. «Иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских / Кандрашкина Юлия Андреевна ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Пенза, 2024. – 128 с.
19. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с. – ISBN 978-5-85502-279-1. – Текст : непосредственный.

20. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2024. – 276 с. – ISBN 978-5-85502-298-8. – Текст : непосредственный.
21. Комплекс дистанционного мониторинга при хронических неинфекционных заболеваниях / Г. С. Лебедев, А. В. Владзимирский, И. А. Шадеркин, В. П. Дударева // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2022. – Т. 8. – № 1. – С. 7-14.
22. КонсультантПлюс : сайт : некоммерч. интернет-версия. – Федеральный закон от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/ (дата обращения: 25.10.2022).
23. КонсультантПлюс : сайт: некоммерч. интернет-версия. – Постановление Правительства РФ от 24.10.2011 № 861 (ред. от 07.04.2025) «О федеральных государственных информационных системах, обеспечивающих предоставление в электронной форме государственных и муниципальных услуг (осуществление функций)» – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120963/ (дата обращения: 15.04.2025).
24. КонсультантПлюс : сайт: некоммерч. Интернет-версия. - Постановление Правительства РФ от 18.07.2023 № 1164 (ред. от 01.02.2025) «Об установлении экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций и утверждении Программы экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций» – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_452520/92d969e26a4326c5d02fa79b8f9cf4994ee5633b/ (дата обращения: 15.10.2024).
25. КонсультантПлюс : сайт : некоммерч. интернет-версия. – Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. №

965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_287515/ (дата обращения: 25.10.2022).

26. Контроль нежелательных явлений – путь к достижению оптимальных результатов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи: клинический случай / В.Д. Санникович, М.И. Секачева, Е.В. Орлова [и др.] // Consilium Medicum. – 2024. – Т.26. – № 6. – С. 386–395.

27. Круглова, Л. С. Профилактика и терапия акнеподобной сыпи у онкологических пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора EGFR / Л. С. Круглова, И. А. Королева, Е. А. Шатохина // Медицинский алфавит. – 2020. – № 24. – С. 42–46

28. Круглова, Л. С. Ксероз кожи на фоне противоопухолевой терапии: обзор литературы и собственный опыт применения дерматокосметических средств / Л. С. Круглова, А. С. Полонская, Е. А. Шатохина // Медицинский алфавит. – 2023. – № 5. – С. 25–30.

29. Кусраева, Д. Т. Оптимизация методов комбинированной терапии гангренозной пиодермии на основании разработки диагностического алгоритма обследования больного : 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кусраева Диана Теймуразовна ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 175 с.

30. Кутина, А. Ю. Эпидемиологическая оценка клинически значимых исходов у онкологических пациентов, получающих биологическую терапию, с использованием системы дистанционного наблюдения : специальность 3.2.2. «Эпидемиология» ; 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кутина Анна Юрьевна ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 167 с.

31. Любченко, А. В. Хирургическая коррекция нижней трети лица и шеи у пациентов с врожденными аномалиями, генетическими и эндокринными заболеваниями : специальность 3.1.16. «Пластическая хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Любченко Анастасия Викторовна ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 152 с.

32. Мартыненко, Д. М. Клинико-морфологическое исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов : специальность 3.1.23. «Дерматовенерология» ; 3.3.2 «Патологическая анатомия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мартыненко Дарья Марковна ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 130 с.

33. Опарин, Э. В. Формирование механизма повышения конкурентоспособности частных медицинских клиник в условиях реформирования системы здравоохранения в России : специальность 5.2.6. «Менеджмент» : диссертация на соискание ученой степени кандидата экономических наук / Опарин Эдуард Валерьевич ; Санкт-Петербургский государственный университет. – Санкт-Петербург, 2021. – 238 с.

34. Организация дистанционной реабилитации в Российской Федерации: обзор литературы / Г. Е. Шейко, А. Н. Белова, Н. Н. Карякин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 114-128.

35. Орлова, Е. В. Роль полиморфизма гена эпидермального фактора роста в формировании тяжёлых проявлений кожной токсичности, вызванной применением EGFR-ингибиторов / Е. В. Орлова, О. Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 5. – С. 431-439.
36. Отечественный опыт профилактики и лечения проявлений кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата панитумумаб / С. Е. Варламова, Н. Ю. Антимоник, Н. М. Козлова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2013. – № 3 (7). – С. 42-50.
37. Полонская, А. С. Оптимизация восстановительного лечения дерматологических нежелательных явлений ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: специальность 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия; 3.1.23. «Дерматовенерология»: диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Полонская Александра Сергеевна; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2022. – 160 с.
38. Полонская, А. С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему / А. С. Полонская, Е. А. Шатохина, Л. С. Круглова // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т.11. – № 4. – С. 97–109.
39. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии / М. В. Виценя, Ф. Т. Агеев, М. Ю. Гиляров [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – № 3S2. – С. 609-627.
40. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию / И.А. Королева, Л.В. Болотина, О.А. Гладков [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – № 3s2-2. – С. 101–122.

41. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С. А. Проценко, Н. Ю. Антимоник, М. Ф. Баллюзек [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – № 3S2-2. – С. 203-241.
42. Пржедецкая, Н. В. Цифровизация как основа обеспечения конкурентоспособности онкологической службы в России / Н. В. Пржедецкая, Ю. В. Пржедецкий // Вестник Ростовского государственного экономического университета (РИНХ). – 2020. – № 1 (69). – С. 51–59.
43. Путило, Н. В. Телемедицина: потребности общества и возможности законодательства / Н. В. Путило, Н. С. Волкова // Журнал российского права. – 2018. – № 258 (6). – С. 124–135.
44. Росстат. Здравоохранение в России. 2023. – М., 2024.
45. Русанов, А. С. Создание алгоритма прогноза выживаемости онкологических пациентов на фоне и после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 : специальность 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» : диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Русанова Александр Сергеевич ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 155 с.
46. Сафронова, А. А. Анализ ключевых тенденций развития рынка телемедицины / А. А. Сафронова, Н. И. Решетько // Сбалансированное развитие инновационных систем: теория и практика : Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 20–25 апреля 2020 года. – Москва: Индивидуальный предприниматель Сафронов Руслан Анатольевич, 2020. – С. 26-32.
47. Скобникова, В. К. Цифровизация в Российской системе здравоохранения / В. К. Скобникова, Е. В. Шищенко // Вестник науки. – 2020. – Т. 5. – № 5(26). – С. 278-285.
48. Специфика ладонно-подошвенной кожной реакции, индуцированной мультикиназами ингибиторами: клинические, гистологические и ультразвуковые

характеристики / Е. А. Шатохина, С. Б. Поткин, П. Г. Мальков [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 30-37.

49. Тавитова, А. Р. Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго : специальность 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тавитова Алана Руслановна ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 119 с.

50. Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии / М. А. Курцер, Р. И. Шалина, Д. С. Спиридонов [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т.22. – № 1. – С. 7-10.

51. Телемедицинские консультации в кардиоонкологии / В. И. Потиевская, Е. В. Кононова, Н. В. Шапутько [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 60-71.

52. Телемониторинг артериального давления и дистанционное консультирование пациентов с артериальной гипертензией: “за” и “против” / М. В. Ионов, Н. Э. Звартау, А. О. Конради, Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 10. – С. 240-248.

53. Тюляндин, С. А. Таргетная терапия: двадцать лет успехов и поражений / С. А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2019. – Т. 20. – № 4. – С. 274-288.

54. Удаленный мониторинг состояния здоровья. Аналитический обзор / А. С. Сиротина, О. С. Кобякова, И. А. Деев [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2022. – Т. 68. – № 2. – С. 1-36

55. Фадеева, Е. В. Онкологическая помощь в условиях пандемии COVID-19 / Е. В. Фадеева // Социологическая наука и социальная практика. – 2021. – Т. 9. – № 1(33). – С. 61-73.

56. Хворостенко, Е. А. Ортодонтическое лечение пациентов с аномалиями зубных рядов с применением несъемных аппаратов и ортодонтических минивинтов : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук / Хворостенко Екатерина Александровна ; Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 209 с.

57. Хромов-Борисов, Н. Н. Табличная форма описания статистических методов и программ в научных публикациях / Н. Н. Хромов-Борисов // Научный редактор и издатель. – 2022. – Т. 7. – № 2. – С. 182-184.

58. Шатохина, Е. А. Восстановительное лечение пациентов с дерматологическими нежелательными явлениями таргетной противоопухолевой терапии : специальность 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия»; 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шатохина Евгения Афанасьевна ; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2020. – 307 с.

59. Шатохина, Е. А. Реабилитация онкологических пациентов: совместная работа дерматологов, онкологов, гематологов, аллергологов-иммунологов / Е. А. Шатохина // Вестник аллерголога-иммунолога. – 2022. – Т. 11. – № 9. – С. 2-3.

60. Шатохина, Е. А. Акнеподобная сыпь - кожная токсическая реакция на применение ингибиторов EGFR / Е. А. Шатохина, Л. С. Круглова // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 48-55.

61. Шатохина, Е. А. Лечение и профилактика ладонно-подошвенной кожной реакции — дерматологического нежелательного эффекта регорафениба (обзор литературы) / Е. А. Шатохина, Л. С. Круглова, П. Г. Носикова // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. – № 28. – С. 57-61.

62. Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Шухов О.А. Клиническая оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома – токсической кожной

реакции на проведение противоопухолевой таргетной терапии мультитикиназными ингибиторами // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 140–149.

63. Шиготарова, Е. А. Телемониторинг как новый метод эффективного контроля артериального давления / Е. А. Шиготарова, Л. И. Салямова, В. Э. Олейников // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 99-104

64. A comparison of panitumumab and cetuximab in the treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / T. Liu, S. Jiang, X. Teng [et al.] // Immunopharmacology and immunotoxicology. – 2023. – Vol. 45. – № 1. – P. 1-9.

65. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial) / P. Mabo, F. Victor, P. Bazin [et al.] // European heart journal. – 2012. – Vol. 33. – № 9. – P. 1105-1111.

66. Adverse Event Profile of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Non-small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-analysis / S. Zhou, N. Kishi, P. Alerasool [et al.] // Targeted Oncology. – 2024. – Vol. 19. – № 4. – P. 547-564.

67. Analysis of the association between prospectively collected immune-related adverse events and survival in patients with solid tumor treated with immune-checkpoint blockers, taking into account immortal-time bias / M. Kfoury, M. Najean, A. Lappara [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2022. – Vol. 110. – № 1. – P. 1-6.

68. Association of Performance Status with Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Pembrolizumab Monotherapy / K. Sehgal, R. R. Gill, P. Widick [et al.] // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4. – № 2.

69. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy / M. Peeters, S. Siena, E. Van Cutsem [et al.] // Cancer. – 2009. – Vol. 115. – № 7. – P. 1544-1554.

70. Autoimmune bullous dermatoses in cancer patients treated by immunotherapy: a literature review and Italian multicentric experience / M. Merli, M. Accorinti, M. Romagnuolo [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10.

71. Bagchi, S. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance / S. Bagchi, R. Yuan, E. G. Engleman // *Annual review of pathology*. – 2021. – Vol. 16. – P. 223–249.
72. Benjamin, D. J. Three Recommendations for Improving the Use of p-Values / D. J. Benjamin, J. O. Berger // *The American Statistician*. – 2019. – Vol. 73. – № sup1. – P. 186–191.
73. Cetuximab in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Biological mechanisms involved in efficacy, toxicity and resistance / E. Muraro, G. Fanetti, V. Lupato [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2021. – Vol. 164.
74. Cetuximab-induced rash is associated with overall survival in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of head and neck / S.S. Göksu, A.M. Tatlı, Ç. Geredeli [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2021. – Vol. 88. – № 5. – P. 805-812.
75. Checkpoint Inhibitors in Urothelial Carcinoma-Future Directions and Biomarker Selection / J.J. Meeks, P.C. Black, M. Galsky [et al.] // *European Urology*. – 2023. – Vol. 84. – № 5. – P. 473-483.
76. Chen, C. H. Cutaneous Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Review Article / C.H. Chen, H.S. Yu, S. Yu // *Current Oncology*. – 2022. – Vol. 29. – № 4. – P. 2871-2886.
77. Chhabra, N. Review of Cancer Immunotherapy Toxicity II: Adoptive Cellular Therapies, Kinase Inhibitors, Monoclonal Antibodies, and Oncolytic Viruses / N. Chhabra, J. Kennedy // *Journal of Medical Toxicology*. – 2022. – Vol. 18. – P. 43-55.
78. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies / N.A. Seebacher, A.E. Stacy, G.M. Porter [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 156.
79. Clinical features and treatment of epidermal growth factor inhibitor-related late-phase papulopustular rash / M. Tohyama, M. Hamada, D. Harada [et al.] // *The Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 47. – № 2. – P. 121-127.
80. Correlation Between the Severity of Cetuximab-Induced Skin Rash and Clinical Outcome for Head and Neck Cancer Patients: The RTOG Experience / V. Bar-Ad, Q.E.

Zhang, P.M. Harari [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2016. – Vol. 95. – № 5. – P. 1346-1354.

81. Depression and Anxiety in Patients with Cancer: A Cross-Sectional Study / A.Y. Naser, A.N. Hameed, N. Mustafa [et al.] // Frontiers in Psychology. – 2021. – Vol. 12.

82. Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview, Prevention, and Management Guidelines / M.E. Lacouture, V. Sibaud, M.J. Anadkat [et al.] // The Oncologist. – 2021. – Vol. 26. – № 2. – P. e316-e326.

83. Ding, F. Risk of hand-foot skin reaction associated with vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of 57 randomized controlled trials involving 24,956 patients / F. Ding, B. Liu, Y. Wang // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2020. – Vol. 83. – № 3. – P. 788-796.

84. Discrimination of hand-foot skin reaction caused by tyrosine kinase inhibitors based on direct keratinocyte toxicity and vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibition / A. Hasan Alshammari, Y. Masuo, K.I. Fujita [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 2022. – Vol. 197. – № 4.

85. Edwards, H. A. Teledermatology Adaptations in the COVID-19 Era / H. A. Edwards, X. Shen, H. P. Soyer // Frontiers in Medicine. – 2021. – Vol. 8.

86. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies / Y. Duan, Z. Xie, F. Dong [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2017. – Vol. 31. – № 7. – P. 427-437.

ed controlled studies // Journal of human hypertension. 2017. № 7 (31). C. 427–437.

87. Effects of tyrosine kinase inhibitor therapy on skin toxicity and skin-related quality of life in patients with lung cancer: An observational study / L.C. Tseng, K.H. Chen, C.L. Wang [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99. – № 23. – P. e20885.

88. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial / N. Varma, A. Epstein, A. Irimpen [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – № 4. – P. 325-332.

89. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up / A.V. Balar, D.E. Castellano, P. Grivas [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – № 3. – P. 289-299.
90. EGFR inhibitors: clinical aspects, risk factors and biomarkers for acneiform eruptions and other mucosal and cutaneous adverse effects / J.K. Recuero, J.R. Fitz, A.A. Pereira [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2023. – Vol. 98. – № 4. – P. 429-439.
91. Electronic Systems for Patients to Report and Manage Side Effects of Cancer Treatment: Systematic Review / L. Warrington, K. Absolom, M. Conner [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. e10875.
92. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial / W.Z. Zhong, H.H. Yan, K.N. Chen [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2023. – Vol. 8. – № 1.
93. Evaluation of anticancer therapy-related dermatologic adverse events: Insights from Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System dataset / S. Salah, D. Kerob, C. Pages Laurent [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2024. – Vol. 91. – № 5. – P. 863-871.
94. Experience of remote monitoring of patients with cardiovascular diseases in the Perm Krai / M.S. Sukhanov, Yu.V. Karakulova, K.V. Prokhorov [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2021. – Vol. 20. – № 3. – P. 87-90.
95. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma / J.B.A.G. Haanen, J. Larkin, T.K. Choueiri [et al.] // *ESMO Open*. – 2023. – Vol. 8. – № 3.
96. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial / L. Paz-Ares, T.E. Ciuleanu, M. Cobo [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 198-211.

97. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
98. Hammer, Ø. Past: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis / Ø. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // *Palaeontologia Electronica*. – 2001. – Vol. 4. – № 1. – P. 1-9.
99. Hand-Foot Skin Reaction with Sunitinib: A Rare Case Report with Review of Literature / S. Das, A.K. Roy, S. Barman [et al.] // *Indian Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 65. – № 6. – P. 522.
100. Hindié, E. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma / E. Hindié // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 3. – P. 287.
101. Imatinib-associated skin rash is related to treatment outcome in patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumor / M. Zhang, L. Li, H. Sun [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 117-125.
102. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Psoriasis: Diagnosis, Management, and a Review of Cases / J.J. Pach, N. Mbonu, S. Bhullar [et al.] // *Dermatologic Clinics*. – 2024. – Vol. 42. – № 3. – P. 481-493.
103. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions / P. Sharma, S. Goswami, D. Raychaudhuri [et al.] // *Cell*. – 2023. – Vol. 186. – № 8. – P. 1652-1669.
104. Immune-related skin toxicities to checkpoint inhibitors therapy / M.I. Sekacheva, E.V. Orlova, G.A. Gabrielian [et al.] // *Head and neck. Russian Journal*. – 2022. – Vol. 10. – № 2 (Suppl. 2). – P. 81–83.
105. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic / A.C. Rosen, E.C. Case, S.W. Dusza [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2013. – Vol. 14. – № 4. – P. 327-333.
106. Implementation and Usefulness of Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review / M.A. Hincapié, J.C. Gallego, A. Gempeler [et al.] // *Journal of Primary Care & Community Health*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-10.

107. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives / E. Martinelli, D. Ciardiello, G. Martini [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2020. – Vol. 31. – № 1. – P. 30-40.
108. Incidence of Adverse Cutaneous Reactions to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer / P. Gisondi, D. Geat, A. Mattiucci [et al.] // *Dermatology*. – 2021. – Vol. 237. – № 6. – P. 929-933.
109. Insight into immune profile associated with vitiligo onset and anti-tumoral response in melanoma patients receiving anti-PD-1 immunotherapy / M.L. Carbone, A. Capone, M. Guercio [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14.
110. Kennedy, L.B. A review of cancer immunotherapy toxicity / L.B. Kennedy, A.K.S. Salama // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2020. – Vol. 70. – № 2. – P. 86-104.
111. Kim, H.Y. Statistical Notes for Clinical Researchers: Chi-Squared Test and Fisher's Exact Test / H.Y. Kim // *Restorative Dentistry & Endodontics*. – 2017. – Vol. 42. – № 2. – P. 152.
112. Lacouture, M.E. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome / M.E. Lacouture, S.E. Lai // *The British Journal of Dermatology*. – 2006. – Vol. 155. – № 4. – P. 852-854.
113. Lacouture, M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors / M.E. Lacouture // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – № 10. – P. 803-812.
114. Louis, T.A. Effective communication of standard errors and confidence intervals / T.A. Louis, S.L. Zeger // *Biostatistics (Oxford, England)*. – 2008. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-2.
115. Management of EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity and Factors Impacting Patients' Adherence to Skin Toxicity Treatment: Health Care Provider and Patient Surveys in European Oncology Centers / G. Kafatos, S. Dube, P. Burdon [et al.] // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2020. – Vol. 19. – № 2. – P. 100-108.e9.
116. Management of skin toxicities during panitumumab treatment in metastatic colorectal cancer / O. Bouché, M. Ben Abdelghani, J.L. Labourey [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25. – № 29. – P. 4007-4018.

117. McKoy, K. International Teledermatology Review / K. McKoy, S. Halpern, K. Mutyambizi // *Current Dermatology Reports*. – 2021. – Vol. 10. – № 3. – P. 55–66.
118. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Электронный ресурс]. – URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf (дата обращения: 18.09.2025).
119. On-treatment markers as predictors to guide anti-EGFR MoAb treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis / J. Hu, Z. Zhang, R. Zheng [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2017. – Vol. 79, № 2. – P. 275-285.
120. Oxidative stress induces EGFR inhibition-related skin cell death / M. Morita, M. Iizuka-Ohashi, M. Watanabe [et al.] // *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. – 2021. – Vol. 68. – № 3. – P. 235-242.
121. Pala, P. Teledermatology: idea, benefits and risks of modern age – a systematic review based on melanoma / P. Pala, B.S. Bergler-Czop, J.M. Gwiżdż // *Advances in Dermatology and Allergology*. – 2020. – Vol. 37. – № 2. – P. 159-167.
122. Pandey, J.G.P. Prophylactic strategies for hand-foot syndrome/skin reaction associated with systemic cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials / J.G.P. Pandey, P.I.G. Franco, R.K. Li // *Supportive Care in Cancer*. – 2022. – Vol. 30. – № 11. – P. 8655-8666.
123. Pathania, Y.S. Hand-foot skin reaction induced by sorafenib in a hepatocellular carcinoma patient / Y.S. Pathania // *Postgraduate Medical Journal*. – 2020. – Vol. 96. – № 1138. – P. 495.
124. Patient satisfaction with a new skin cancer teledermatology service / P. Nicholson, C. Macedo, C. Fuller [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2020. – Vol. 45. – № 6. – P. 691-698.
125. Peahl, A.F. Prenatal care redesign: creating flexible maternity care models through virtual care / A.F. Peahl, R.D. Smith, M.H. Moniz // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 223. – № 3. – P. 389.e1-389.e10.

126. Pinter, M. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: emerging challenges in clinical practice / M. Pinter, B. Scheiner, D.J. Pinato // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – Vol. 8. – № 8. – P. 760-770.
127. Prevention and management of acneiform rash associated with EGFR inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis / M. Gorji, J. Joseph, N. Pavlakis [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 18. – № 6. – P. 526-539.
128. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines / M.E. Lacouture, V. Sibaud, P.A. Gerber [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – № 2. – P. 157-170.
129. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis / C.J. Ensslin, A.C. Rosen, S. Wu [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 69. – № 5. – P. 708-720.
130. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer / W. Scheithauer, H. Rosen, G.V. Kornek [et al.] // *BMJ*. – 1993. – Vol. 306. – № 6880. – P. 752-755.
131. Rare targetable drivers (RTDs) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes with immune check-point inhibitors (ICPi) / E. Dudnik, E. Bshara, A. Grubstein [et al.] // *Lung Cancer*. – 2018. – Vol. 124. – P. 117-124.
132. Regorafenib-induced hand-foot skin reaction is more severe on the feet than on the hands / Y. Nonomiya, T. Yokokawa, K. Kawakami [et al.] // *Oncology Research*. – 2019. – Vol. 27. – № 5. – P. 551-556.
133. Regression of nevi, vitiligo-like depigmentation and halo phenomenon may indicate response to immunotherapy and targeted therapy in melanoma / E. Farinazzo, E. Zelin, M. Agozzino [et al.] // *Melanoma Research*. – 2021. – Vol. 31. – № 6. – P. 582-585.
134. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials / F. Petrelli, K. Borgonovo, M. Cabiddu [et al.] // *Lung Cancer*. – 2012. – Vol. 78. – № 1. – P. 8-15.

135. Relationships between quality of life and skin toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer patients: A literature review / K. Hirayama, Y. Su, M. Chiba [et al.] // *Japan Journal of Nursing Science: JJNS.* – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. e12321.
136. Remote Cardiac Monitoring in Patients With Heart Failure: A Review / P.J. Kennel, H. Rosenblum, K.M. Axsom [et al.] // *JAMA Cardiology.* – 2022. – Vol. 7. – № 5. – P. 556-564.
137. Remote monitoring and telemedicine in heart failure: implementation and benefits / J.F. Imberti, A. Tosetti, D.A. Mei [et al.] // *Current Cardiology Reports.* – 2021. – Vol. 23. – № 6. – P. 55.
138. Remote Oncology Care: Review of Current Technology and Future Directions / B.A. McGregor, G.A. Vidal, S.A. Shah [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12. – № 8. – P. e10156.
139. Remote Patient Monitoring: A Systematic Review / F.A.C. Farias, C.M. Dagostini, Y.A. Bicca [et al.] // *Telemedicine and e-Health.* – 2020. – Vol. 26. – № 5. – P. 576-583.
140. Remote patient monitoring systems: Applications, architecture, and challenges / K. Boikanyo, A.M. Zungeru, B. Sigweni [et al.] // *Scientific African.* – 2023. – Vol. 20. – P. e01638.
141. ResearchGate : official website. Statistical Analysis in JASP - A Students Guide v16.1 [Electronic resource]. – URL: https://www.researchgate.net/publication/370472206_Statistical_Analysis_in_JASP_-_A_Students_Guide_v161 (дата обращения: 24.09.2025).
142. Risk of cutaneous adverse events in cancer patients treated with phosphatidylinositol-3-kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Wang, Z. Ma, Z. An [et al.] // *Cancer Medicine.* – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 2227-2237.
143. Rizzo, A. Expression of Programmed Cell Death Ligand 1 as a Predictive Biomarker in Metastatic Urothelial Carcinoma Patients Treated with First-line Immune Checkpoint Inhibitors Versus Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Rizzo, V. Mollica, F. Massari // *European Urology Focus.* – 2022. – Vol. 8. – № 1. – P. 152-159.

144. Rotte, A. Nobel committee honors tumor immunologists / A. Rotte, G. D'Orazi, M. Bhandaru // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2018. – Vol. 37. – № 1. – P. 262.
145. Roussos, P. Impact of PD-1/PD-L1 inhibitors on survival in stage III non-small-cell lung cancer: A systematic review / P. Roussos, M. Migkou // *Cancer Pathogenesis and Therapy*. – 2023. – Vol. 2. – № 3. – P. 155-163.
146. Sanders, K.M. The vicious cycle of itch and anxiety / K.M. Sanders, T. Akiyama // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 87. – P. 17-26.
147. Savoia, P. Ipilimumab (Anti-Ctla-4 Mab) in the treatment of metastatic melanoma: Effectiveness and toxicity management / P. Savoia, C. Astrua, P. Fava // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2016. – Vol. 12. – № 5. – P. 1092-1101.
148. Scanning electron microscopy of panitumumab-induced eyelash and hair alterations – Pili canaliculi / D. Sarzi Sartori, A. Larangeira de Almeida, G. Santana Pereira de Oliveira [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2022. – Vol. 97. – № 2. – P. 240-242.
149. Shyam, S.S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management / S.S. Shyam, U.C. Sharma, S. Pokharel // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 89.
150. Sirintrapun, S.J. Telemedicine in Cancer Care / S.J. Sirintrapun, A.M. Lopez // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2018. – Vol. 38. – P. 540-545.
151. Skin Toxicity as a Predictor of Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Anti-EGFR: Fact or Fallacy? / T.Y. Chiang, H.C. Hsu, Y.J. Chern [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 1-12.
152. Subbiah, V. Clinical development and management of adverse events associated with FGFR inhibitors / V. Subbiah, S. Verstovsek // *Cell Reports Medicine*. – 2023. – Vol. 4. – № 10. – P. 1-13.
153. Tele dermatology: current indications and considerations for future use / J. Beer, E. Haderl, A. Calume [et al.] // *Archives of Dermatological Research*. – 2021. – Vol. 313. – № 1. – P. 11-15.

154. Telemedicine in Obstetrics: New Era, New Atitudes / S.Y. Sun, C.A.F. Guazzelli, J.F.K.D. Santos [et al.] // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2020. – Vol. 42. – № 7. – P. 371-372.
155. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis / N.T.B. Scholte, M.T Gürgöze, D. Aydin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol.3. – № 44. – P. 2911-2926.
156. The Development of Telemedicine and eHealth in Surgery during the SARS-CoV-2 Pandemic / A. Taha, B. Saad, B. Enodien [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 22. – P. 11969.
157. The relationship between rash, tumour KRAS mutation status and clinical and quality of life outcomes in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab in the NCIC CTG/AGITG CO.17 / D.W. Sommeijer, C.S. Karapetis, J.R. Zalcborg [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2014. – Vol. 53. – № 7. – P. 877-884.
158. The Value of Teledermatology Advice for Skin Toxicity in Oncology: Experience from a Pilot Study / S. Mylle, J. Papeleu, I. Hoorens [et al.] // *JMIR Dermatology*. – 2024. – Vol. 7. – P. e40053.
159. Toxicity profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for patients with lung cancer: A systematic review and network meta-analysis / Y. Zhao, B. Cheng, Z. Chen [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2021. – Vol. 160. – P. 103-305.
160. Treatment of patients with cancer using PD-1/PD-L1 antibodies: Adverse effects and management strategies (Review) / G. Sun, H. Liu, X. Shi [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2022. – Vol. 60. – № 6. – P. 1-11.
161. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer / F. Denis, E. Basch, A.L. Septans [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321. – № 3. – P. 306-307.
162. Using a novel scoring system for paronychia related to oncologic treatments (SPOT) for assessing paronychia severity and its correlation with pain index and quality of life / P.H. Ho, I.C. Lin, X. Yang [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. – 2019. – Vol. 33. – № 1. – P. 204-212.

163. Vastarella, M. Hyperkeratotic Skin Adverse Events Induced by Anticancer Treatments: A Comprehensive Review / M. Vastarella, G. Fabbrocini, V. Sibaud // *Drug Safety*. – 2020. – Vol. 43. – № 5. – P. 395-408.
164. Wasserstein, R.L. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose / R.L. Wasserstein, N.A. Lazar // *The American Statistician*. – 2016. – Vol. 70. – № 2. – P. 129-133.
165. World Health Organization : official website. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [Electronic resource] – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051140> (дата обращения: 26.09.2025).

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Общие терминологические критерии нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Версия 5.0

Таблица А.1 – Степени выраженности акнеподобных высыпаний СТСАЕ NCI v 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и /или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается / не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и / или пустулы; поражение тела 10-30%; сопровождается / не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и /или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается / не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и / или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

Таблица А.2 – Степени выраженности ксероза СТСАЕ NCI v 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Поражение тела < 10 %, не сопровождается эритемой или кожным зудом	Поражение тела 10–30 %; сопровождается эритемой или кожным зудом, ограничение активности	Поражение тела > 30 %; сопровождается кожным зудом, ограничение самообслуживания

Таблица А.3 – Степени выраженности паронихий СТСАЕ NCI v 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Отек ногтевого валика или эритема; разрушение кутикулы	Отек ногтевой складки или эритема с болью; отделение ногтевой пластины; ограничение самообслуживания;	Показано хирургическое вмешательство или внутривенное введение антибиотиков; Ограничение самообслуживания

Таблица А.4 – Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома СТСАЕ NCI v 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз. Нет боли. Нет нарушения повседневной активности.	Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Контактная болезненность. Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).	Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Болезненность. Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств), физической активности (ходьба).

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Шкала зуда 5-D

Таблица Б.1 – Шкала зуда 5-D

1. Длительность (Duration):					
В течение последних двух недель, на протяжении какого времени у Вас наблюдался зуд?					
Менее 6 часов/сут	6 – 12 часов/сут	12–18 час/сут	18–23 часа/сут	Все сутки	
1	2	3	4	5	
2. Уровень (Degree):					
Пожалуйста, оцените уровень интенсивности зуда в течение последних 2-х недель					
Отсутствует	Умеренный	Средний	Выраженный	Нестерпимый	
1	2	3	4	5	
3. Динамика (Direction):					
За последние 2 недели зуд у Вас уменьшился или усилился по сравнению с предыдущим месяцем?					
Полностью исчез	Гораздо меньше, но все еще имеется	Немного меньше, но все еще имеется	Не изменился	Усилился	
1	2	3	4	5	
4. Нарушение жизнедеятельности (Disability):					
Оцените влияние зуда на Вашу жизнедеятельность на протяжении последних 2-х недель					
Сон					
Никогда не влияет на сон	Иногда увеличивает время засыпания	Часто увеличивает время засыпания	Увеличивает время засыпания и иногда будит ночью	Увеличивает время засыпания и часто будит ночью	
1	2	3	4	5	
Отдых/ социальная жизнь					
Нет ответа	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	Всегда влияет
	1	2	3	4	5
Домашние дела/ задания					
Нет ответа	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	Всегда влияет
	1	2	3	4	5
Работа/ учеба					
Нет ответа	Никогда не влияет	Редко влияет	Иногда влияет	Часто влияет	Всегда влияет
	1	2	3	4	5
5. Локализация (Distribution)					

Продолжение Таблицы Б.1

Голова/ волосистая часть		Подошвы	
Лицо		Ладони	
Кисти/ пальцы рук		Грудь	
Предплечья		Плечи	
Точки контакта с одеждой (например, ремень, нижнее белье)		Живот	
Паховая область/ промежность		Спина	
Ягодицы		Бедра	
Икры/ голени		Стопа/ пальцы ног	

**ПРИЛОЖЕНИЕ В. Свидетельство о государственной регистрации базы
данных**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации базы данных

№ 2025621376

База данных пациентов онкологического профиля с поражениями кожных покровов и их придатков на фоне системной противоопухолевой терапии

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (RU)*

Авторы: *Секачева Марина Игоревна (RU), Олисова Ольга Юрьевна (RU), Брико Николай Иванович (RU), Габриелян Гаянэ Андраниковна (RU), Орлова Екатерина Вадимовна (RU), Кутина Анна Юрьевна (RU)*

Заявка № **2025620778**
Дата поступления **12 марта 2025 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных **26 марта 2025 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью
Сертификат: 0492a7c1a6230c5b542401670bca2026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

Рисунок В.1 – Свидетельство о государственной регистрации базы данных

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Апостериорные попарные сравнения

Таблица Г.1 – Результаты апостериорных попарных сравнений периодов по степени тяжести кожной токсичности (CTCAE-NCI v.5.0)

Степень тяжести кожной токсичности по CTCAE-NCI	Группа							
	Онлайн				Очно			
	Период				Период			
	Включение	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели	Включение	Через 4 недели	Через 12 недель	Через 24 недели
	(A)	(B)	(C)	(D)	(A)	(B)	(C)	(D)
0	. ^a	. ^a		C(.000)	. ^a	. ^a		C(.000)
1	C(.002) D(.000)	. ^a	D(.000)				A(.000) B(.000) D(.000)	
2		. ^a	. ^a	. ^a	C(.000)	C(.000)		. ^a
3	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a		. ^a	. ^a
N/A	. ^a	. ^a			. ^a			
Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.								
а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице.								
б. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.								