

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»

На правах рукописи



Мочалова Анастасия Сергеевна

**Оптимизация программ комплексной реабилитации пациентов со
злокачественными опухолями, получающих терапию ингибиторами
контрольных точек иммунного ответа, и оценка предикторов ее
эффективности**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент

Конева Елизавета Сергеевна

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Кушлинский Николай Евгеньевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	26
1.1. Роль реабилитационных программ, направленных на повышение физической активности в комплексном лечении у онкологических больных	26
1.1.1. Особенности физической реабилитации онкологических больных	26
1.1.2. Обзор исследований роли лечебной физкультуры у пациентов с онкозаболеваниями	27
1.1.3. Основные принципы физической реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями	29
1.2. Влияние нутритивного статуса пациента на течение онкологического заболевания	31
1.2.1. Нутритивная недостаточность	32
1.2.2. Недоедание	34
1.2.3. Анорексия и кахексия	35
1.2.4. Саркопения	38
1.3. Анализ опыта включения процедур физиотерапии в реабилитационные программы у пациентов со злокачественными опухолями	39
1.3.1. Обоснование применения общесистемной магнитной терапии	41
1.4. Психосоциальная реабилитация как компонент комплексной реабилитационной программы в лечении онкологических заболеваний	43
1.4.1. Влияние психосоциального дистресса на течение онкологического заболевания и качество жизни пациентов	44
1.4.2. Методы диагностики стресса	45
1.4.3. Оценка и лечение психологических и психосоциальных аспектов, связанных с онкологическим заболеванием	46
1.5. Использование иммунных биомаркеров динамической экспрессии в крови у пациентов со злокачественными новообразованиями	49
1.5.1. Растворимые формы sPD-L1 и sPD-1	53

1.5.2. Растворимая иммунная контрольная точка sB7-H3	56
1.5.3. Растворимые формы главного комплекса гистосовместимости (sHLA)	57
1.5.3.1. HLA-G.....	58
1.5.3.2. HLA-E	59
1.5.3.3. NKG2D и sNKG2DL	60
ГЛАВА 2. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1. Дизайн исследования	62
2.2. Популяция исследования	63
2.2.1. Критерии включения	63
2.2.2. Критерии невключения	65
2.3. Сравнительная характеристика пациентов с учетом локализации опухоли....	66
2.3.1. Клиническая характеристика больных меланомой.....	66
2.3.2. Клиническая характеристика больных раком легкого.....	73
2.3.3. Клиническая характеристика больных раком почки	78
2.3.4. Клиническая характеристика больных раком желудка	84
2.3.5. Клиническая характеристика больных опухолями головы и шеи.....	91
2.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования, оценка нутритивного статуса	94
2.4.1. Лабораторные методы исследований	95
2.4.2. Оценка нутритивного статуса у пациентов со злокачественными новообразованиями	100
2.4.3. Инструментальные методы исследования	102
2.5. Оценка качества жизни пациентов	103
2.6. Методы лечения.....	104
2.6.1. Противоопухолевая лекарственная терапия	104
2.6.1.1. Сопутствующая терапия	105
2.6.2. Комплексная реабилитация	105
2.6.2.1. Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика	106
2.6.2.2. Нутритивная поддержка	107

2.6.2.3. Общая магнитотерапия	107
2.6.2.4. Психологическая реабилитация	109
2.7. Статистические методы анализа	110
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ	
111	
3.1. Влияние комплексных программ реабилитации на клиническую симптоматику пациентов с меланомой	111
3.2. Оценка эффективности медицинской реабилитации у пациентов с раком легких.....	114
3.3. Динамика показателей клинического статуса у пациентов с раком почки ...	118
3.4. Влияние комплексного лечения на клиническую симптоматику у пациентов с раком желудка	122
3.5. Анализ эффективности влияния медицинской реабилитации на показатели клинического статуса у пациентов с опухолями головы и шеи.....	126
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ВЛИЯНИЕ ЕГО КОРРЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПРОЦЕССА	
133	
4.1. Результаты оценки нутритивного статуса и влияние его коррекции на течение заболевания у пациентов с меланомой.....	133
4.1.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с меланомой.....	138
4.2. Комплексная оценка нутритивного статуса и его коррекции у больных раком легкого	140
4.2.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с раком легкого	145
4.3. Оценка питательного статуса и влияние его компенсации на течение заболевания у больных раком почки	148
4.3.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с раком почки	150

4.4. Эффективность комплексной оценки питательного статуса и влияние его коррекции на течение заболевания у больных раком желудка.....	152
4.4.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с раком желудка	157
4.5. Результаты комплексной оценки нутритивного статуса и его коррекции у больных опухолями головы и шеи.....	158
4.5.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с опухолями головы и шеи	161
ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМПЛЕКСНОЙ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММОЙ	
5.1. Оценка результатов противоопухолевой иммунотерапии у больных меланомой	166
5.1.1. Сравнительный анализ профиля нежелательных явлений иммунотерапии у пациентов с меланомой.....	170
5.2. Оценка эффективности иммунотерапии у больных раком легкого	172
5.3. Сравнительная оценка результатов иммунотерапии у пациентов с раком почки	175
5.4. Сравнительный анализ эффективности иммунотерапии у больных раком желудка.....	176
5.4.1. Анализ профиля нежелательных явлений иммунотерапии у больных метастатическим раком желудка.....	177
5.5. Оценка результатов иммунотерапии у больных с опухолями головы и шеи	179
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ	
6.1. Влияние комплексной реабилитации на качество жизни у больных с меланомой.....	183

6.2. Оценка влияния медицинской реабилитации на качество жизни у больных раком легкого	184
6.3. Результаты влияния проведения комплексной реабилитации на качество жизни у больных раком почки	186
6.4. Влияние комплексной реабилитации на качество жизни у больных раком желудка	187
6.5. Сравнительная оценка влияния программы реабилитации на качество жизни у больных с опухолями головы и шеи	189
ГЛАВА 7. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ КОМПОНЕНТОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОТЕРАПИЮ.....	
7.1. Количественная оценка биохимического маркера sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных с различной локализацией опухоли и практически здоровых людей.....	192
7.1.1. Содержание sPD-L1 в сыворотке крови онкологических пациентов в зависимости от основных клинико-морфологических факторов заболевания	195
7.1.2. Концентрация sPD-L1 в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от характера опухоли	202
7.2. Содержание биохимического маркера В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных и здоровых людей.....	204
7.2.1. Содержание В7-Н3 в сыворотке крови пациентов с онкологическими заболеваниями в зависимости от ключевых клинико-морфологических факторов заболевания	208
7.2.2. Концентрации В7-Н3 в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от морфологического строения опухоли	216
7.3. Динамика показателей биохимического маркера CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных и здоровых людей группы контроля.....	219

7.3.1. Содержание CD314-1 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в зависимости от клинико-морфологических факторов	223
7.3.2. Концентрации CD314-1 в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли.....	229
7.4. Содержание биохимического маркера sULPB в сыворотке крови онкологических больных в динамике и у здоровых людей	232
7.4.1. Содержание sULPB-1 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в зависимости от клинико-морфологических факторов заболевания	235
7.4.2. Концентрации sULPB в сыворотке крови больных меланомой кожи с учетом морфологического строения опухоли.....	241
7.5. Исследование содержания маркера sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в динамике и у здоровых людей	244
7.5.1. Содержание sHLA-G в сыворотке крови онкологических пациентов от основных клинико-морфологических факторов заболевания.....	247
7.5.2. Концентрации sHLA-G в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от морфологического строения опухоли	253
7.6. Корреляционные зависимости между концентрациями биохимических маркеров sPD-1, sPD-L1, sB7-H3, sHLA-G, sCD314-1, sULPB-1 в сыворотке крови онкологических больных	255
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	258
ВЫВОДЫ	293
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	299
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	301
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	304
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	331
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	332
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	333
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	334
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	335

ПРИЛОЖЕНИЕ Е	336
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	337
ПРИЛОЖЕНИЕ И.....	341
ПРИЛОЖЕНИЕ К.....	343
ПРИЛОЖЕНИЕ Л.....	345
ПРИЛОЖЕНИЕ М.....	347
ПРИЛОЖЕНИЕ Н.....	349
ПРИЛОЖЕНИЕ П.....	353
ПРИЛОЖЕНИЕ Р	356

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В области онкологии реабилитация представляет собой совокупность медицинских мероприятий, направленных на поддержание физического и психологического здоровья пациентов как в период лечения, так и во время ремиссии.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость раком к 2030 году возрастет в геометрической прогрессии, при этом ежегодное число новых случаев заболевания возрастет с 14,1 миллиона в 2012 году до 21,6 миллиона в 2030 году, а смертность от рака возрастет с 8,8 миллиона во всем мире в 2015 году до более чем 12 миллионов в 2030 году [109]. Онкологические заболевания являются ведущей причиной смерти во многих странах с высоким уровнем дохода и, по прогнозам, останутся ведущей причиной смерти в ближайшие десятилетия во всех регионах мира [14, 38, 39, 61, 78, 92].

Американское Общество Клинической Онкологии признало иммунотерапию главным достижением в области онкологии, и в 2018 г. James P. Allison и Tasuku Honjo получили Нобелевскую премию за ее разработку [1, 22, 34, 45].

Продолжительность жизни онкологических пациентов значительно увеличилась за период активного внедрения персонализированных подходов, а выявление и исследование предикторов эффективности иммунотерапии является открытой проблемой современной клинической онкологии [133].

Практически все онкологические пациенты, получающие иммунотерапию, имеют те или иные функциональные ограничения, значительная часть представляет собой физические изменения, такие как: дефицит веса и кахексия, астения, потеря аппетита, депрессия, уменьшение дыхательного объема легких и др. [43, 44, 60, 108, 127, 210, 222]. Онкологическая помощь сегодня осуществляется в условиях увеличения численности новых случаев злокачественных новообразований и повышения выживаемости пациентов с остаточными

физическими нарушениями, что создает высокую потребность в мерах по долгосрочной реабилитации.

Онкологическая реабилитация во всем мире находится в переходном периоде между клиническими исследованиями и стандартами оказания помощи, но вполне ожидаемо, что этот процесс займет достаточно продолжительное время, учитывая сложность и многообразие потребностей онкологического пациента по восстановлению и сохранению функций [37, 51, 74, 123, 150, 185]. На сегодняшний момент количество исследований по реабилитации выросло на 56% в сравнении с периодом с 2008 по 2017 годы.

Поэтому актуальным вопросом является исследование и внедрение комплексных программ реабилитации у пациентов с онкологическим процессом, получающих иммунотерапию. Данный подход позволит контролировать симптомы основного заболевания, уменьшить частоту и тяжесть осложнений противоопухолевого лечения, сократит продолжительность пребывания пациентов в стационаре, улучшит результаты лечения и качество жизни пациентов, что повысит эффективность экономической модели организации лечения онкологических больных, позволяющей сократить финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературных данных демонстрирует положительное влияние физических упражнений на мышечную силу, выносливость, качество жизни у больных с онкологическими заболеваниями. Доказано, что пациенты со злокачественными новообразованиями, которые выполняли физические упражнения после установления диагноза, имели более низкий относительный риск смертности и рецидива рака или испытывали менее серьезные побочные реакции. Так, можно с уверенностью предположить, что физические упражнения являются важной дополнительной терапией рака [59].

Недоедание широко распространено среди онкологических пациентов и является известным фактором риска неблагоприятных исходов лечения. Согласно исследованиям, более чем у половины больных на первом приеме онколога диагностируется нарушение нутритивного статуса различной степени тяжести. Патогенез нутритивной недостаточности при злокачественных новообразованиях является сложным и мультифакторным, он включает в себя как процессы, связанные с опухолевым ростом, так и непосредственно последствия противоопухолевого специфического лечения. Результатом прогрессирующей потери мышечной массы, которая уже не может быть восполнена обычной нутритивной поддержкой, является опухолевая кахексия.

Стратегия пищевого скрининга в онкологии, его методология, а также реабилитационные мероприятия по коррекции нутритивного статуса в настоящий момент до сих пор не определены и являются предметом актуального исследования.

Согласно российским данным, результаты опроса по осведомленности врачей-онкологов о методах оценки нутритивной недостаточности и нутритивной поддержки у пациентов, который был проведен Е.В. Гамеевой и соавт. (2020), показали, что 30% врачей не используют скрининг нутритивной недостаточности и не проводят нутритивную поддержку [5].

Стандарты оказания онкологической помощи не определяют тактики врача относительно скрининга, профилактики и лечения нутритивной недостаточности [95]. Руководство NCCN (НССН) “Palliative Care” (версия 1.2022) включает блок по диагностике и ведению пациентов с анорексией-кахексией, однако в нем не указаны конкретные инструменты диагностики нутритивной недостаточности, способов оценки энергетической потребности и диетологических вмешательств [152].

Значимость нутритивной поддержки утверждена многочисленными исследованиями, но при этом до настоящего момента не разработаны конкретные руководящие принципы по оценке нутритивного статуса и тактике по нутритивной поддержке для пациентов со злокачественными опухолями на всех этапах

противоопухолевого лечения, также не выяснена величина необходимых экономических затрат системы здравоохранения [5, 231].

В рамках проведения мероприятий по медицинской реабилитации у онкологических пациентов существуют исследования [11], демонстрирующие эффективность низкочастотной магнитотерапии при боли и полинейропатии. Боль негативно влияет на физическое, психологическое, социальное состояние и функционирование всех систем у онкологических больных [18]. В научной работе Ю.Л. Рыбакова была проведена оценка влияния общей магнитотерапии на болевой синдром, авторы пришли к выводу, что она способна оказывать положительное влияние на психо-эмоциональное и общее состояние больного при отсутствии отрицательных побочных эффектов [36].

Онкологические заболевания являются колоссальным стрессовым событием со значительными психосоциальными последствиями. Имеются убедительные доказательства того, что больные раком люди страдают от психосоциального дистресса не только на ранних стадиях после установления диагноза, но и на протяжении всего течения болезни. Снижение работоспособности и функциональной активности, трудности при выполнении повседневных дел, плохая концентрация внимания, ухудшение памяти — все это оказывает негативное влияние на психологическое состояние онкологических больных. Более того, страдают не только пациенты, но и члены их семей, которые часто испытывают эмоциональный стресс, смену ролей, финансовое бремя и страх потерять любимого человека [124].

После установления диагноза «рак» пациент должен получить полную информацию о своем заболевании и его последствиях (включая изменения в жизни, лечение и прогноз), и это часто является первой проблемой для пациентов и медицинских работников. Таким образом, необходимо сосредоточить внимание на коммуникации врача и пациента, чтобы разработать алгоритм эффективного взаимодействия. Фактически, ограниченные знания пациента о диагностике и вариантах лечения рака часто могут сочетаться со страхом и приводить к неправильному пониманию ситуации [164]. Предоставление четких научных

рекомендаций повышает способность пациента справляться со своей болезнью за счет снижения неуверенности и повышения чувства личного контроля. Также необходимо учитывать точку зрения пациента, включая его информационные потребности, культурный уровень и удовлетворенность от полученной информации. Несмотря на желание пациентов быть информированными обо всех аспектах заболевания и процесса лечения, следует отметить, что медицинские работники часто не в состоянии удовлетворить эти потребности в силу тех или иных причин [180].

Оптимизация процесса принятия клинических решений на основе предиктивных иммунологических биомаркеров остается острой темой для споров и активных исследований. Традиционно используемые экспрессионные тканевые биомаркеры для ингибиторов иммунных контрольных точек хорошо зарекомендовали себя в мировой клинической практике. Однако, несмотря на успех, ответы на лечение и его результаты чрезвычайно гетерогенны среди пациентов. В настоящий момент продолжается поиск инструментов для лучшего прогнозирования результатов применения иммунотерапевтического лечения. Достоверность, скорость анализа, простота получения материала и возможность динамического мониторинга будут преимуществами. Потенциальным решением является использование анализа растворенных в крови биомаркеров ингибиторов иммунных контрольных точек.

Маркеры крови, которые смогут охарактеризовать портрет периферического противоопухолевого потенциала иммунитета, отражать его динамику на фоне лечения и предсказывать эффект иммунотерапии, находятся в активной исследовательской разработке, по ряду из них получены клинические результаты. В нашем обзоре мы рассматриваем потенциальные растворимые экспрессионные иммунологические биомаркеры sPD-L1, sPD-1, sHLA, sB7-H3, sCD314-1 (NKG2), ULBPs для предварительного прогнозирования и динамического контроля иммунотерапевтического лечения у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями в совокупности с существующими теоретическими и практическими свидетельствами.

Поэтому актуальной проблемой современной онкологии является разработка комплексных реабилитационных программ у пациентов со злокачественными опухолями, проходящих иммунотерапию, направленных на повышение эффективности терапии и качества жизни пациента, а также оценка предикторов эффективности иммунотерапии.

Цели и задачи исследования

Цель: разработать комплексную программу терапии, сочетающей методы медицинской реабилитации и иммунотерапии, с оценкой предикторов ее эффективности и персонализации на основе учета локализации опухоли и нутритивного статуса пациента, направленную на улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями.

Задачи:

1. Оценить особенности клинической симптоматики пациентов со злокачественными образованиями в зависимости от локализации опухоли.
2. Разработать комплексную программу реабилитации, включающую применение метода общей магнитотерапии, нутритивной поддержки, лечебной физкультуры и психологической поддержки на фоне иммунотерапии.
3. Изучить влияние применения программы реабилитации на клиническую симптоматику у пациентов с разными злокачественными опухолями.
4. Выполнить оценку нутритивного статуса у пациентов с различными злокачественными опухолями на момент начала иммунотерапии и сравнить распределение нутритивного риска с учетом влияния комплексных программ терапии.
5. Оценить влияние комплексного лечения, сочетающего медицинскую реабилитацию и иммунотерапию, на частоту объективных ответов по критериям RECIST у пациентов со злокачественными опухолями.

6. Выявить частоту развития нежелательных явлений у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих комплексные программы лечения.
7. Изучить влияние программ комплексного лечения, включающего использование метода общей магнитотерапии, нутритивной поддержки, лечебной физкультуры и психологической поддержки с иммунотерапией на качество жизни пациентов со злокачественными опухолями.
8. Провести сравнительный анализ уровней концентрации растворимых форм контрольных точек иммунитета (sPD-L1, sB7-H3, CD 314-1, sHLA-G, sULPB) у онкологических пациентов и группы здоровых людей с целью определения референсных значений и основных трендов изменения концентраций среди онкологических пациентов.
9. Изучить взаимосвязь уровней растворимых форм контрольных точек иммунитета и клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественного опухолевого заболевания.
10. Оценить профиль динамических изменений концентраций растворимых форм контрольных точек иммунитета у онкологических пациентов на фоне проведения иммунотерапевтического лечения.
11. Научно обосновать клиническую значимость измерения растворимых форм контрольных точек иммунитета у онкологических пациентов, получающих иммунотерапевтическое лечение.

Научная новизна

В представленной диссертационной работе впервые сформулирована, научно обоснована и оценена роль разработанного комплекса реабилитационных мероприятий у онкологических пациентов, получающих иммунотерапию.

Впервые изучены особенности течения и клинические проявления онкологических заболеваний, проведена объективная оценка исходных данных и

результатов влияния комплексных реабилитационных программ на выраженность клинической симптоматики у пациентов, получающих иммунотерапию.

Установлено, что разработанный реабилитационный комплекс, включающий применение нутритивной поддержки, проведение разработанного комплекса упражнений лечебной гимнастики, курс процедур общей магнитотерапии и психотерапевтическая помощь вызывают у пациентов с распространенными злокачественными опухолями купирование основных клинических симптомов общего и вегетативного характера.

Впервые проведена оценка нутритивного статуса у пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций и изучено влияние на него комплексной программы реабилитации. Разработаны скрининговые шкалы для оценки нутритивной недостаточности.

Выявлено, что проведение комплекса реабилитационных мероприятий с включением нутритивной поддержки способствовало стабилизации массы тела, улучшению переносимости проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, повышению клинической эффективности терапии и снижению нежелательных явлений.

Представлено достаточно свидетельств, что разработка и использование комплексной программы приводят к повышению частоты объективных ответов на противоопухолевое лекарственное лечение. Впервые проведен анализ объективных ответов на проводимое лечение в обеих группах во взаимосвязи с прогностическим нутритивным индексом.

Применение комплексной программы реабилитации в клинической практике, включающей нутритивную поддержку, специализированные занятия лечебной гимнастикой, общее применение магнитотерапии и терапевтическую поддержку, заслуживает особого внимания в связи с достоверно значимым улучшением качества жизни пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями и проходящих иммунотерапию. Разработанная программа лечения оказывает положительное влияние на психологическое и функциональное состояние пациентов.

В настоящей работе впервые проведен сравнительный анализ уровней концентрации растворимых форм контрольных точек иммунитета, таких как sPD-L1, sB7-H3, CD 314-1, sHLA-G, sULPB у онкологических пациентов и группы здоровых людей. Определены референсные значения и основные динамические изменения их концентраций среди онкологических пациентов на фоне проведения иммунотерапевтического лечения. Впервые изучена взаимосвязь уровней растворимых форм контрольных точек иммунитета и клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественного опухолевого заболевания.

Определена клиническая значимость измерения растворимых форм контрольных точек иммунитета у онкологических пациентов, получающих иммунотерапевтическое лечение.

На основании разработанного метода анализа результатов исследования, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621648 «База данных научных исследований по реабилитации пациентов со злокачественными опухолями».

Теоретическая и практическая значимость работы

Для оптимизации здравоохранения создана и реализована программа комплексной реабилитации, включающая использование нутритивной поддержки, комплекса упражнений по лечебной гимнастике, проведение курса процедур общей магнитотерапии и психологическую поддержку у пациентов со злокачественными опухолями, получающих иммуноонкологическую терапию.

Для клинической практики разработаны и научно обоснованы высокоинформативные методы и наиболее чувствительные скрининговые анкеты оценки нутритивного статуса для пациентов и врачей.

Изучены и оценены новые механизмы действия, особенности влияния на ключевые звенья патогенеза и эффекты комплексной программы реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями, определен ее вклад в системное

воздействие, влияние на клиническую симптоматику, эффективность, переносимость противоопухолевого лечения и на качество жизни онкологических пациентов. Результатами проведенного исследования выявлено многофакторное влияние комплексного применения нутритивной поддержки, специального комплекса лечебно-восстановительной физкультуры, общей магнитотерапии, психологической коррекции, доказано их системное воздействие на ключевые звенья патогенеза онкологического процесса и их вклад в терапевтическую эффективность у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций, получающих иммуноонкологическую терапию.

Для клинической практики изучены референсные значения концентраций sPD-L1, sB7-H3, CD 314-1, sHLA-G, sULPB у онкологических пациентов и здоровых людей. Сравнительный анализ уровней концентрации растворимых форм контрольных точек иммунитета продемонстрировал различия у онкологических пациентов и группы здоровых людей.

В результате проведенного исследования выявлены взаимосвязи уровней растворимых форм контрольных точек иммунитета и клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественного опухолевого заболевания.

Изученные маркеры крови позволят получить дополнительную характеристику портрета периферического противоопухолевого потенциала иммунитета, отражать его динамику на фоне лечения и быть суррогатными предикторами эффективности иммунотерапии, позволяя выявлять пациентов с потенциальной резистентностью к ингибиторам иммунных контрольных точек.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и отделения медицинской реабилитации клинической больницы №1 «АО «ГК Медси»», лаборатории биохимии ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом «АО «ГК Медси»», протокол заседания №3 от 15.01.2020 года, выписка №3 от 15.01.2020 года. Все больные до включения в научно-исследовательскую работу подписывали информированное согласие на основе ознакомления.

Данное исследование по своему дизайну представляет собой рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности внедрения комплексных реабилитационных программ у пациентов со злокачественными опухолями, получающих иммунотерапию.

В программы реабилитации входило применение:

- комплексной нутритивной поддержки;
- общей магнитотерапии на магнитотерапевтической низкочастотной установке УМТВП – Мадин» («Магнитотурботрон» «ЭОЛ») (Регистрационное удостоверение ФС 022a2004/0613 – 94 от 21 сентября 2004г.) [19];
- разработанного комплекса упражнений лечебной и дыхательной гимнастики;
- психологические методы реабилитации, включающие в себя работу с психологом индивидуально и групповые занятия, а также различные международные шкалы, вопросники для оценки функционального, психоэмоционального состояния и качества жизни онкологических больных в различные сроки проведения иммунотерапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная программа комплексной реабилитации, включающая применение нутритивной поддержки, выполнение комплекса упражнений лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики, курсовое применение общей магнитотерапии и психологической поддержки, является высокоэффективной у пациентов со злокачественными опухолями разной локализации, получающих иммунотерапию.

2. Комплексное применение общей магнитотерапии, лечебной гимнастики, нутритивной и психологической поддержки способствует купированию основных симптомов у пациентов со злокачественными опухолями.
3. Комплекс реабилитации, включающий нутритивную поддержку, обеспечивает коррекцию трофического статуса у пациентов с разными видами злокачественных опухолей.
4. Программа комплексной реабилитации увеличивает эффективность иммунотерапевтического лечения, способствуя лучшему противоопухолевому иммунному ответу, увеличению частоты объективного ответа, снижению частоты развития нежелательных явлений.
5. Применение комплексной реабилитационной программы связано с клинически значимым улучшением качества жизни пациентов.
6. Уровни растворимых форм иммунных контрольных точек значительно различаются между пациентами с опухолевыми злокачественными новообразованиями и здоровыми людьми, ввиду различного состояния адаптивного иммунитета.
7. Динамическое измерение растворимых форм контрольных точек иммунитета отражает состояние адаптивного клеточного противоопухолевого иммунитета на фоне проводимой иммунотерапии и способствует раннему определению ответа на лечение, позволяя выявлять пациентов с потенциальной резистентностью к ингибиторам иммунных контрольных точек.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Оптимизация программ комплексной реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек, и оценка предикторов ее эффективности» охватывает научное обоснование возможности комплексного использования нутритивной поддержки и общей магнитотерапии, специального комплекса лечебной физкультуры и программ психологической поддержки в программах

реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями на фоне иммунотерапии с целью повышения эффективности их лечения, профилактики осложнений противоопухолевого лечения, что соответствует пунктам 1 «Разработка теории и методологии восстановительной медицины, спортивной медицины и лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии как направления в медицине, ориентированного на создание системы применения преимущественно немедикаментозных технологий в целях здоровьесбережения человека, профилактики распространенных неинфекционных заболеваний, медицинской, в т.ч. психологической реабилитации пациентов после тяжелых заболеваний, реабилитации и абилитации инвалидов», 2 «Изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов и медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов», 4 «Разработка и внедрение здоровьесберегающих технологий превентивной, трансляционной, персонифицированной и цифровой медицины с использованием природных лечебных факторов и других средств немедикаментозной терапии» паспорта научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки) и пункту 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается имеющейся медицинской документацией и проведенным всесторонним статистическим анализом данных пациентов. В работе использовано современное

медицинское оборудование и аппараты с соответствующим программным обеспечением.

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на XVII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2019» (г. Москва, 2019), III Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (г. Москва, 2019), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы реабилитации в медицине и спорте» (г. Москва, 2020), XIX Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2021» (г. Москва, 2021), Международной научно-практической конференции «Международное сотрудничество в рамках клинических исследований» (г. Тирасполь, 2021), XXVI Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2022), Саммите по торакальной онкологии (г. Москва, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные тренды физической и реабилитационной медицины» (г. Пермь, 2022), Онкологическом форуме «Новые возможности» (г. Санкт-Петербург, 2022), Общероссийской конференции «Современные аспекты диагностики и лечения онкологических заболеваний в Московской области» (г. Москва, 2023), Общероссийском онкологическом форуме «Формула времени» (г. Москва, 2023), Онкологической конференции «Сила в действии» (г. Москва, 2023), Общероссийской конференции «Новые возможности терапии злокачественных новообразований» (г. Москва, 2023), Международной научно-практической конференции «Эволюция диагностики и лечения онкологических заболеваний за последние 10 лет» (г. Тирасполь, 2023), XXI Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2023» (г. Москва, 2023), Научно-практической конференции, посвященной 120-летию первой онкологической клиники России (г. Москва, 2023).

Апробация диссертационной работы проведена в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (протокол №1 от 19.12.2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения противоопухолевой лекарственной терапии клинической больницы №1 «АО «ГК Медси»», лечебных учреждений, подведомственных Министерству здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, лечебный процесс Государственного Учреждения «Республиканская клиническая больница» Республиканского онкологического диспансера г. Тирасполь, а также в научно-образовательный процесс в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», кафедры хирургии с циклом онкологии медицинского факультета Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко, кафедры онкологии Медицинской академии АО ГК «Медси».

Личный вклад автора

Основные этапы диссертационной работы проведены автором самостоятельно. Сформулированы цель, задачи, выполнено планирование исследования, разработаны и выбраны группы пациентов, разработаны программы комплексной реабилитации и протокол исследования, определены методы анализа. Автор самостоятельно набрал и распределил в группы пациентов, непосредственно участвовал в обследовании и лечении больных, осуществлял контроль проводимых мероприятий на протяжении всех этапов лечения, оценивал состояние иммунной системы, контролировал эффективность терапии, организовал анкетирование и обработку полученных результаты, планировал последовательные линии системного лечения, участвовал в долговременном наблюдении за больными, сборе клинических и иммунологических данных, необходимых в исследовании. Автором лично выполнен анализ полученных результатов исследования и их обобщение, подготовлен иллюстративный материал, описывающий результаты исследования. Самостоятельно проведен систематический обзор, анализ данных

отечественной и зарубежной литературы. Полученные данные и результаты позволили автору сформулировать основные идеи и выводы диссертационной работы. Выводы настоящего исследования послужили базой для создания алгоритмов и практических рекомендаций и были внедрены в клиническую и педагогическую практику. Автором подготовлены к публикации научные статьи по данной теме, оформлены диссертация и автореферат.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 29 печатных работ, в том числе 8 научных статей 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 доктора наук; 11 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 – иные; 7 публикаций в сборниках материалов международных научных конференций; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование состоит из 356 страниц машинописного текста, дополненных 89 таблицами (4 таблицы в приложениях) и 118 рисунками (1 рисунок в приложении). Структура работы включает введение, обзор литературы, шесть глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, 14 приложений. Список литературы состоит из 239 источников, в том числе 196 на иностранных языках.

Благодарности

Выражаю благодарность научным консультантам за оказанное содействие и помощь в проведении исследования – д. м. н., доценту Коневой Елизавете Сергеевне и академику РАН, д. м. н., профессору Кушлинскому Николаю Евгеньевичу. Отдельно хочу выразить слова благодарности коллективам отделения противоопухолевой лекарственной терапии и центра восстановительного лечения в Клинической больнице Медси в Отрадном АО «Группы компаний «Медси».

Также хочу выразить признательность за безграничную помощь и поддержку своим родителям, без которых данная работа не была бы написана.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль реабилитационных программ, направленных на повышение физической активности в комплексном лечении у онкологических больных

1.1.1. Особенности физической реабилитации онкологических больных

Физическая реабилитация – один из методов реабилитации, направленный на повышение уровня функционального состояния организма, улучшение физических функций, психоэмоциональной устойчивости и адаптационных резервов организма с помощью физической культуры [2, 171]. Сидячий образ жизни и нарушение сердечно-сосудистых резервов являются частыми поздними последствиями противоопухолевой терапии, что подчеркивает необходимость эффективных стратегий повышения физической активности (ФА) у пациентов с онкологическими заболеваниями. Способность вернуться к повседневной жизни после выздоровления зависит от степени постонкологического синдрома хронической усталости. Чем тяжелее протекает синдром, тем ниже физическая и психологическая работоспособность пациента [88, 134]. Помимо фармакотерапии широко используются другие виды вмешательств, направленные на уменьшение последствий лечения онкологических заболеваний. Доказанным методом улучшения качества жизни у пациентов со злокачественными опухолями является физическая активность [69].

Эффективность физических упражнений в реабилитационном процессе зависит от рациональности дозирования нагрузок с учетом особенностей течения патологического процесса и функционального состояния организма.

1.1.2. Обзор исследований роли лечебной физкультуры у пациентов с онкозаболеваниями

В 2020 году группа японских ученых проводила исследование на взаимосвязь физических упражнений и смертности у пациентов с онкологией. Метаанализ был получен на основе 8 однородных рандомизированных клинических исследований. Исследования показали, что аэробные упражнения и упражнения с сопротивлением оказали положительное влияние на выживаемость онкологических больных ($p = 0,009$) по сравнению с группой контроля, не выполнявшей физических упражнений [87].

На основе систематического поиска литературы статистические данные рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период с 2007 по 2016 год, были объединены в метаанализ. Одиннадцать интегрированных исследований выявили значительный, однако неоднородный, общий эффект. Первые исследования, изучающие влияние высокоинтенсивной физической нагрузки на качество жизни онкологических больных, включили 22 исследования в систематический обзор и 17 в метаанализ. В результате исследования было выявлено, что высокоинтенсивные тренировки оказали положительное влияние на качество жизни и социальное функционирование участников. Более того, они способствовали снижению уровня боли, одышки и бессонницы по сравнению с неактивной контрольной группой. Однако не было обнаружено статистически значимых различий между высокоинтенсивными тренировками и физическими упражнениями низкой и средней интенсивности. Особые улучшения качества жизни наблюдались только при продолжительности нагрузок более восьми недель, частоте 2 дня в неделю и объеме 120 минут в неделю, включая 15 и более минут высокоинтенсивных нагрузок [88, 134]. Продолжительность вмешательства (тренировки) может объяснить разницу между исследованиями: чем короче тренировка, тем сильнее эффект.

Таким образом было доказано, что структурированная тренировка с упражнениями в соответствии с традиционными рекомендациями по назначению

упражнений (например, аэробные тренировки 2–3 раза в неделю в течение 12–15 недель) является эффективной стратегией, связанной со значительными улучшениями силы, выносливости, качества жизни и снижения усталости у пациентов после лечения онкологических заболеваний [59, 166]. Был проведен поиск статей, опубликованных до мая 2019 года, в MEDLINE, CINAHL, Кокрановской библиотеке, Scopus, ProQuest и PEDro. Включались рандомизированные клинические исследования с тренировками, такими как упражнения с отягощениями и аэробные упражнения, в которых оценивали риск смерти и рецидива у онкологических больных. Из 2868 найденных статей в метаанализ было включено 8 клинических исследований со средним баллом PEDro 4,50. Упражнения значительно снижали риск смертности у онкобольных и пациентов после лечения (отношение рисков (OR) = 0,76, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,40–0,93, I² = 0%, P = 0,009) и снижали риск рецидива (OR = 0,52, 95% ДИ = 0,29–0,92, I² = 25%, P = 0,030). Это исследование показало, что физические упражнения могут снизить риск рецидива рака и улучшить переносимость физических нагрузок, улучшить функцию сердечно-сосудистой системы, силу и качество жизни у онкобольных [87].

Методы физической реабилитации у онкологических пациентов являются очень важной частью общей методик, применяемой в разные реабилитационные периоды. Физическая предреабилитация должна состоять из комбинации нагрузок, которые могут проводиться самостоятельно пациентом. Своевременная, рационально дозированная физическая предреабилитация уменьшает частоту развития осложнений, связанных с I этапом лечения, улучшает качество жизни, сокращая длительность пребывания пациента в стационаре. Механизм воздействия физических упражнений заключается в стимуляции процессов ответных реакций организма, влияющих на физическое и психическое состояние человека. В настоящее время накоплен клинический опыт использования средств физической реабилитации при травмах, нарушениях и заболеваниях различных систем организма, в различных направлениях медицинской и педагогической практик.

1.1.3. Основные принципы физической реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями

Методы физической реабилитации, реализуемые в разные периоды лечения, подразделяются на общие, индивидуализированные и специальные. Общие методы, являясь неспециализированными, составляют базу реабилитационных программ лечебно-профилактических учреждений онкологического профиля. Индивидуализированные методы применяются в соответствии со спецификой физического и функционального состояния организма пациента. При наличии благоприятного прогноза заболевания лечебная физическая культура рекомендована большинству пациентов со злокачественными новообразованиями.

Реабилитация после перенесенного онкологического заболевания заключается в социализации, возвращении к полноценной учебной и бытовой деятельности [29, 31]. Вследствие широкого спектра осложнений, вызванных основным заболеванием, значительно усложнен подбор оптимальных физических упражнений и адекватной физической нагрузки. Результатом физической реабилитации должно считаться достижение оптимального функционирования систем организма, работоспособности, снижение числа осложнений и обострений заболевания, а также повышение уровня качества жизни.

При реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями выделяют следующие принципы:

1. Раннее начало и непрерывность в ходе всего периода восстановления;
2. Комплексность воздействия;
3. Индивидуальный подход к организации реабилитационного процесса;
4. Учет особенностей жизнедеятельности и внешних факторов среды;
5. Вовлечение в реабилитационный процесс родственников пациента.

В настоящее время общепризнанной является значимость физической реабилитации пациентов, перенесших лечение по поводу онкологического заболевания. На Круглом столе Американского колледжа спортивной медицины 2010 года был сделан вывод о том, что пациенты после противоопухолевого

лечения могут безопасно заниматься физическими упражнениями, достаточными для поддержания и улучшения физической формы и восстановления физических сил, повышения качества жизни и снижения усталости. Второй круглый стол был созван в 2018 году для продвижения рекомендаций по упражнениям, специфичных для онкологических пациентов. Общие результаты сохранили выводы о том, что физические упражнения в целом безопасны для пациентов и что каждый из них должен «избегать бездействия». Имелось достаточно доказательств, чтобы сделать вывод о том, что определенные комбинации аэробных упражнений, комбинированных аэробных упражнений и тренировок с отягощениями могут улучшать общее самочувствие и качество жизни. Необходимы дополнительные исследования, чтобы заполнить оставшиеся пробелы в знаниях для улучшения клинической практики [98].

Анализ результатов международных и российских исследований показал, что есть доказательства, подтверждающие мнение о том, что физические упражнения могут улучшить показатели выживаемости и частоту рецидивов у пациентов с онкологическими заболеваниями. Пациенты со злокачественными опухолями могут получить снижение смертности от физических упражнений, как и пациенты с сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких и хронической болезнью почек. Упражнения также способствуют увеличению мышечной силы, мышечной массы и аэробной выносливости у больных раком [8, 40, 46]. Анализ данных показал, что физические упражнения могут помочь снизить риск рецидива рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы [122, 168, 169]. Умеренные физические нагрузки, по-видимому, оказывают защитное действие на иммунную систему населения в целом. Дхабхар предполагает, что иммунопотенциация при умеренных физических нагрузках обусловлена двунаправленным действием гормонов стресса на иммунитет, при этом незначительные повышения являются полезными, тогда как значительные и устойчивые повышения (наблюдаемые при длительных и/или интенсивных нагрузках) вредны для организма. Функция иммунной системы во время или после противоопухолевой терапии важна для исходов рака, таких как осложнения и/или

риск рецидива. Укрепление иммунной системы может помочь пациентам с раком с повышенным риском рецидива заболевания [57, 65, 172]. Положительное влияние физических упражнений было доказано вне зависимости от типа рака. Кроме того, тренировки с отягощениями, аэробные упражнения и их комбинации перечислены как лечебные мероприятия, поэтому предполагается, что целевой аудиторией являются пациенты с высоким статусом работоспособности и необходимо рассмотреть комплексы физических упражнений для пациентов с низким статусом работоспособности.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что физические упражнения положительно влияют на качество жизни, мышечную силу, выносливость у больных с онкологическими заболеваниями.

1.2. Влияние нутритивного статуса пациента на течение онкологического заболевания

Недоедание широко распространено среди онкологических пациентов и является известным фактором риска неблагоприятных исходов лечения. Согласно исследованиям, более чем у половины больных на первом приеме онколога диагностируется нарушение нутритивного статуса различной степени тяжести. Патогенез нутритивной недостаточности при злокачественных новообразованиях является сложным и мультифакторным, он включает в себя как процессы, связанные с опухолевым ростом, так и непосредственно эффекты противоопухолевого специфического лечения. Результатом прогрессирующей потери мышечной массы, которая уже не может быть восполнена обычной нутритивной поддержкой, является опухолевая кахексия. Стратегия пищевого скрининга в онкологии, его методология, а также реабилитационные мероприятия по коррекции нутритивного статуса в настоящий момент до сих пор не определены и являются предметом активного исследования. Не оценен ожидаемый экономический эффект.

1.2.1. Нутритивная недостаточность

Распространенные онкологические заболевания в большинстве случаев сопровождаются развитием нутритивной недостаточности. По данным различных авторов, частота дефицита питания составляет от 40 до 80% [6]. В 2003 году исследовательская группа ESOГ предоставила данные, которые получены на 3047 пациентах рандомизированного исследования, при этом было показано, что частота нутритивной недостаточности при опухолях органов желудочно-кишечного тракта варьирует в пределах 70–83%, в случае опухолей в легких, ободочной кишке, простаты значения составляют 54–64%, при злокачественных опухолях молочной железы, саркомах, гемобластозах – 31–40%. Анорексия-кахексия является максимальным проявлением нутритивной недостаточности и может быть непосредственной причиной смерти у 20% онкологических больных [15, 23].

Основными целями нутритивной поддержки является улучшение потребления белка и энергии, снижение метаболических нарушений, сохранение и восстановление физических функций, снижение токсичности противоопухолевой терапии, улучшение качества жизни [28, 96]. Несмотря на многолетний опыт исследований мировым онкологическим сообществом нутритивной недостаточности и накопленные свидетельства об ассоциированных рисках, M. Muscaritoli et al. утверждают, что нарушение нутритивного статуса в онкологических центрах часто не воспринимается всерьез, и это влечет отсутствие действий со стороны медицинского персонала [174]. Согласно результатам опроса исследователями 300 врачей-онкологов Италии, 64% докторов согласны с тем, что оценка нутритивного статуса должна выполняться всем пациентам при первом визите согласно рекомендациям ESPEN, Министерства Здравоохранения и национального исследования о распространенности недостаточности питания в онкологии, 95% утверждают о выявленной взаимосвязи между дефицитом мышечной массы и высоким риском терапевтической токсичности [96]. Стандарты оказания онкологической помощи не определяют тактики врача относительно

скрининга, профилактики и лечения нутритивной недостаточности [32]. Руководство NCCN «Паллиативная помощь» (версия 1.2022) включает блок по диагностике и ведению пациентов с анорексией-кахексией, однако он не предлагает врачу конкретные инструменты диагностики нутритивной недостаточности, способов оценки энергетической потребности и диетологических вмешательств [152]. Часто онкологи обращаются к решениям, предлагаемым Академией питания и диетологии, Американским обществом парентерального и энтерального питания (ASPEN) и Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), которые предлагают согласованные решения относительно оценки нутритивной недостаточности взрослых пациентов [73]. Существуют обновляемые рекомендации общества ESPEN по питанию онкологических пациентов, которые дают некоторые общие тезисные руководства относительно существующих инструментов пищевого скрининга, диетологической помощи и других вмешательств, однако в документе подчеркивается отсутствие результатов рандомизированных клинических испытаний и общий низкий уровень доказательства относительно предлагаемых консенсусов [93, 96]. Несмотря на наличие многочисленных свидетельств, полученных в исследованиях различного уровня среди пациентов со злокачественными новообразованиями, не разработано конкретных рекомендаций по оценке нутритивного статуса и нутритивной поддержки [5].

Таким образом, актуальной задачей является исследование и введение в комплексные программы реабилитации у пациентов с онкологическим процессом комплекса мероприятий по оценке нутритивного статуса и проведению нутритивной терапии. Данный подход позволит контролировать симптомы основного заболевания, уменьшить частоту и тяжесть осложнений противоопухолевого лечения, сократит продолжительность пребывания пациентов в стационаре и улучшит результаты лечения, что повысит эффективность экономической модели организации лечения онкологических больных, позволяющей сократить финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

1.2.2. Недоедание

Определения и характеристики недоедания, основанные на этиологии, были приняты в 2010 году Американским обществом парентерального и энтерального питания и Европейским обществом клинического питания и обмена веществ [24, 157]. Мальнутриция онкологических пациентов широко варьирует по своей тяжести и выраженности. Часто в литературе недоедание, анорексия, опухолевая кахексия используются без четкой дифференциации. Можно сказать, что недоедание имеет разную степень тяжести: от легких быстро корректируемых симптомов до анорексии-кахексии, с вершиной пирамиды в виде рефрактерной кахексии [219]. Степень недостаточности питания может усугубляться сопутствующей низкой мышечной массой у пациентов со сниженным или избыточным весом. Более 50% вновь диагностированных онкологических заболеваний приходится на пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м², среди которых более 60% могут подвергаться риску недоедания [71, 160].

В 2012 году ASPEN и Академия питания и диетологии опубликовали рекомендации к исследованию с целью диагностики недоедания. Заявление служит руководством для оценки питания, включая физическую оценку, ориентированную на питание, для определения статуса питания. При оценке учитывается то, что ожирение может маскировать недоедание и что вес и ИМТ сами по себе не являются правильными характеристиками статуса питания. Консенсусное заявление содержит критерии для оценки каждого из следующих шести потенциальных показателей недостаточности питания с рекомендацией о том, что при наличии двух или более характеристик диагноз недостаточности питания является оправданным. Критерии оценки недостаточности питания:

- недостаточное потребление энергии;
- потеря веса;
- потеря мышечной массы;
- потеря подкожного жира;

- локализованное или генерализованное скопление жидкости, которое иногда может маскировать потерю веса;
- снижение функционального состояния, измеряемого силой захвата руки [72].

В качестве суррогата недоедания часто используется потеря веса [229], в том числе и как показатель плохого прогноза у онкологических больных [64]. Однако, использование потери веса в качестве суррогата недоедания ограничивает то, что при этом не учитывается временной период потери веса или тип потери ткани [145]. Также на вес могут влиять изменения в состоянии гидратации, отеки или асцит, а не фактические изменения жировой и мышечной массы тела. Поэтому важно, чтобы изменения в весе оценивались в контексте других клинических характеристик недостаточной или избыточной гидратации. Крупнейшие общества диетологов в Соединенных Штатах опубликовали критерии оценки потери веса с течением времени и классифицируют их как умеренные или тяжелые (Приложение А) [73]. Нутритивная недостаточность имеет широкое перекрытие с опухолевой кахексией и саркопенией. L. Ter Beek et al. раскрывают важную проблему непонимания и перекрестного использования таких определений как недоедание, саркопения и кахексия, поскольку клинические признаки сильно перекрываются. Среди 712 опрошенных на 2016 год врачей-диетологов Европы только 13% показали достаточную осведомленность о недоедании, кахексии и саркопении, при этом общим трендом было частое использование мальнутриции в различных клинических ситуациях [223].

Таким образом, необходимо предоставить диагностические инструменты для онкологов, диетологов и ясные рекомендации относительно терапевтической тактики, чтобы идентифицировать недоедание, опухолевую кахексию и саркопению.

1.2.3. Анорексия и кахексия

Определение опухолевой кахексии претерпело различные пересмотры и изменения, и по настоящий момент в литературе и клинической практике есть

определенные сложности с дифференцированием недоедания, сформированной кахексией и саркопенией как отдельных синдромов. В 2006 году появилось первое общее определение кахексии как мультифакториального синдрома вследствие заболевания. В 2009 году F. Bozzetti et al. (SCRINIO Working Group) сформулировали определение для опухолевой кахексии и обозначили ее как потерю веса более чем на 10% в сочетании с одним из симптомов, а именно, анорексии, утомляемости или раннего насыщения. До этой работы специфического определения и классификации не было [56]. В 2011 году международный консенсус определил кахексию как потерю веса $> 5\%$ за последние 6 месяцев или потерю веса на 2–5% при любом ИМТ $< 20 \text{ кг/м}^2$ или снижение мышечной массы, а также принято разделение на прекахексию, кахексию и рефрактерную кахексию (Приложение Б) [77]. Данное определение является актуальным по настоящий момент. Кахексия является следствием сформированного патогенетического порочного круга из анорексии, хронического воспаления, снижения синтеза белка и его ускоренной деградацией. Процесс усугубляется как факторами, связанными непосредственно с ростом опухоли, ее метаболизмом, метастазированием, а также непосредственно противоопухолевым лечением, ассоциированной с ним токсичностью, расстройством пищевого поведения, депрессией [95, 129, 140]. В свою очередь нутритивная недостаточность, опухолевая кахексия достоверно связаны со снижением качества жизни, ускоренной инвалидизацией пациентов, снижением переносимости специфического противоопухолевого лекарственного лечения [148, 194].

Прогрессирование кахексии сопровождается слабостью, заметной и прогрессирующей потерей массы тела, жира и мышц [160]. Кахексия может присутствовать у пациентов с избыточным весом, которые потребляют достаточное количество белка и калорий, но имеют первичную кахексию, таким образом, синдром часто недооценивается в этой популяции. Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта особенно подвержены риску развития анорексии. В исследовании среди 1473 пациентов с раком желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей было продемонстрировано, что

сочетание потери веса и низкой мышечной массы было связано со снижением выживаемости по категориям ИМТ [205]. Примечательно то, что стабильность веса может маскировать изменения в количестве и качестве мышц. Brown et al. в исследовании у пациентов с ранней стадией колоректального рака ($n = 1026$) показал, что, несмотря на стабильность веса, у каждого восьмого пациента развилась низкая мышечная масса, а у каждого седьмого развился миостеатоз в течение 15-месячного периода наблюдения [231]. Часто в исследованиях представлены данные о распространенности нутритивной недостаточности в целом, и данные значения часто составляют не менее 50% от исследуемой выборки, однако данные о представленности кахексии в соответствии с критерием определения, найти трудно. Markus S. Anker et al. проанализировали данные 527 100 онкопациентов США и 800 300 пациентов стран Европейского Союза, при этом 16,5 человек на 10 000 страдали от кахексии, при разделении по диагнозу на специфичные группы частота встречаемости составила 0,3–3,0 на 10 000 человек. Авторы утверждают, что опухолевая кахексия соответствует критериям орфанного заболевания [162]. В 2018 году J. Miller et al. выполнили первый систематический обзор существующих валидированных клинических инструментов диагностирования кахексии, саркопении и недостаточности питания у взрослых, при этом было выяснено, что не существует единого инструмента, который бы предлагал отдельную поэтапную оценку этих синдромов. Как вывод авторы декларируют потребность в разработке данного инструмента. J. Miller et al. также сообщают, что единственным наиболее проверенным инструментом для диагностики опухолевой кахексии является инструмент CASCO (Cachexia SCOrе) [225, 226]. G.L. Jensen et al. опубликовали небольшой ответ на предложенный выше систематический обзор J. Miller, где также подчеркивают клиническую сложность перекрываемости синдромов, и что надлежащий выбор эталонных стандартов, по их оценке, остается спорным, однако, недавний консенсус «Глобальной инициативы лидеров по недоеданию» (GLIM) по диагностике недостаточности питания призван преодолеть недостатки существующих инструментов [130]. Стоит отметить, что шкала GLIM не входила в систематический анализ J. Miller et al.

19 января 2016 г. на конференции ASPEN состоялась беседа о глобальном лидерстве: решение проблемы недоедания. Ключевые прорывы на этой встрече привели к разработке консенсусов GLIM [106]. Единогласно было утверждено, что первым шагом в оценке нарушения питания является скрининг нутритивного риска любым утвержденным инструментом Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002) [101], MNA-SF, MST, MUST [192], MNA, SGA [159]. После первого скринингового шага необходимо выполнить диагностический этап, направленный на анализ рекомендованных фенотипических и этиологических критериев оценки, закрепленных гайдлайном. В настоящий момент решение GLIM активно тестируется в клинических испытаниях [58, 80, 108, 149, 186]. Говоря о рекомендациях по управлению опухолевой кахексией, необходимо отметить рекомендации по управлению опухолевой кахексией, которые были опубликованы в 2020 году [144]. Авторы гайдлайна выполнили поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) и систематических обзоров, которые были проведены за последние 54 года, при этом, несмотря на значительный временной интервал поиска, включены только 20 систематических обзоров и 13 РКИ. С умеренным уровнем доказательства, отмечено, что клиницист может направить пациента с распространенным раком и потерей веса к диетологу для консультации и пищевых рекомендаций. Не рекомендуется вне контекста клинических исследований для нутритивной коррекции рутинно назначать зондовое энтеральное или парентеральное питание, а также фармакологические агенты онкологическим пациентам с кахексией.

1.2.4. Саркопения

Саркопения — это состояние сильного мышечного истощения [205]. Саркопения может быть частью синдрома опухолевой кахексии (вторичной), но и также самостоятельным симптомом, например у гериатрических пациентов [84, 105, 190, 196]. Наличие возрастной кахексии может усугубляться на фоне злокачественного новообразования [101]. Саркопения связана с повышенной

токсичностью лечения и, следовательно, с перерывами в лечении и снижением дозы. Сообщается, что это происходит у 50% пациентов с запущенным раком [46, 62, 168]. Важность мышечной массы тела показана в различных исследованиях. Метаанализ 53 исследований показал, что низкий индекс скелетных мышц при постановке диагноза рака был связан с худшей выживаемостью у пациентов с солидными опухолями [178]. В ряде других исследований также сообщалось о более низкой общей выживаемости и повышенной токсичности химиотерапии у пациентов с саркопенией [58, 132, 191]. Объединенный анализ у пациентов с колоректальным раком ($n = 87$) показал, что низкая мышечная масса была независимым предиктором плохого ответа на лечение и выживаемости без прогрессирования [196]. Аналогичным образом мета-анализ 70 исследований пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта ($n = 21\ 875$) продемонстрировал, что низкая мышечная масса перед операцией была связана с повышенным риском хирургических осложнений и смертности [125]. Объем и состав мышечной ткани являются важными прогностическими параметрами для онкологических пациентов. Стоит отметить, что возрастная саркопения была первым мышечным параметром, продемонстрировавшим значительное влияние на исходы злокачественных заболеваний [175].

1.3. Анализ опыта включения процедур физиотерапии в реабилитационные программы у пациентов со злокачественными опухолями

Магнитотерапия является физиотерапевтическим методом. Его основу составляет использование магнитных полей различных параметров в лечебно-профилактических и реабилитационных целях [3, 25, 63]. Сами статические или переменные магнитные поля являются пространством вокруг магнита или проводника с током. Магнитные поля воздействуют на различные процессы организма, способствуя ускорению трансмембранного транспорта, повышению функциональной активности клеток, изменению течения окислительно-восстановительных и ферментативных процессов [7, 26, 27]. Данные механизмы,

вероятно, протекают благодаря изменению конформации и ориентации макромолекул, изменению активности металлсодержащих ферментов и физико-химических свойств внутриклеточной воды [33]. Магнитотерапия оказывает общесистемное нетепловое воздействие на организм, что обеспечивает высокий уровень биотропности, снижает вероятность нежелательных побочных эффектов и количество противопоказаний [16]. В мировой практике активно изучаются механизмы действия общей магнитотерапии. Метод широко применяется в клинической практике для реабилитации больных после оперативного лечения [4]. Движение заряженных частиц за счет взаимодействия магнитного поля со свободными и связанными зарядами лежит в основе магнитотерапии (Ю.А. Холодов, 1991) [41]. Ионы и молекулы, которые являются участниками биофизических и биохимических процессов, выступают в качестве посредников в передаче сигналов поля на более значимый и высокий функциональный уровень. Ферментативная активность белков регулируется с помощью биохимических механизмов с участием ионов и приводит к смещению процессов метаболизма [42]. Как правило, терапевтический эффект общей магнитотерапии (ОМТ) многие ученые связывают с возникновением реакций организма на действие магнитного поля в виде изменений в гомеостазе и путем развития адаптационных реакций иммунной системы, что изменяет реактивность и резистентность организма, активирующих компенсаторные механизмы [143]. Согласно исследованиям, наибольшую рациональность в медицинских целях несет применение импульсных магнитных полей низкой частоты. Это обусловлено тем, что пороговая чувствительность организма к импульсным магнитным полям равна 0,1 мТл (миллitesла), а для постоянных магнитных полей она составляет 8 мТл. Магнитные поля низкой частоты (до 100 Гц) соответствуют резонансной частоте большинства структур организма [176]. Центральная и периферическая нервные системы являются наиболее высоко чувствительными к магнитным полям [11].

1.3.1. Обоснование применения общесистемной магнитной терапии

Существуют исследования [7], демонстрирующие эффективность низкочастотной магнитотерапии при боли и полинейропатии. Использование низкочастотных электромагнитных полей повышает эффективность специального лечения, сокращает время реабилитации и обеспечивает обезболивающий эффект. Болеутоляющее действие магнитного поля на местном уровне связано со снижением чувствительности периферических болевых рецепторов и проводимости афферентов боли [126]. Существует острая необходимость в разработке терапии химио-индуцированной периферической полинейропатии, которая снижает качество жизни пациентов и ограничивает применение цитостатиков. Ни превентивные, ни поддерживающие меры, ни медикаментозное лечение этой проблемы пока не решают [30]. По этой причине представляется целесообразным установление биофизического лечения. В рандомизированное исследование были включены 44 пациента с химио-индуцированной периферической полинейропатией в две группы, где 21 пациент получал магнитотерапию (МТ) (группа 1) и 23 пациента получали плацебо (группа 2). Применялся стимулятор с генерацией электромагнитных полей в диапазоне от 4 до 12 Гц благодаря вращению магнитного диска. Первичной конечной точкой была скорость нервной проводимости (NCV), а вторичными конечными точками были оценка общих критериев токсичности (СТСАЕ) и конечная оценка обнаружения боли через 3 месяца исследуемого лечения. Семнадцать пациентов в группе 1 и четырнадцать пациентов в группе 2 завершили соответствующее исследуемое лечение. Первичная конечная точка, значительное улучшение NCV через 3 месяца исследуемого лечения, была достигнута с помощью МТ ($P = 0,015$), особенно в отношении сенсорной полинейропатии малоберцового нерва. Кроме того, что касается вторичных конечных точек, значительное улучшение ($P = 0,04$) было достигнуто в отношении субъективно воспринимаемой пациентами нейротоксичности (оценка СТСАЕ), но не нейропатической боли ($P = 0,11$). На основании данных представленного рандомизированного исследования можно

предположить положительное влияние МТ на снижение нейротоксичности. Поэтому пациентам с сенсорной полинейропатией, особенно нижних конечностей, можно предлагать этот вид терапии. Магнитотерапия обычно ассоциируется с использованием статических магнитов, помещенных непосредственно на тело, как правило, на область боли. Этот метод способствует уменьшению хронической боли и снижению частоты «прорывной» боли [10, 90]. Существует особая форма воздействия при помощи электромагнитной стимуляции головного мозга. Например, авторы J. Nizard et al. опубликовали клинические случаи контроля рефрактерной онкологической боли при помощи транскраниальной магнитотерапии как паллиативного вмешательства [126, 142]. В недавно опубликованном пособии для врачей [113] о реабилитации больных раком молочной железы для минимизации лимфореи описано применение локальной курсовой низкочастотной низкоинтенсивной магнитотерапии. Согласно приведенной информации, данный метод способствует появлению коллатеральных сосудов, активизации транскапиллярной фильтрации, снижению адгезии тромбоцитов и улучшению местной гемодинамики. Методики проведения процедур зависят от вида отека. Также встречаются исследования по использованию магнитотерапии у пациентов с раком предстательной железы после хирургического лечения с целью улучшения тазовых функций. Фотобиомодуляция терапия или низкоинтенсивная лазерная терапия находит свое место в лечении постлучевых эффектов лучевой терапии, например острого орального мукозита, эпителиита, острой дисфагии, ксеростомии [68, 94].

Возможности физиотерапии только открываются для онкологических пациентов, база данных ClinicalTrials.gov содержит 27 активных исследований в онкологии по запросу «Физиотерапия и рак». Несмотря на развитие доказательной базы, нет сомнений в пользе определенных физиотерапевтических подходов для паллиативных пациентов.

1.4. Психосоциальная реабилитация как компонент комплексной реабилитационной программы в лечении онкологических заболеваний

Онкологические заболевания — это не только ряд болезней, требующих мультидисциплинарного лечения, но и стресс со значительными психосоциальными последствиями.

Имеются убедительные доказательства того, что больные раком люди страдают от психосоциального дистресса не только на ранних стадиях после постановки диагноза, но и на протяжении всего течения болезни. Снижение работоспособности и функциональной активности, проблемы в выполнении повседневных дел, плохая концентрация внимания, ухудшение памяти — все это имеет важное влияние на психологическое состояние онкологических больных. Более того, страдают не только пациенты, но и их семьи, которые часто испытывают эмоциональный стресс, смену ролей, финансовое бремя, стресс со стороны лиц, осуществляющих уход, и страх потерять любимого человека [67, 211, 232].

Основываясь на увеличивающихся знаниях о влиянии психосоциальных факторов на рак и значении психосоциальной поддержки больных раком и их семей, было продемонстрировано, что общая психосоциальная помощь в онкологии улучшилась за последние два десятилетия. Количество научной литературы, доступной во всех областях психоонкологии, в первую очередь посвященной психосоциальному дистрессу, сопутствующим психиатрическим заболеваниям, психосоциальным вмешательствам и исследованиям качества жизни, отражает рост научных знаний в этой области. Несмотря на то, что во всем мире были опубликованы основанные на фактических данных рекомендации по психосоциальной помощи, в них все еще существуют пробелы [208].

1.4.1. Влияние психосоциального дистресса на течение онкологического заболевания и качество жизни пациентов

Раннее выявление психосоциального дистресса и выявление потребностей в психосоциальной помощи, включая диагностику сопутствующих психиатрических заболеваний с последующей поэтапной моделью вмешательств, включающей консультирование, психообразование и психотерапию, по-видимому, являются лучшим подходом к оказанию всесторонней психосоциальной помощи онкологическим больным.

Затрагивая тему стресса, важно понять, влияет ли он на опухолевые клетки и опухолевую прогрессию. В недавней обзорной статье A. Eckerling et al. [211], опубликованной в *Nature Reviews Cancer*, освещается связь между стрессом и прогрессией опухоли через воздействие гормонов, которые усиливают пролиферацию злокачественных клеток; накопление мутаций, инвазию, миграцию. При стрессе нарушаются механизмы работы репарации ДНК, повышается уровень ангиогенных факторов. Таким образом, общий провоспалительный эффект стресса влияет на биологию клеток и может способствовать развитию злокачественных клеток. W. Li et al. рассматривают отрицательную корреляцию психологического дистресса с качеством жизни и эффективностью иммунотерапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [86]. В общей сложности 104 пациента с НМРЛ, получившие 4–6 циклов стандартной иммунотерапии, были оценены с помощью «термометра дистресса» и опросника качества жизни (EORTC QLQ-C30). Частота объективного ответа (ЧОО) и уровень контроля над заболеванием (DCR) в группе с психологическим дистрессом составили 6% и 50%, а в группе без психологического дистресса — 18,5% и 83,3% соответственно. Различия были статистически значимыми ($p < 0,05$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с распространенным НМРЛ, получавших комплексную иммунотерапию и не имевших психологического дистресса, была значительно выше, чем у пациентов с психологическим дистрессом (ОР 0,338; 95%

ДИ 0,192–0,592; $p < 0,05$). Как мы видим, психологический дистресс у пациентов с распространенным НМРЛ влияет на эффективность иммунотерапии.

Продолжая тему влияния стресса, некоторые авторы [110] заостряют внимание на том, что доклинические исследования постепенно выявляют стимулирующие эффекты психологического стресса на признаки опухоли. Напротив, эустресс может оказывать подавляющее действие на онкогенез и благотворное влияние на лечение опухолей, что дает практические средства и психосоциальную перспективу для лечения рака. В своей работе ученые сосредоточивают внимание на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системе, а также на важнейших нейротрансмиттерах и гормонах, связанных со стрессом, подчеркивая влияние дистресса и эустресса на онкогенез, микроокружение опухоли и лечение.

1.4.2. Методы диагностики стресса

В последние несколько десятилетий наблюдается рост внедрения и распространения методов скрининга психологических последствий рака. Кроме того, рядом научных онкологических ассоциаций были разработаны и одобрены руководящие принципы по управлению психологическим стрессом [62]. Учитывая большое число выживших онкологических больных, в последнее время появилось все больше специалистов, интересующихся психосоциальной онкологией. Имеющиеся данные указывают на то, что создание и внедрение оптимальных методов укрепления здоровья и благополучия выживших после лечения имеют решающее значение для полного лечения рака. Например, L.P. Forsythe et al. выяснили следующее: 40,2% пациентов сообщили, что обсуждали со своими врачами то, как рак мог повлиять на их эмоциональное состояние, и что более 90% препятствий для использования профессионального консультирования связаны с отсутствием информированности или предполагаемой недоступностью данной услуги. Таким образом, чрезвычайно важно, чтобы клиницисты отслеживали потребности в поддерживающих мерах у пациентов [184]. Исследование

психических расстройств у онкологических больных S. Sarkar et al. в Германии показало, что средний уровень распространенности любого психиатрического диагноза составляет 36% при всех диагнозах и условиях лечения [62]. Общая распространенность любого психического расстройства составила 31,8% (95% ДИ 29,8–33,8%) с самыми высокими показателями тревожного расстройства (11,5%; 95% ДИ 10,2–12,9%), расстройства адаптации (11,1% 95% ДИ 9,7–12,4%) или дисфории (6,5%; 95% ДИ 5,5–7,5%). Наиболее высокая распространенность психических расстройств выявлена у больных раком молочной железы (41,6%; 95% ДИ 36,8–46,4%). Больные раком могут перенимать несколько стилей эмоций, когнитивные и поведенческие реакции на заболевание. Наиболее распространенные диагнозы включают связанные со стрессом расстройства и расстройства адаптации, большую депрессию и малую депрессию, тревожные расстройства и сексуальные расстройства [76, 137]. Существуют результаты исследовательских работ, свидетельствующие о снижении противоопухолевого ответа рака молочной железы у пациентов с депрессией, что демонстрирует возможную связь между психологическими расстройствами с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости [227]. При этом психосоциальные проблемы при онкологии часто недооцениваются, и врачи-онкологи путают клиническую депрессию, проявляющуюся чувством безнадежности, беспомощности, склонность к суициду или тревожные расстройства с нормальным состоянием. Поэтому онкологические пациенты крайне редко направляются в соответствующую психиатрическую или психоневрологическую службу для специализированной оценки и терапии [216].

1.4.3. Оценка и лечение психологических и психосоциальных аспектов, связанных с онкологическим заболеванием

Для оценки эмоциональных проблем пациента возможно использование системы оценки симптомов Эдмонта, которые просят пациента оценить уровень своих симптомов по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 и указать возможные

проблемы или потребности [83]. Другие инструменты, такие как шкала госпитализации и тревожной депрессии (HADS) и Краткий перечень симптомов (BSI), также показали результаты в качестве системы для мониторинга психологических состояний [215]. Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) в Соединенных Штатах разработала клинические рекомендации по лечению дистресса в онкологии. Инструмент скрининга NCCN выявляет наличие проблем в других областях, таких как физические, эмоциональные, духовные, семейные и практические проблемы [83]. Австралийское руководство по клинической практике психосоциальной помощи взрослым, больным раком, опубликованные Национальным центром рака молочной железы и Национальной инициативой по борьбе с раком, также могут служить примером работы, направленной на улучшение психологической помощи онкологическим больным [66].

В большинстве новых исследований психологического вмешательства при раке использовалась когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). КПТ считается «золотым стандартом» вмешательства, и последние данные оправдывают его продолжение [224].

Несмотря на задокументированные высокие показатели психологического стресса, неясно, как определить тех, кто готов принять помощь. Цель одного из исследований состояла в том, чтобы выяснить, имеет ли смысл спрашивать пациентов, получающих химиотерапию, о том, нужна ли им помощь с эмоциональными проблемами, и изучить тип помощи, которую они хотят. Пациентов, посещающих отделение химиотерапии, просили заполнить Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, Краткий опросник о состоянии здоровья пациента (PHQ) и «Термометры эмоций». Только каждый пятый неотобранный пациент ощущал потребность в помощи, а среди пациентов, страдающих дистрессом, только 36% выразили свое желание о помощи. Добавление вспомогательного вопроса к двум вопросам (PHQ-2) о настроении и интересе улучшило способность выявлять депрессию за счет повышения специфичности [200]. После установления диагноза рака пациент должен получить полную

информацию о своем заболевании и его последствиях (включая изменения в жизни, лечение и прогноз), и это часто является первой проблемой для пациентов и медицинских работников. Таким образом, необходимо сосредоточить внимание на коммуникации о здоровье, чтобы понять, как пациент представляет себе болезнь и терапию. Фактически, ограниченные знания пациента о диагностике рака и вариантах лечения часто могут сочетаться со страхом и приводить к неправильному пониманию [164]. Внимание к общению также может заставить медицинских работников повысить соблюдение пациентами рекомендаций врача. Предоставление информации повышает способность пациента справляться со своей болезнью. Однако эффективная коммуникация должна учитывать точку зрения пациента, включая информационные потребности, культурный уровень и их удовлетворение полученной информацией. Несмотря на их желание быть информированными обо всех аспектах заболевания и лечения, следует отметить, что поставщики медицинских услуг часто не в состоянии удовлетворить такие потребности в информации [180, 182].

Хотя в руководствах по лечению рака рекомендуется проводить скрининг больных раком на наличие дистресса и при необходимости предлагать психологическую поддержку, многие пациенты отказываются от такой поддержки. Это исследование было направлено на количественную оценку использования и приверженности психологической поддержке, а также на выявление предикторов каждого из них [181]. В 53 включенных исследованиях, в которых сообщается об использовании и/или уровне приверженности у 12 323 онкологических больных, показатели использования и приверженности составили 60,1% и 90,4% соответственно. Пациенты, прошедшие скрининг и идентифицированные как страдающие, с меньшей вероятностью соглашались на вмешательство, чем неотобранные пациенты (50,3% по сравнению с 66,3%, $Q(1) = 4,66$, $P = 0,031$). Понимание терапии было выше при вмешательстве, проводимом по телефону, а не при личном общении (71,2% по сравнению с 53,8%, $Q(1) = 4,91$, $P = 0,027$), и когда терапия предлагалась до лечения по сравнению с более поздним (72,9% по сравнению с 56,8%, $Q(1) = 5,60$, $P = 0,018$). Пациенты с большей вероятностью

соглашались на вмешательство медсестер, чем других медицинских работников смежных специальностей (68,3% по сравнению с 50,5%, $Q(1) = 5,76$, $P = 0,016$). Таким образом, пациенты оказались более восприимчивыми к вмешательствам, предлагаемым непосредственно перед постановкой диагноза, по телефону и медсестрами. Хотя это предполагает более высокую приемлемость таких вмешательств, доказательства их большей эффективности отсутствуют, и это заслуживает дальнейшего изучения. Необходимы исследования, чтобы понять барьеры на пути к получению психологической поддержки, особенно потому, что у пациентов с дистрессом уровень обращения был ниже.

1.5. Использование иммунных биомаркеров динамической экспрессии в крови у пациентов со злокачественными новообразованиями

Оптимизация клинических решений на основе предиктивных иммунологических биомаркеров остается острой темой для споров и активных исследований. Традиционно используемые экспрессионные тканевые биомаркеры для ингибиторов иммунных контрольных точек зарекомендовали себя в мировой клинической практике. В настоящий момент продолжается поиск инструментов для лучшего прогнозирования результатов применения иммунотерапевтического лечения. Достоверность, скорость анализа, простота получения материала и возможность динамического мониторинга будут преимуществами. Потенциальным решением является использование жидкостной биопсии и анализа растворенных в крови биомаркеров для ингибиторов иммунных контрольных точек. Маркеры крови, которые смогут охарактеризовать портрет периферического противоопухолевого потенциала иммунитета, отражать его динамику на фоне лечения и предсказывать эффект иммунотерапии находятся в активной исследовательской разработке, по ряду из них получены клинические результаты. В нашем обзоре мы рассматриваем потенциальные растворимые экспрессионные иммунологические биомаркеры sPD-L1, sHLA, sB7-H3, sCD314-1 (NKG2), ULBPs для предварительного прогнозирования и динамического контроля

иммунотерапевтического лечения у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями в совокупности с существующими теоретическими и практическими свидетельствами.

В 2018 году Нобелевская премия по физиологии и медицине за исследования в области иммунобиологии рака была вручена первооткрывателю молекулы запрограммированной смерти-1 (PD-1) на Т-клетках профессору Honjo и James Allison за открытие цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4). Группа профессора Honjo в начале 1990-х годов работала над молекулярными механизмами аутоиммунитета на примере апоптотического уничтожения аутореактивных Т-клеток в тимусе [97, 124], при этом результаты первого клинического исследования применения ингибитора PD-1 (ниволумаб) на 260 пациентах с немелкоклеточным раком легкого, раком почки и меланомой были опубликованы в 2012 году [189]. В 1996 году профессор Allison опубликовал результаты экспериментов в журнале “Science”, демонстрирующие противоопухолевую активность антитела против CTLA-4 у мышей [141]. Впоследствии первым FDA одобренным ингибитором иммунной контрольной точки стало анти-CTLA-4 моноклональное антитело ипилимумаб [100, 167]. Ниволумаб был одобрен двумя годами позже [161]. Вне рамок выявления PD-1 и CTLA-4 обнаружено множество других важных компонентов клеточного иммунитета. Семейство мембранных белков В7 включает целый набор иммунных контрольных точек (ИКТ), список которых регулярно пополняется (Приложение В) [154]. В то же время, параллельно с идентификацией рецептора PD-1, группа Липинга Чена из клиники Майо выявила белок, который представляет собой один из наиболее известных элементов семейства В7, известный как первый лиганд запрограммированной клеточной смерти-1, или PD-L1 (В7-Н1) [227]. Все члены семейства белков В7 имеют потенциал для разработки терапевтических вмешательств в области иммунобиологии опухолей [236]. В процессе исследований влияния иммунных контрольных точек на адаптивный иммунитет выявлена концепция, согласно которой их выражение на поверхности Т-клеток, особенно PD-1, приводит к утрате эффекторной активности и формированию

фенотипа «истощения», которые, в конечном итоге, подвергаются клональной элиминации посредством апоптоза [20, 21, 35, 131]. Истощенный фенотип Т-клеток известен изначально из исследований хронических вирусных инфекций и был определен как пул дисфункциональных клеток, возникших в результате хронической антигенной стимуляции, которые неспособны к дальнейшему ответу (клетки постепенно теряют способность к пролиферации, секреции цитокинов и проявлению цитотоксических функций) даже после отдыха. Предотвращение Т-клеточного «истощения», сохранение и активация цитотоксического Т-клеточного потенциала путем блокады PD-1/PD-L1 взаимодействия стало главной основой разработки и внедрения PD-1/PD-L1 ингибиторов [165, 230]. Стоит сказать о том, что первоначально парадигма заключалась только в том, что анти-PD-1/PD-L1 ингибитор действует локально в микроокружении опухоли, где он напрямую обращает истощение в PD-1 экспрессирующих CD8⁺ Т-клетках. Сейчас все больше свидетельств о реализации своего иммунотерапевтического эффекта посредством влияния на системный иммунитет [187], а портрет периферической крови рассматривается как один из ключевых предикторов успеха лечения [9, 12, 13, 64, 179].

Еще одним механизмом иммунного ускользания опухоли является нарушение антигенной презентации в составе поверхностных гликопротеинов главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex (MHC) или Human Leukocyte Antigens (HLA)) (Приложение Г), что также не позволяет сформировать адекватную действенную реакцию цитотоксического клеточного иммунитета [81, 82, 213]. Гены HLA обладают выраженной полиморфностью, обеспечивая, таким образом, максимальную защиту от различных патогенов [201]. Роль тканевой экспрессии MHC, как иммунных маркеров, широко известна и является основой для разработки и применения противоопухолевых персонализированных пептидных и дендритно-клеточных вакцин [55, 111, 148, 183]. Недавно в контексте онкологических исследований ученые обратили внимание на растворимые формы HLA, обнаруживаемые в плазме крови пациента [67, 120, 208]. В настоящий момент активно изучаются растворимые комплексы

неклассического компонента МНС Ib (HLA-G, HLA-E, HLA-F и HLA-H). Показано, что, если опухоль чаще всего стремится избавиться от экспрессии мембранных классических HLA различными способами, то экспрессия МНС Ib повышается на опухолевых клетках и оказывает ингибирующее воздействие на действие промежуточного клеточного иммунитета в виде NK клеток, а также на некоторые на CD8⁺ Т-клетки и субпопуляцию $\gamma\delta$ Т-клеток [115, 154, 177, 195]. Некоторые из изоформ HLA, например неклассические HLA-G5-G7, вообще существуют только в растворимом виде, а мембранные изоформы HLA-G1-G4 часто высоко экспрессированы в злокачественных новообразованиях [85, 212]. Несмотря на противоречивые результаты относительно значимости уровней sHLA как прогностического и предиктивного маркера в контексте специфического противоопухолевого лечения [67, 85, 234], необходимо рассмотрение каждого показателя в определенной популяции в контексте отдельной опухолевой нозологии. Важнейшим компонентом противоопухолевого ответа являются NK-клетки. Они не экспрессируют антиген-специфические рецепторы и представляют врожденный клеточный иммунитет, который еще называют промежуточным клеточным иммунным ответом, и, в свою очередь, имеют функциональные, фенотипические характеристики, сходные с цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками [112, 151]. Противоопухолевый NK-клеточный ответ связан с презентацией молекул «неклассического» МНС или МНС Ib таких как HLA-E, HLA-G и UL16-связывающими белками (UL16s или белки RAET1) [156]. NK-клетки взаимодействуют с данными лигандами посредством NKG2D рецептора. Растворимые формы sNKG2D и лигандов sUL16, sHLA-E являются новыми обнадеживающими иммунными маркерами, а также перспективными терапевтическими мишенями [48, 49, 194, 209].

Таким образом, ожидается, что в перспективе исследование растворимых иммунологических биомаркеров может стать основой новых терапевтических алгоритмов, а также будет удобной, менее инвазивной и безопасной альтернативой тканевым исследованиям, в частности при повторном взятии биопсии с целью контроля изменений параметров в динамике заболевания [136, 157]. Системные

эффекты циркулирующих растворимых иммунных контрольных точек на иммунитет пациента не должны быть упущены.

1.5.1. Растворимые формы sPD-L1 и sPD-1

Ввиду терапевтической актуальности подавляющее большинство работ посвящено растворимому лиганду запрограммированной клеточной смерти-1 (sPD-L1) и рецептору sPD-1 [53]. PD-1 и PD-L1, наверное, одни из самых известных молекул в современной онкологической практике. Широко известно, что PD-1 экспрессируется всеми Т-клетками во время их активации и регулирует эффекторные функции Т-клеток при различных физиологических реакциях, включая острые и хронические инфекции, злокачественные опухоли и аутоиммунитет. Лиганд рецептора PD-1 – PD-L1 (CD274 или B7-H1), третий член семейства белков B7, демонстрирует широкую мембранную экспрессию как на гемопоэтических, так и на негемопоэтических клетках, позиционируя путь PD-1 как ключевой регулятор функций иммунных клеток как лимфоидных органах, так и в нелимфоидных тканях [91, 239]. Исследователи Y. Chen et. al. разработали тест-систему – сэндвич-ИФА (иммуноферментный анализ), чтобы исследовать вопрос о существовании растворимой формы PD-L1 (sPD-L1). Они впервые установили, что sPD-L1 обнаруживается в сыворотке человека, и его концентрация увеличивается в зависимости от возраста, имеет уникальную форму белка и может особым образом связываться с PD-1, а ингибитор матриксной металлопротеиназы подавляет образование sPD-L1 [79]. Эти важнейшие результаты потенцировали исследования сывороточного sPD-L1 как прогностического и предиктивного биомаркера для пациентов со злокачественными новообразованиями. Было выделено несколько основных направлений стратегий научного поиска, такие как подтверждение отличия уровня растворенных маркеров крови пациентов с опухолями и здоровых доноров [217], прогностическая значимость маркеров, которая определяется до и после лечения [206], предиктивная значимость маркера для назначения иммунотерапевтического лечения [207], прогностическая и

предиктивная значимость динамического изменения маркеров на фоне проводимой иммунотерапии [204]. So Yeon Oh et al. выполнили динамическое исследование sPD-L1 у 128 пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, которые получали анти-PD-1 иммунотерапию. Среди участников исследования с изначально повышенным уровнем экспрессии sPD-L1 (более 11,0 пг/мкл) на начальном этапе лечения было замечено значительно большее количество случаев прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами, у которых наблюдался низкий уровень растворимого sPD-L1 (41,8% по сравнению с 20,7%, $p = 0,013$). Этот показатель был значимо связан с более неблагоприятными исходами в плане безрецидивной выживаемости (PFS) и общей выживаемости (OS) во всех группах ($p = 0,005$). Уровни sPD-L1 не коррелировали с экспрессией PD-L1 в тканях. Авторы выполнили анализ динамического изменения экспрессии до и после иммунотерапевтического лечения уровня sPD-L1, при этом в не было обнаружено никаких значимых ассоциаций. Однако при сопоставлении Δ sPD-L1 между различными типами рака, картина динамики Δ sPD-L1 была различной и противоречивой, для НМЛР наблюдалось кратное увеличение sPD-L1, и оно было связано с лучшей выживаемостью после иммунотерапии, а у пациентов с меланомой продемонстрировано обратное. Авторы не обнаружили корреляции между тканевой экспрессией лиганда и уровнем его растворимой формы в плазме крови [204]. F. Finkelmeier et al. проспективно оценили уровни sPD-L1 в зависимости от стадии гепатоцеллюлярного рака и фиброза печени. Высокий уровень sPD-L1 достоверно коррелировал со стадией и цирротическим поражением печени и предсказывал наихудший прогноз [113]. N. Takahashi et al. проанализировали значимость уровня sPD-L1 у 75 пациентов с метастатическим раком желудка перед первой линией системной терапии. sPD-L1 показал себя как независимый предиктор худшей общей выживаемости, однако не было достоверной ассоциации с PFS на фоне проводимого химиотерапевтического лечения [193]. X. Frigola et al. впервые показали, что высокий уровень предоперационного sPD-L1 коррелирует с плохим прогнозом и высоким риском смерти у пациентов с почечно-клеточным раком, которым выполнена радикальная

резекция опухоли [119]. В настоящий момент мы видим, что высокий sPD-L1 на старте лечения достоверно является панраковым прогностическим маркером. Вероятно, это связано с тем, что значимая часть цитотоксических Т-клеток подверглась истощению как в микроокружении опухоли, так и на периферии. Однако значимость его динамического изменения на фоне проведенного иммунотерапевтического лечения не поддается однозначной оценке. Также пока неизвестно, какой вклад вносят различные источники растворимой формы sPD-L1 отдельных типов злокачественных новообразований. X. Frigola et al. выполнили анализ различных типов иммунных и опухолевых клеток на предмет продукции sPD-L1 и заключили, что Т-клетки не высвобождают sPD-L1 при антигенной стимуляции в отличие от миелоидных клеток (моноциты, макрофаги и дендритные клетки) и опухолевых клеток. Также авторы экспериментально подтвердили способность sPD-L1 опухолевого и миелоидного происхождения индуцировать апоптоз Т-клеток [197]. Á. Széles et al. выполнили метаанализ на основе данных 1054 пациентов для оценки взаимосвязи общей выживаемости и sPD-L1 на фоне иммунотерапии. Наиболее значимым биомаркером растворимый лиганд оказался для НМЛР, в то время как для меланомы, почечно-клеточного рака и пищевода значимость была минимальна или отсутствовала. Объединенный многофакторный анализ продемонстрировал, что повышенные уровни sPD-L1 коррелируют с ухудшением общей выживаемости ($p = 0.05$) и безрецидивной выживаемости ($p = 0,051$). Кроме того, было показано, что один или три месяца лечения анти-PD-L1 терапии вызывали сильное (27,67-кратное) повышение уровней sPD-L1 при злокачественной мезотелиоме и уротелиальном раке [173].

Все эти свидетельства утверждают необходимость продолжения изучения растворимых иммунных контрольных точек в контексте конкретных нозологий с учетом их индивидуальных биологических характеристик и влияния на системный иммунитет [205].

1.5.2. Растворимая иммунная контрольная точка sB7-H3

B7-H3 (CD276), член семейства B7, играет регуляторную роль в адаптивном T-клеточном иммунитете, обладая двойными (коингибирующими и костимулирующими) свойствами [238]. Мембраносвязанный белок идентифицирован на T-клетках, миелоидных клетках, опухолевых клетках. Неизвестная природа рецептора B7-H3 является самым большим препятствием для понимания биологии B7-H3, и доступные данные все еще скудны и противоречивы. В последних исследованиях эффекта B7-H3 в опухоли и ассоциированного иммунного ответа авторы склоняются к ингибирующему действию B7-H3 на адаптивный иммунитет [221]. В настоящее время активно исследуется как новая потенциальная мишень для противоопухолевой иммунотерапии B7-H3 [121]. J. Ding et al. выполнили панраковый экспрессионный анализ на 34 типах опухолей. Они выяснили, что уровни экспрессии B7-H3 в большинстве типах опухолей достоверно выше по сравнению с соответствующей нормой в когорте TCGA. Подобный паттерн экспрессии также наблюдался при проверочном анализе с использованием базы данных GEO. При анализе прогностической значимости тканевой экспрессии mRNA B7-H3 авторы показали, что у пациентов с более низким уровнем экспрессии белка общая выживаемость была продолжительнее, чем у пациентов с более высоким уровнем экспрессии. Выясняя источник экспрессии B7-H3 в микроокружении опухоли, авторы выполнили анализ данных scRNA-seq, который показал, что CD276 в основном экспрессируется на опухоль в инфильтрирующих макрофагах [70, 147]. Наличие растворимой формы B7-H3 (sB7-H3) было установлено раньше, чем sPD-1 и sPD-L1. Авторы G. Zhang et al. показали, что все основные клетки с мембранной экспрессией B7-H3 могут быть источником sB7-H3, высвобождение молекулы блокируется ингибитором MMP, как и в случае sPD-L1, растворимая форма активна и оказывает эффекты, соответствующие мембранному белку [198]. Стоит сказать, что клинические свидетельства относительно значимости сывороточной формы sB7-H3 очень ограничены. Существуют лишь редкие свидетельства о его прогностической роли

у пациентов со злокачественными новообразованиями. Например, L. Huang et al. исследовали 128 образцов сыворотки крови и образцы тканей пациентов с раком желудка, 20 образцов крови и тканей от участников с гастритом и 77 образцов жидкостной биопсии, 5 образцов тканей здоровых контролей на предмет экспрессии мембраносвязанного и растворимого белка В7-Н3. Уровень sВ7-Н3 крови у пациентов с аденокарциномой желудка был значительно выше, чем у пациентов с гастритом и у здоровых людей. Растворимая форма В7-Н3 в опухолевой группе коррелировала с тканевой экспрессией на опухолевых клетках, но не было значимого соотношения с уровнем стромальной тканевой экспрессии [97].

1.5.3. Растворимые формы главного комплекса гистосовместимости (sHLA)

Молекулы главного комплекса совместимости необходимы для формирования специфического противоопухолевого иммунитета. Эндогенные пептиды опухолевого происхождения презентуются в составе МНС I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C) на клеточной поверхности почти всех ядерных клеток и распознаются адаптивным иммунитетом, в частности Т-клеточными рецепторами. В основном фокус внимания исследователей сосредоточен на экспрессии различных классов HLA непосредственно на мембранах опухолевых клеток или антигенпрезентирующих клеток микроокружения [135]. Однако и растворимые формы HLA (sHLA) активно исследуются в контексте онкологических заболеваний. Первое сообщение о идентификации растворимых форм HLA I класса было сделано в 1970 году [228]. M. Bassani-Sternberg et al. позже сообщили о том, что растворимые формы sHLA крови все еще несут на себе опухолевые антигены и могут быть привлекательными канцерспецифичными биомаркерами [218]. Ожидается, что большинство работ посвящено растворимым формам наиболее изученных классических представителей МНС I класса. A.L. Kessler et al. в 2020 году выполнили обзор опубликованных исследований, посвященных растворимым формам sHLA, и они утверждают о выраженных противоречиях относительно

определения достоверной значимости классических sHLA как прогностических и предиктивных биомаркеров при различных злокачественных новообразованиях. Авторы также сообщают, что уровни классических sHLA в исследованиях достоверно выше, чем у здоровых доноров, но они не отличаются от пациентов с хроническими заболеваниями и инфекциями [135]. Н. Najafimehr et al. выполнили систематический обзор с мета-анализом о клинической значимости определения уровня классических sHLA при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта. Результаты работы также демонстрируют высокую степень противоречия между включенными в работу исследованиями. Авторы сообщают, что по сравнению с классическими sHLA, sHLA-G может быть более оправданным прогностическим биомаркером [218]. Учитывая то, что опухоли по-разному избегают иммунологического надзора, часто угнетая HLA экспрессию путем различных эпигенетических, генетических или посттрансляционных модификаций, ингибируя антигенную презентацию, не удивительно, что представленные результаты в публикациях чрезвычайно гетерогенны и не позволяют выстроить единую концепцию [102, 166]. E. Schaafsma et al. выполнили анализ РНК экспрессии HLA среди 33 типов рака (TCGA) и установили, что экспрессия МНС сильно различается в зависимости от типа рака и связана с несколькими геномными и иммунологическими особенностями. Инфильтрация Т-клетками, как правило, была выше в опухолях с более высокой экспрессией гена HLA и была связана как правило с продолжительной выживаемостью, в это же время CD4⁺ Т-клетки показали значительные колебания корреляции между типами рака, разделив их на два кластера. Экспрессия гена HLA была достоверно связана с ответом на иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек [163].

1.5.3.1. HLA-G

HLA-G – это один из самых известных исследуемых неклассических МНС I^b класса. Он является медиатором иммунной толерантности при экспрессии на клетках трофобласта и впервые был описан как лиганд для ингибирующих

рецепторов NK-клеток, способствуя иммунологической толерантности матери и плода [218, 228]. В настоящий момент известно, что HLA-G – единственный известный лиганд иммуноглобулиноподобного рецептора NK-клеток 2DL4 [237]. Также он связывается с LILRB1\2, которые представлены на NK-клетках, Т-клетках, дендритных клетках и децидуальных макрофагах. В 1990-х годах установлено, что злокачественные новообразования часто характеризуются высокой мембранной экспрессией HLA-G, обеспечивая толерантность клеточного иммунитета к опухоли [118]. Также выделена растворимая форма (sHLA-G) [201]. Позже было выяснено, что растворимая форма активна и оказывает системный ингибирующий эффект на NK-клетки [138, 199]. В связи с чем sHLA-G успешно используется как маркер иммунной толерантности после успешной тканевой или органной трансплантации [200]. Учитывая особенности биологии sHLA-G, предполагается, что высокий уровень циркулирующих молекул ослабляет противоопухолевый цитотоксический иммунный ответ [54]. В дополнение к этому, ограниченность естественной тканевой экспрессии и специфическая активация в опухолевых тканях делают его привлекательным биомаркером. Ряд авторов сообщает о высокой значимости sHLA в контексте таких диагнозов как рак шейки матки, рак эндометрия, рак молочной железы [117]. При этом опухоли с вирус-ассоциированной этиологией находятся под пристальным вниманием исследователей, что связано с прямым участием HLA-G в ингибировании противовирусного клеточного ответа [147, 188, 235].

1.5.3.2. HLA-E

HLA-E – менее изученный представитель среди неклассических HLA I. Также, как и другие члены MHC Ib, обладает низкой полиморфностью, но в отличие от HLA-G, широко экспрессируется в различных типах тканей [220]. В нормальных тканях человека HLA-E предотвращает NK-клеточный лизис. При этом HLA-E связывается с рецептором CD94\NKG2A [56, 141]. HLA-E обладает уникальным свойством презентировать эндогенный патогенный антиген нетрадиционным

субпопуляциям CD8⁺ Т-клеткам, что является чрезвычайно важным, особенно в условиях опухолевого ингибирования классических Т- и NK-клеточных ответов [114, 214]. М. Allard et al. в 2011 году разработали ИФА-систему, чтобы обнаружить растворимую форму HLA-E (sHLA-E) в плазме крови, выдвинув гипотезу, что растворимая форма также принимает участие в механизмах ускользания от иммунологического надзора. Ранее исследователи сообщали о высокой тканевой экспрессии HLA-E на клетках меланомы и колоректального рака. Авторы продемонстрировали, что у пациентов с меланомой обнаруживаются высокие уровни sHLA-E по сравнению со здоровыми донорами [99, 194]. Японские исследователи Т. Morinaga et al. в 2023 году на клеточной модели рака желудка изучили экспрессию HLA-E на клетках опухоли и количество sHLA-E при совместном культивировании с NK-клетками. Результаты работы показали, что растворимая форма эффективно способствует ускользанию от NK надзора [87].

1.5.3.3. NKG2D и sNKG2DL

NKG2D представляет собой активирующий рецептор клеточной поверхности. Он экспрессируется преимущественно на цитотоксических иммунных клетках NK-клетках, NKT-клетках и субпопуляции Т-клеток и некоторых аутореактивных CD4⁺ Т-клетках и принимает участие в регуляции врожденного и адаптивного клеточного иммунитета [81, 233]. У человека лигандами NKG2D являются MICA, MICB и шесть членов семейства белков ULBP (UL16-связывающих белков цитомегаловируса). Лиганды NKG2D отсутствуют в большинстве нормальных клеток, их экспрессия индуцируется при стрессе и злокачественной трансформации [104]. Вирусная инфекция или злокачественная трансформация активируют экспрессию лигандов NKG2D на пораженных клетках, что приводит к их лизису натуральными киллерами. И наоборот, взаимодействие растворимых форм лигандов (sNKG2DL) с NKG2D снижает цитотоксичность NK-клеток, что приводит к ускользанию вируса или опухоли от иммунитета [101]. Считается, что злокачественные новообразования активно используют это

свойство растворимой формы путем протеолитического расщепления и выделения растворимых форм лигандов NKG2D. Индукция растворимых лигандов может быть стимулирована при воздействии специфического противоопухолевого лечения [203]. С. Maccalli et al. исследовали уровни sNKG2DL в крови у пациентов с меланомой. Был выполнен забор 194 образцов до и после терапии. Отсутствие растворимых форм sMICB и sULBP-1 (также известных как sNKG2DL) в исходной сыворотке крови было связано с более благоприятной выживаемостью (со средней общей выживаемостью 21,6 и 25,3 месяца и $p = 0,02$ и $0,01$ соответственно) среди пациентов, получавших иммунотерапию. В то же время обнаружение уровней этих молекул было связано с более неблагоприятными показателями выживаемости (со средней общей выживаемостью 8,8 и 12,1 месяца соответственно) среди участников исследования [202]. Растворимые формы иммунных контрольных точек станут неотъемлемой частью комплексного биомаркерного анализа при персонализированном выборе противоопухолевой терапии. Механизмы экспрессии растворимых форм в крови, их источники, динамика должны быть детально исследованы в контексте конкретных опухолевых нозологий с учетом проводимого специфического лечения. Рассмотрение роли, сопутствующей коморбидности, возраст-ассоциированных состояний, проведенного лечения при изучении клинической ассоциации уровней растворимых иммунных контрольных точек у онкологических пациентов крайне важно. Комплексный анализ растворимых иммунологических маркеров сможет охарактеризовать потенциал врожденного и адаптивного иммунитета у онкологических пациентов, а также стать источником быстрого, удобного и безопасного способа для динамического контроля, проводимого иммунотерапевтического лечения.

Таким образом, эффективные, своевременные и приемлемые методы комплексной реабилитации являются необходимым компонентом всестороннего лечения онкологических заболеваний. Методологические ограничения должны быть устранены в будущих исследованиях; на переднем крае остается потребность в полноценных, непосредственных сравнительных испытаниях.

ГЛАВА 2. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационное исследование проводилось в ФГБНУ «РНХЦ им. акад. Б.В. Петровского», на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии, отделения медицинской реабилитации клинической больницы №1 «АО «ГК Медси»», лаборатории биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом «АО ГК «Медси»», протокол заседания №3 от 15.01.2020 года. Все участники до включения в научно-исследовательскую работу подписывали информированное согласие на основе ознакомления.

В основе работы положены результаты применения противоопухолевой лекарственной терапии с включением иммунотерапии ингибиторами PD-1 и сопроводительных реабилитационных программ восстановительного лечения 277 пациентов со злокачественными опухолями и 165 здоровых людей, у которых определяли уровень растворимых биомаркеров.

Набор пациентов, формирование групп, лечение и наблюдение и анализ полученных результатов осуществлялись в период с 2019 по 2023 гг.

Данное исследование по своему дизайну представляет собой рандомизированное исследование оценки эффективности и безопасности внедрения комплексных реабилитационных программ у пациентов со злокачественными опухолями, получающих иммунотерапию. Пациенты были поделены на подгруппы в зависимости от нозологии опухолевого процесса: меланома (n= 91), рак легкого (n= 69), рак почки (n= 58), рак желудка (n= 32), опухоли головы и шеи (ОГШ) (n= 27). У 165 здоровых людей выполнялся забор крови для анализов контрольных точек иммунного ответа.

Рандомизация проводилась методом слепых конвертов в соотношении 1:1 в контрольную группу, со стандартным иммунотерапевтическим лечением и исследуемую группу, где на фоне стандартной иммунотерапии, пациенты получали программу комплексной реабилитации.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

2.2. Популяция исследования

Данное клиническое исследование проводилось в популяции пациентов с гистологически верифицированным онкологическим заболеванием. Допускалось участие пациентов с метастатическим, рецидивирующим, прогрессирующим заболеванием, основным методом лечения которого на момент включения является моноиммунотерапия.

2.2.1. Критерии включения

Для исследования был произведен набор пациентов ($n = 277$) в согласии со следующими *критериями включения*:

- подписанное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- возраст участников > 18 лет;
- верифицированное органное происхождение злокачественного новообразования с заключением патоморфологического исследования (меланома, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак почки, рак желудка, рак головы и шеи);
- пациенты с распространенным и/или метастатическим заболеванием, IV стадии по TNM классификации, для которых не планируется радикальное/конверсионное хирургическое лечение;
- планируется стандартное иммунотерапевтическое лечение («1+» линии системного лекарственного лечения);

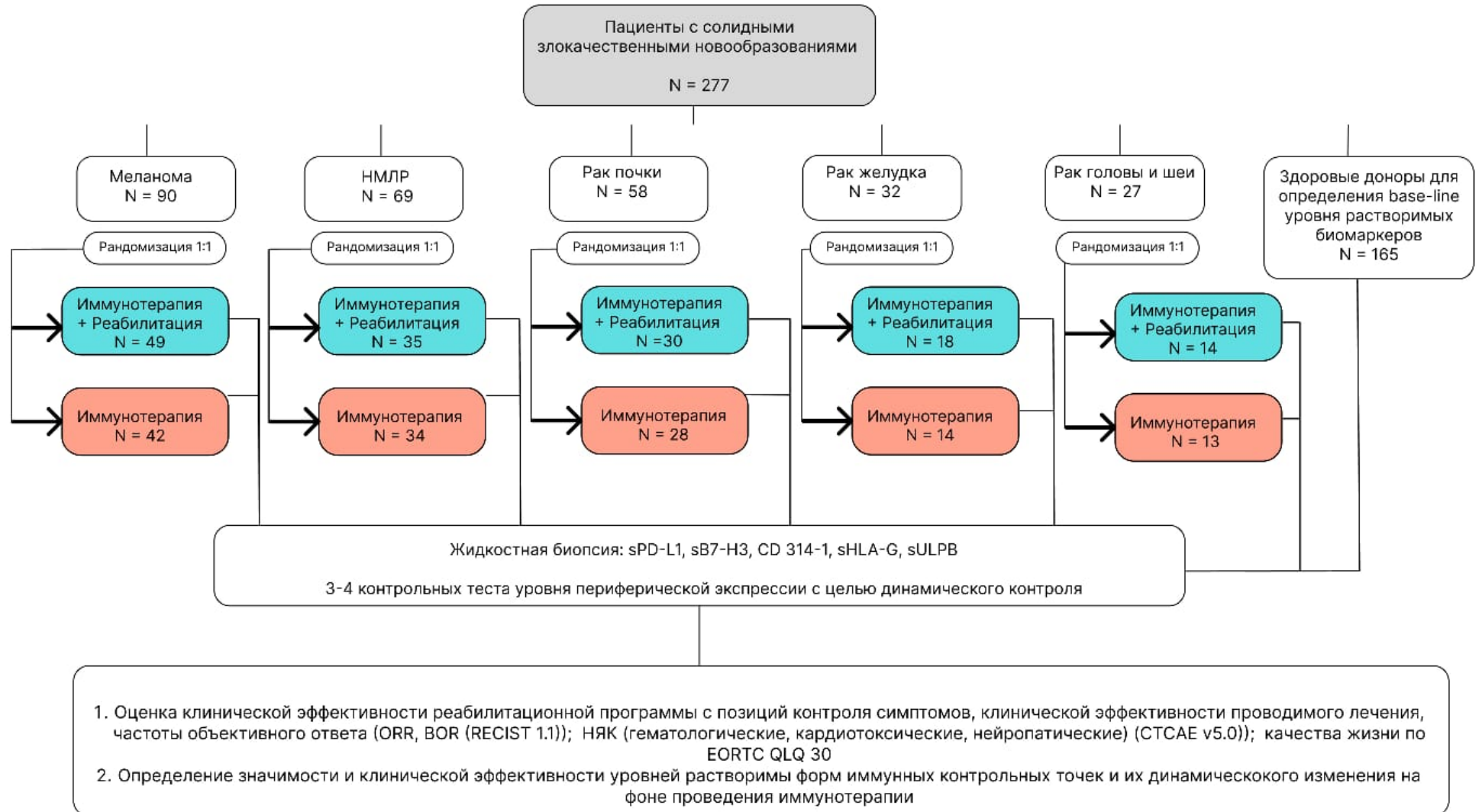


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

- балл по шкале ECOG 0–2;
- согласие пациентов с сохраненным детородным потенциалом на воздержание или использование надежных методов контрацепции.

2.2.2. Критерии невключения

- Наличие стандартных показаний к проведению планового радикального хирургического лечения\лучевой терапии;
- Предшествующее использование иммунотерапии;
- Противопоказания к проведению иммунотерапии;
- Активные метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) и/или канцероматозный менингит. Пациенты с метастазами в головной мозг могут быть включены в исследование, при условии, что данные метастазы были адекватно пролечены хирургическим методом или радиотерапией и стабильны на момент включения;
- Острые состояния, требующие интенсивной терапии, хирургического вмешательства;
- Активные известные или предполагаемые аутоиммунные заболевания;
- Необходимость проведения терапии глюкокортикоидами или другими препаратами, обладающими иммуносупрессивными действием;
- Наличие в анамнезе пульмонита или пневмонит на момент скрининга;
- Гематологические изменения: нейтрофилы $<1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $<90 \text{ г/л}$;
- Нарушение функции почек: креатинин $>1,5 \times \text{ВГН}$;
- Нарушение функции печени: билирубин $>1,5 \times \text{ВГН}$, АСТ/АЛТ $>3 \times \text{ВГН}$, щелочная фосфатаза $>2,5 \times \text{ВГН}$;
- Установленная ВИЧ-инфекция, активный гепатит В или активный гепатит С;
- Инфекционные заболевания, требующие системного применения антибиотиков в течение предшествующих 14 дней до рандомизации;

- Ожидаемая продолжительность жизни менее 12 недель;
- Беременность и кормление грудью

Все пациенты были сгруппированы в соответствии с диагнозом, внутри каждой группы выполнена рандомизация 1:1 в когорту с комплексной реабилитацией и стандартным иммунотерапевтическим лечением и контрольную когорту без дополнительной программы реабилитации.

2.3. Сравнительная характеристика пациентов с учетом локализации опухоли

2.3.1. Клиническая характеристика больных меланомой

В исследование включены 90 больных с распространенной или метастатической меланомой. Согласно дизайну исследования, 48 человек в основной группе на фоне иммунотерапии получали сопроводительный комплекс реабилитационных программ, 42 пациента группы контроля получали стандартное иммунотерапевтическое лечение без программ реабилитации.

Из них 43 (47,8%) пациента мужского пола и 47 (52,2%) – женского пола. Возраст больных меланомой колебался от 35 до 86 лет, составив в среднем $64,2 \pm 1,3$ года.

Возрастные медианы в экспериментальной и контрольной группах составили 63 года и 67 лет, соответственно. Половозрастное распределение внутри и между групп со статистическим анализом (t-test) представлено на Рисунках 2.2–2.4, статистической разницы между выборками не обнаружено.

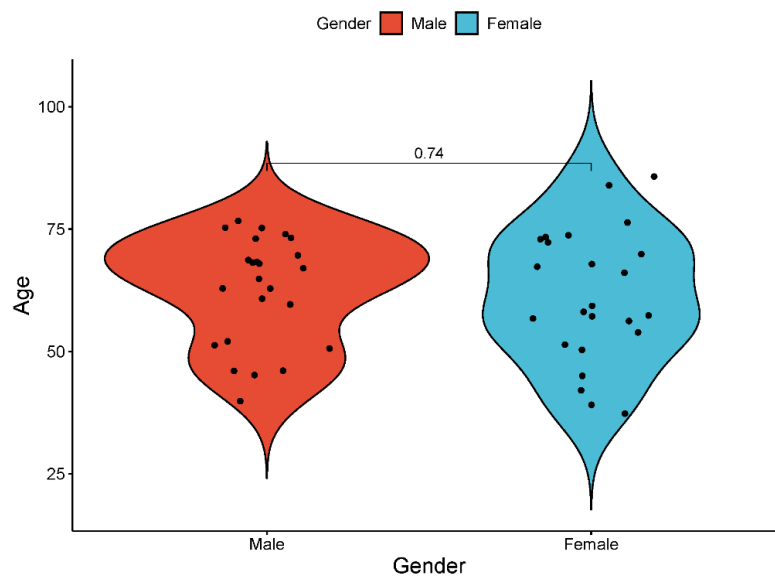


Рисунок 2.2 – Распределение в зависимости от половозрастных параметров участников в контрольной группе



Рисунок 2.3 – Сравнительный анализ среднего возраста в контрольной и экспериментальной группах

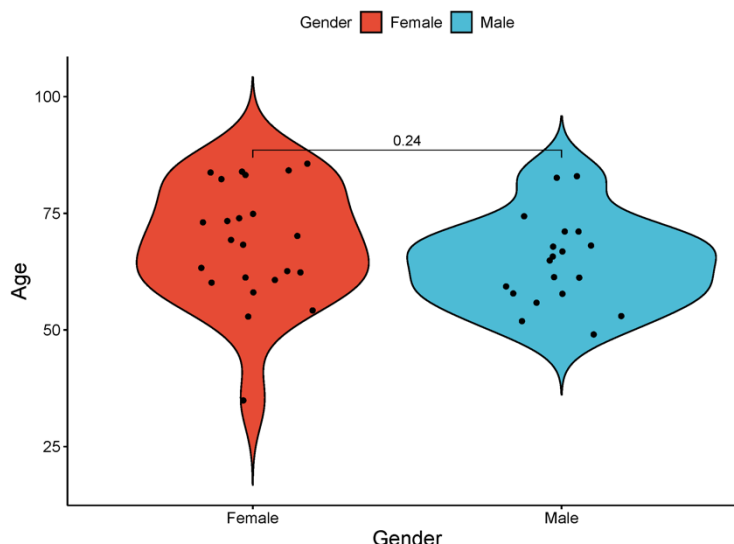


Рисунок 2.4 – Половозрастной состав экспериментальной и контрольной группы пациентов с метастатической меланомой

36,7% больных меланомой в момент установления диагноза были с неблагоприятным критерием распространенности T4. У 38,9% пациентов были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 14,4% были выявлены метастазы в отдаленные органы и ткани.

У 5 (10,4%) больных меланомой в основной группе и у 3 (7,1%) в контрольной выявлена благоприятная G1, у 33 (68,8%) в основной и у 35 (83,3%) в контрольной группе – G2 (умеренно-дифференцированные опухоли), G3 (“high grade”) – 10 (10,8%) и у 4 (9,6%) соответственно. Достоверных различий в зависимости от параметра «Grade» между группами не обнаружено.

Основное количество пациентов на момент начала иммунотерапии имели статус ECOG-1 у 65 (72,2%), у 18 пациентов (20%) ECOG2. Только у 7 (7,8%) отмечен уровень ECOG 0 на момент начала лечения.

Значимых различий в зависимости от статуса ECOG между основной и контрольной группами не выявлено.

Преобладал пигментный вариант строения меланомы – 63,3%.

В Таблице 2.1 представлено распределение больных меланомой по локализации опухоли. Преобладала локализация на спине 23,3% и плече (13,3%).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов в исследуемых группах с меланомой по анатомической локализации опухоли

Локализация опухоли	Абс.	%
Спина	21	23,3
Плечо	12	13,3
Бедро	8	8,9
Лицо	7	7,8
Стопа	7	7,8
Голень	7	7,8
Палец	5	5,6
Глаз	5	5,6
Брюшная стенка	4	4,4
Грудная клетка	3	3,3
Кисть	1	1,1
Половой орган	1	1,1
-	1	1,1
БВПО	8	8,9

Толщина опухоли варьировала от 0,1 до 11 мм, составив в среднем $3,2 \pm 0,2$ мм.

В основной группе было замечено более высокое количество случаев мутации гена BRAF (18,8% по сравнению с 9,5%) и экспрессии PD-L1 более 1% (22,9% по сравнению с 16,7%). Вместе с тем значимых различий в зависимости мутации в гене BRAF и от статуса PD-L1 в опухоли между основной и контрольной группами не выявлено.

Ранее хирургическое лечение получили 81 (90,0%) больных меланомой, лучевое лечение получили 4 (4,4%) пациента.

У 8 (8,9%) больных меланомой зафиксирован продолженный рост опухоли, у 53 (58,9%) – отдаленные метастазы, соответственно. Количество рецидивов было от 1 до 6, преобладали пациенты с одним рецидивом – 39 (43,3%). 22 (24,4%) пациента получили одну линию лечения, 1 больной – две линии лечения, 2 – две и более.

46 (51,1%) пациентам проводилась терапия ниволумабом, 44 (48,9%) – пембролизумабом.

Длительность заболевания до начала настоящего исследования по поводу прогрессирования меланомы колебалась от 1 до 112 месяцев, составив по медиане 14,8 (5,9–42,23) месяцев.

27 недель и 28 недель в основной и контрольной группе составила медиана наблюдения за пациентами, соответственно.

Число проведенных курсов иммунотерапии в обеих группах было сопоставимо, продемонстрировано в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов исследуемых групп с меланомой в зависимости от режима получаемой иммунотерапии

Иммуноонкологическая терапия	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ниволумаб 240 мг 1 раз в 14 дней	12	25	10	23,8
Ниволумаб 400 мг 1 раз в 28 дней	13	27,1	11	26,2
Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день	11	22,9	10	23,8
Пембролизумаб 400 мг 1 раз в 42 дня	12	25	11	26,2

Оценено распределение по степени нутритивной недостаточности (NRS-2002) между основной и контрольной группами. Не было продемонстрировано статистической разницы между контрольной и экспериментальной группой относительно распределения пациентов по статусу NRS (Рисунок 2.5).

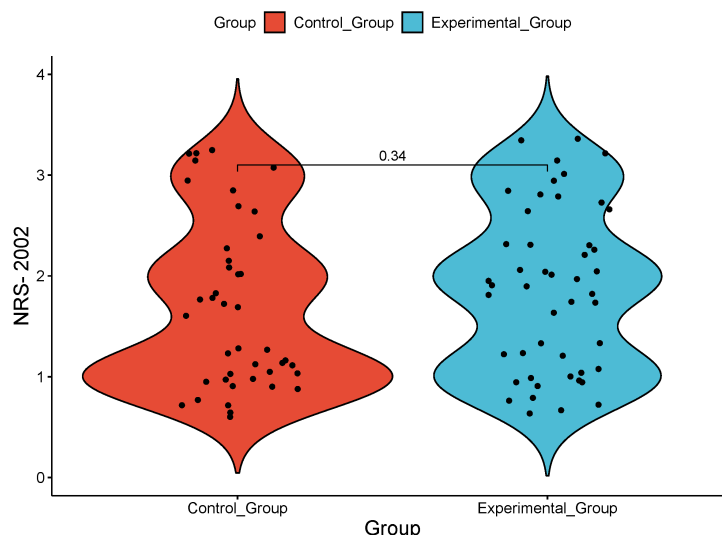


Рисунок 2.5 – Статистическое сравнение контрольной и экспериментальной группы в зависимости от NRS статуса пациентов (t-test)

Среди контрольной и экспериментальной групп не было различий по распределению PNI.

В Таблице 2.3 представлена общая характеристика пациентов двух групп с метастатической меланомой.

Таблица 2.3 – Характеристика пациентов основной и контрольной группах с метастатической меланомой

Характеристика	Основная группа n = 48		Контрольная группа n = 42			
	абс.	%	абс.	%		
Пол, n (%)						
мужчины (42)	21	43,8	21	50,0		
женщины (48)	27	56,3	21	50,0		
Ср. возраст	66,6		61,7			
Медиана	66		66,5			
Стандартное отклонение	12,13		12,1			
Доверительный интервал	3,4		3,7			
Степень распространения первичной опухоли, n (%)	Критерий T					
	N = 90	абс.	%	N = 90	абс.	%
	is	1	1,1	is	0	0,0
	T1	5	5,6	T1	8	8,9
	T2	10	11,1	T2	6	6,7
	T3	10	11,1	T3	9	10,0
	T4	19	21,1	T4	14	15,6
	Tx	3	3,3	Tx	5	5,6
	Критерий N					
	N = 90	абс.	%	N = 90	абс.	%
	N0	29	32,2	N0	27	30,0
	N1	8	8,9	N1	5	5,6
	N2	5	5,6	N2	3	3,3
	N3	1	1,1	N3	1	1,1
	Nx	5	5,6	Nx	6	6,7
	Критерий M					
	N = 90	абс.	%	N = 90	абс.	%
	M0	42	46,7	M0	35	38,9
	M1	6	6,7	M1	7	7,8
	Стадия	абс.	%	абс.	%	
I	10	11,1	10	11,1		
II	20	22,2	20	22,2		
III	12	13,3	7	7,8		
IV	6	6,7	5	5,6		
Степень дифференцировки опухоли, n (%)	абс.	%	абс.	%		
G1	0	0,0	2	2,2		
G2	46	51,1	39	43,3		
G3	2	2,2	1	1,1		

Продолжение Таблицы 2.3

Характеристика	Основная группа n = 48		Контрольная группа n = 42	
	абс.	%	абс.	%
Баллы по шкале ECOG				
0	2	4,2	2	4,2
1	44	91,7	39	81,3
2	2	4,2	1	2,1
Мутация в гене BRAF	абс.	%	абс.	%
Обнаружена	16	17,8	9	10,0
Не обнаружена	24	26,7	20	22,2
Не определялась	8	8,9	13	14,4
Экспрессия PD-L1	абс.	%	абс.	%
>1%	1	1,1	0	0,0
<1%	43	47,8	38	42,2
Не определялась	4	4,4	4	4,4
NRS - 2002	абс.	%	абс.	%
1	22	24,4	21	23,3
2	17	18,9	14	15,6
3	9	10,0	7	7,8
Гистологический вариант строения	абс.	%	абс.	%
1.эпителиоидноклеточная	7	1,1	3	1,2
2.веретенноклеточный тип	1	2,2	2	2,5
3.невоклеточный	1	3,3	0	3,7
4.смешанный	1	4,4	1	4,9
5.пигментная	30	5,6	28	6,2
6. беспигментная	4	6,7	3	7,4
7. полиморфноклеточная	1	7,8	0	8,6
8. узловая	1	8,9	2	9,9
9. меланобластома	0	10,0	1	11,1
10. хориоидеи	2	11,1	2	12,3

Значимых различий по полу, возрасту, стадии, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам между основной и контрольной группами не выявлено, таким образом, можно заключить, что основная и контрольная группы сбалансированы и готовы для следующего исследования.

2.3.2. Клиническая характеристика больных раком легкого

В исследование включены 69 пациентов с установленным диагнозом рак легкого, при этом 56 (81,2%) мужского пола и 13 (18,8%) – женского. Возраст участников колебался от 35 до 82 лет, составив в среднем $63,1 \pm 1,1$ года.

Согласно анализу половозрастного распределения, мужчины преобладают и в экспериментальной и контрольной группах, статистической разницы по половому и возрастному составу между группами не выявлено (Рисунки 2.6–2.8).

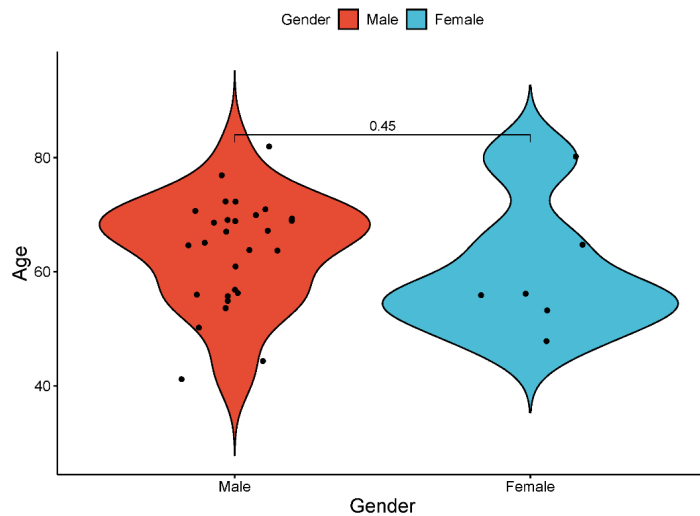


Рисунок 2.6 – Половозрастной состав экспериментальной и контрольной группы пациентов с метастатическим НМРЛ. Основная группа



Рисунок 2.7 – Половозрастной состав экспериментальной и контрольной группы пациентов с метастатическим НМРЛ. Контрольная группа

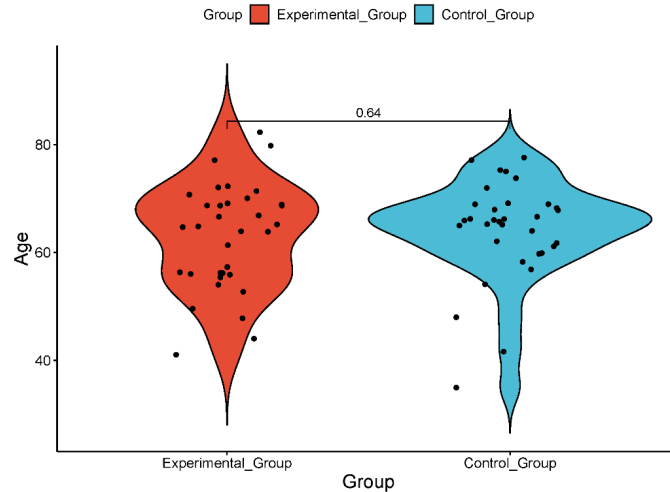


Рисунок 2.8 – Сравнительный анализ среднего возраста в контрольной и экспериментальной когортах пациентов с метастатическим НМРЛ

35 человек в основной группе на фоне иммунотерапии получали сопроводительный комплекс реабилитационных программ, 34 пациента группы контроля получали стандартное иммунотерапевтическое лечение без программ реабилитации.

В Таблице 2.4 указано распределение участников с диагнозом рак легкого по критериям TNM, которые определены до начала противоопухолевого лечения.

Таблица 2.4 – Распределение участников с диагнозом рак легкого в соответствии с критериями TNM

Критерий T	Критерий T		Критерий N		Критерий M		Стадия				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
T1	10	14,5	N0	10	14,5	M0	23	33,3	I	3	4,3
T2	15	21,7	N1	19	27,5	M1	46	66,7	II	2	2,9
T3	17	24,6	N2	22	31,9				III	18	26,1
T4	26	37,7	N3	18	26,1				IV	46	66,7
Tx	1	1,4									

В основном были представлены участники с критерием «Т» (распространенность опухолевого процесса) как Т4 – 37,7%, среди 85,5% – метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 66,7% диагностированы отдаленные метастазы, 66% больных раком легкого были с IV стадией заболевания на момент постановки диагноза.

Только у 1 (1,4%) пациентов выявлена высокая степень дифференцировки, G2 – у 61 (88,4 и у 6 (1,4%) – G3. У 1 испытуемого степень дифференцировки опухоли неизвестна.

У 67 (97,1%) больных раком легкого выявлена ECOG1, у 2 (2,9%) – ECOG2.

В Таблице 2.5 указано распределение участников исследования с раком легкого по морфологическому варианту строения опухоли.

Таблица 2.5 – Характеристика пациентов основной и контрольной групп раком легкого

Характеристика	Основная группа n = 35		Контрольная группа n = 34	
	абс.	%	абс.	%
Пол, n (%)				
мужчины	29	82,9	27	79,4
женщины	6	17,1	7	20,6
Стадия	абс.	%	абс.	%
I	1	2,9	2	5,9
II	1	2,9	1	2,9
III	10	28,6	8	23,5
IV	23	65,7	23	67,6
Степень дифференцировки опухоли, n (%)	абс.	%	абс.	%
G1	-	-	1	2,94
G2	30	85,7	31	91,2
G3	5	14,3	1	2,9
Не определена	-	-	2	5,9
Баллы по шкале ECOG	абс.	%	абс.	%
0	-	-	-	-
1	34	97,1	33	97,1
2	1	2,9	1	2,9
Гистологический тип				
Мелкоклеточный	3	8,57	2	5,9
Немелкоклеточный	32	91,4	30	88,2
Неклассифицируемый	-	-	2	5,9
NRS - 2002				
NRS 1	15	42,9	16	47,1
NRS 2	16	45,7	14	41,2
NRS 3	4	11,4	4	11,7
PNI				
Высокий	26	74,3	26	76,5
Низкий	9	25,7	8	23,5

В Таблице 2.6 продемонстрировано распределение по анатомической локализации опухолевых очагов. Частота локализации опухоли в правом и левом легком была сопоставима (47,8% и 50,7% соответственно).

Таблица 2.6 – Распределение участников исследования пациентов с раком легкого по анатомической локализации опухоли

Локализация опухоли	Абс.	%
Правое легкое	33	47,8
Левое легкое	35	50,7
Не указан	1	1,4

Исходя из анамнестических данных, хирургическое лечение получили 11 (15,9%) пациентов, лучевое лечение – 20 (29,0%) пациента.

У 5 (7,2%) больных зафиксирован продолженный рост опухоли, у 29 (42,0%) – отдаленные метастазы. Частота зарегистрированных случаев была от 1 до 3 с преобладанием участников с единичным рецидивом – 20 (29,0%) и двумя случаями возврата заболевания – 9 (13,0%). 22 (31,9%) пациента получили одну линию лечения, 9 (13,0%) больных – 2 линии системной терапии.

В Таблице 2.7 представлено распределение уровней экспрессии PD-L1 лиганда в зависимости от типа опухоли согласно иммуногистохимическому исследованию.

Таблица 2.7 – Распределение участников исследования с диагнозом рак легкого в зависимости от PD-L1 опухолевой экспрессии

Экспрессия PD-L1 в опухоли	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
>1%	18	51,4	19	55,9
<1%	13	37,1	11	32,4
Не определялась	4	11,4	4	11,8

Экспрессия PD-L1>1% наблюдались в основной группе у 51,4% пациентов и у 55,9% пациентов в группе контроля.

30 (43,4%) пациентов получали ниволумаб, 39 (56,5%) – пембролизумаб.

Число пациентов, получающих аналогичные режимы иммунотерапии в обеих группах, было сопоставимо, представлено в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Распределение участников с диагнозом рак легкого в зависимости от проводимого иммунотерапевтического лечения

Иммуноонкологическая терапия	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ниволумаб 240 мг 1 раз в 14 дней	7	20	8	23,5
Ниволумаб 400 мг 1 раз в 28 дней	8	22,9	7	20,6
Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день	11	31,4	10	2,9
Пембролизумаб 400 мг 1 раз в 42 дня	9	25,7	9	26,5

Длительность заболевания до начала настоящего исследования по поводу прогрессирования рака легкого колебалась от 1,5 до 63 месяцев, составив по медиане 8,9 (4,9–13,8) месяцев.

Оценено распределение по степени нутритивной недостаточности (NRS-2002) между основной и контрольной группами. Не продемонстрировано статистического различия между контрольной и экспериментальной группой относительно распределения пациентов по статусу NRS ($p = 0,213$) (Рисунок 2.9).

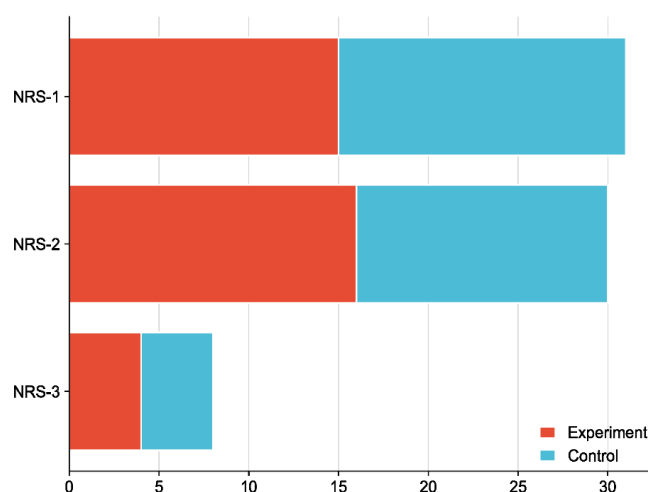


Рисунок 2.9 – Количественный состав групп в зависимости от NRS статуса

Распределение пациентов по нутритивному риску NRS и PNI в НМЛР и других диагноз-специфических группах равномерное, статистически не отличается от других диагнозов. Статистической разницы между контрольной и основной группой относительно распределения пациентов по ключевым характеристикам не выявлено (Рисунок 2.10).

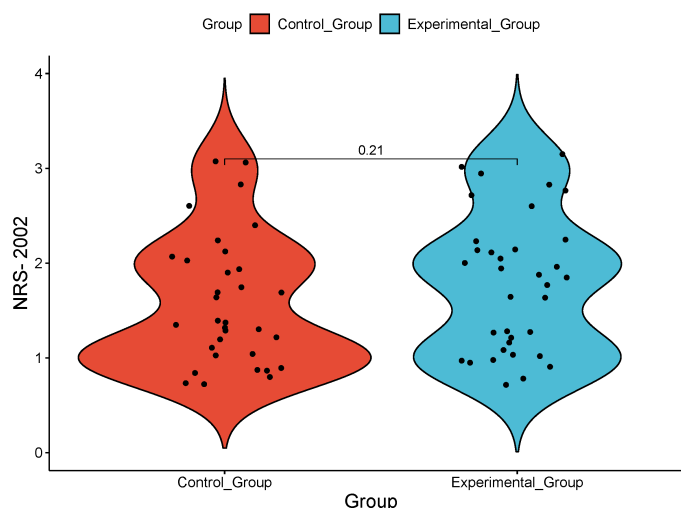


Рисунок 2.10 – Статистическое сравнение контрольной и экспериментальной группы в зависимости от NRS статуса пациентов (t-test)

2.3.3. Клиническая характеристика больных раком почки

В исследование были включены 58 пациентов с диагнозом рак почки, среди которых 42 (72,4%) были мужчинами и 16 (27,6%) – женщинами.

Из них 30 человек были случайным образом назначены в основную группу, а 28 – в группу контроля.

Средний возраст пациентов с раком почки колебался от 29 до 78 лет, среднее значение составило $63,5 \pm 1,4$ года. На Рисунках 2.11–2.13 представлен половозрастной состав основной и контрольной группы пациентов с метастатическим раком почки.

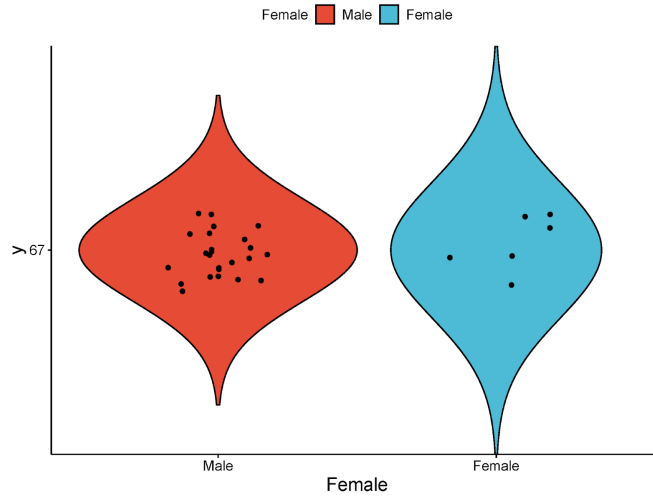


Рисунок 2.11 – Половозрастной состав основной группы пациентов с метастатическим раком почки

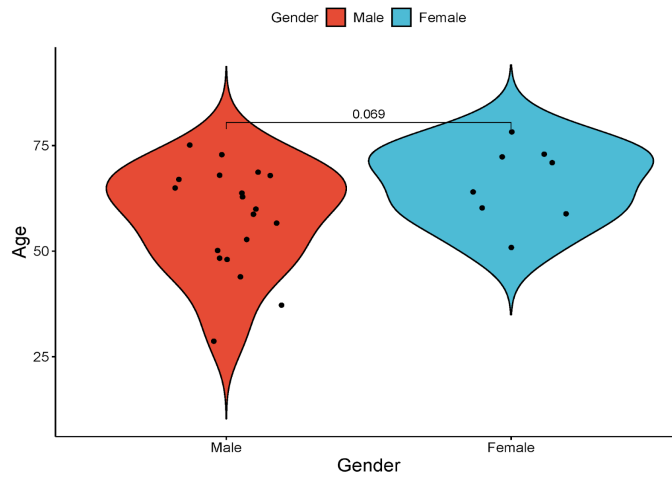


Рисунок 2.12 – Половозрастной состав контрольной группы пациентов с метастатическим раком почки

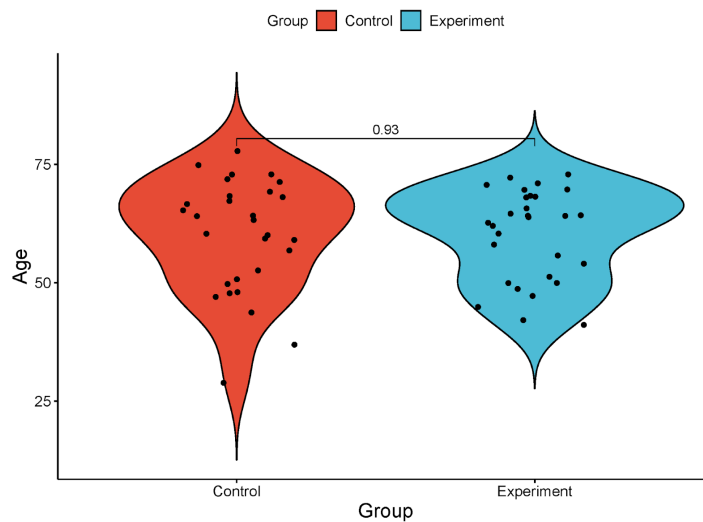


Рисунок 2.13 – Сравнительный анализ среднего возраста в контрольной и экспериментальной когортах пациентов с метастатическим раком почки

Таблица 2.9 отражает распределение пациентов с диагнозом рак почки по критериям TNM до начала специфического противоопухолевого лечения в исследуемых группах.

Таблица 2.9 – Распределение участников исследования с раком почки по критериям TNM и стадии заболевания

	Критерий T		Критерий N		Критерий M			Стадия			
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%			
T1	14	24,1	N0	41	70,7	M0	23	39,7	I	7	12,1
T2	8	13,8	N1	16	27,6	M1	35	60,3	II	7	12,1
T3	26	44,8	N2	1	1,7				III	6	10,3
T4	10	17,2							IV	38	65,5

Преобладали пациенты с критерием распространенности T3 – 44,8%, у 29,3% были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 60,3% были выявлены метастазы в отдаленные органы и ткани. 65,5% больных раком почки были с IV стадией заболевания.

Только у 3 (5,1%) пациентов выявлена высокая степень дифференцировки – G1, у 44 (75,9%) – G2 и у 11 (19,0%) – G3.

ECOG 1 статус установлен среди 56 (96,6%) больных с диагнозом рак почки выявлена, у 2 (3,4%) – ECOG 2.

Таблица 2.10 демонстрирует распределение участников, страдающих раком почки, в зависимости от типа морфологии опухоли и группы принадлежности. Светлоклеточный тип опухоли составил основную часть – 84,5%.

Таблица 2.10 – Распределение пациентов с диагнозом рак почки по морфологическому типу

Гистологический вариант строения	Абс.	%
светлоклеточный	49	84,5
папиллярный	4	6,9
уротелиальный	2	3,4
не классифицируемый	2	3,4
хромофобноклеточный	1	1,7

В Таблице 2.11 отражено распределение участников с диагнозом рак почки между основной и контрольной группами по морфологическому типу опухоли.

Таблица 2.11 – Распределение участников с диагнозом рак почки между группами по морфологическому типу опухоли

Гистологический вариант строения	Основная группа		Контрольная группа	
	n=30	%	n=28	%
Светлоклеточный	26	86,7	23	82,1
Папиллярный	2	6,7	2	7,14
Хромофобноклеточный	-	-	1	3,6
Уротелиальный	1	3,3	1	3,6
Неклассифицируемый	1	3,3	1	3,6

В Таблице 2.12 представлено распределение пациентов с раком почки по анатомической локализации злокачественного новообразования, с преобладанием в левой почке – 53,4% случаев.

Таблица 2.12 – Распределение участников исследования с диагнозом рак почки по локализации опухоли

Локализация опухоли	Абс.	%
Левая почка	31	53,4
Правая почка	25	43,1
Не указан	2	3,4

Хирургическое лечение получили 44 (75,9%) больных раком почки, лучевое лечение получили 6 (10,3%) пациентов.

У 3 (5,2%) участников с раком почки диагностирован продолженный рост опухоли, у 31 (53,4%) – отдаленные метастазы. Частота рецидива заболевания колебалась от 1 до 5, с преобладанием пациентов с 1 рецидивом – 19 (32,8%) и 2 рецидивами – 8 (13,8%). 15 (25,9%) пациентов получили одну линию лечения, 2 участника (3,4%) – 2 линии лечения, четверо пациентов (6,9%) – три и более линии системного лечения.

24 (41,4%) участника получили терапию препаратом ниволумаб, 34 (58,6%) – пембролизумабом.

Число пациентов, получающих аналогичные режимы иммунотерапии в обеих группах, было сопоставимо, продемонстрировано в Таблице 2.13.

Таблица 2.13 – Распределение участников исследования с диагнозом рак почки в зависимости от проводимой иммунотерапии

Иммуноонкологическая терапия	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=28)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ниволумаб 240 мг 1 раз в 14 дней	7	23,3	5	18,9
Ниволумаб 400 мг 1 раз в 28 дней	6	20	6	21,4
Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день	7	23,3	9	32,1
Пембролизумаб 400 мг 1 раз в 42 дня	10	33,3	8	28,6

В основной группе терапия ниволумабом проводилась 13 (43,3%) пациентам в основной и 11 (39,3%) пациентам контрольной группы, пембролизумабом 17 (56,7%) и 4 (60,7%) соответственно.

Длительность заболевания до начала настоящего исследования по поводу прогрессирования рака почки колебалась от 2 до 162 месяцев, составив по медиане 17,5 (4,9–39,3) месяцев.

Статистически значимых различий между контрольной и основной группой в зависимости от их нутритивного статуса не выявлено.

Распределение нутритивного риска (NRS-2002 и PNI) сопоставимо с другими диагно-специфичными группами.

При оценке распределения нутритивного риска (NRS-2002) между контрольной и основной группой не обнаружено статистических различий ($p=0,82$) (Рисунок 2.14).

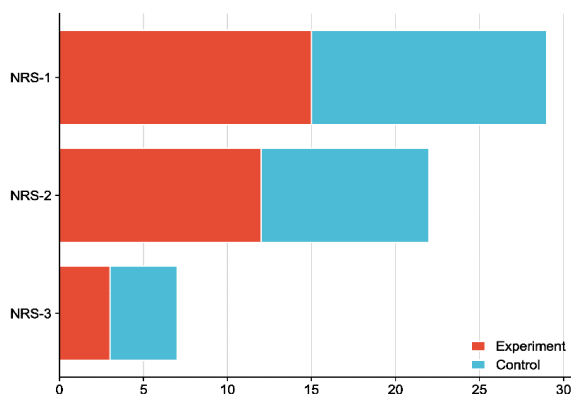


Рисунок 2.14 – Количественное распределение участников в экспериментальной и контрольной группе в зависимости от нутритивного риска NRS-2002

В Таблице 2.14 представлена характеристика пациентов двух групп с раком почки.

Таблица 2.14 – Характеристика пациентов основной и контрольной групп раком почки

Характеристика	Основная группа n = 30		Контрольная группа n = 28	
	абс.	%	абс.	%
Пол, n (%)				
мужчины	22		20	
женщины	8		8	
Стадия	абс.	%	абс.	%
I	6	20	1	3,57
II	2	6,7	5	17,9
III	3	10	3	10,7
IV	19	63,3	19	67,8
Степень дифференцировки опухоли, n (%)	абс.	%	абс.	%
G1	1	3,33	2	7,14
G2	24	80	20	71,4
G3	5	16,7	6	21,4
Баллы по шкале ECOG	абс.	%	абс.	%
0	-	-	-	-
1	29	96,7	27	96,4
2	1	3,33	1	3,57
NRS - 2002				
NRS 1	15	50	14	50
NRS 2	12	40	10	35,7
NRS 3	3	10	4	14,3
PNI				
Высокий	28	93,3	21	75
Низкий	2	6,7	7	25

Статистической разницы между контрольной и основной группой относительно распределения пациентов с заболеванием рака почек по ключевым характеристикам не выявлено (Рисунок 2.15).

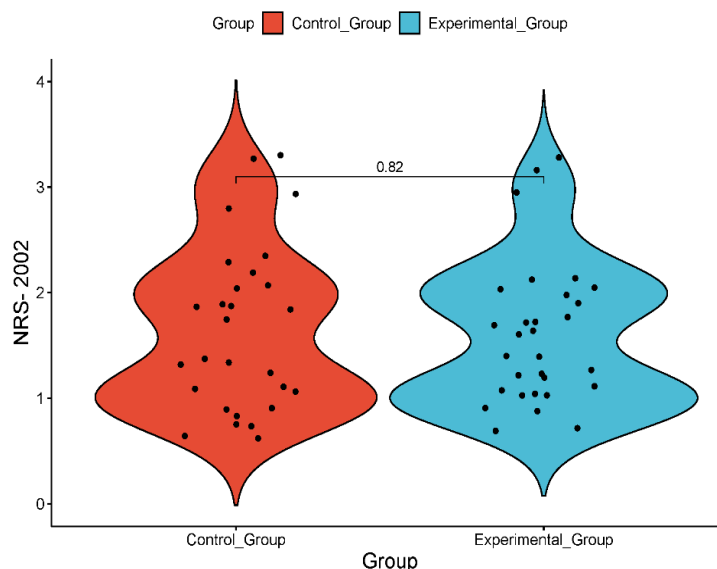


Рисунок 2.15 – Статистический анализ распределения участников контрольной и экспериментальной группы в зависимости от NRS-2022 (t-test)

2.3.4. Клиническая характеристика больных раком желудка

В исследование включены 32 больных раком желудка (РЖ), из них 16 (50%) мужского пола и 16 (50%) – женского. Возраст участников исследования с установленным диагнозом РЖ колебался от 26 до 80 лет, составив в среднем $58,6 \pm 2,0$ года.

18 человек в основной группе на фоне иммунотерапии получали сопроводительный комплекс реабилитационных программ, 14 пациентов группы контроля получали стандартное иммунотерапевтическое лечение без программ реабилитации. На Рисунках 2.16–2.18 представлен половозрастной состав основной и контрольной группы пациентов с метастатическим раком желудка.

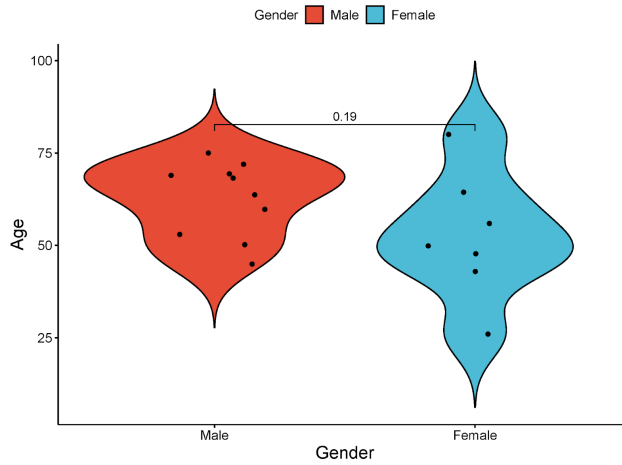


Рисунок 2.16 – Половозрастной состав основной группы пациентов с раком желудка

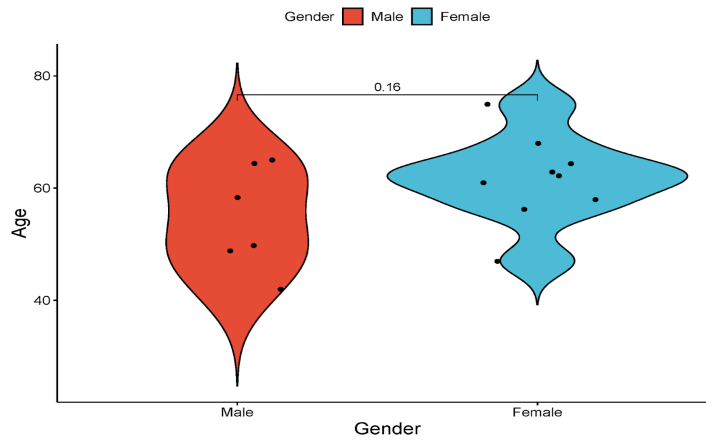


Рисунок 2.17 – Половозрастной состав контрольной группы пациентов с раком желудка

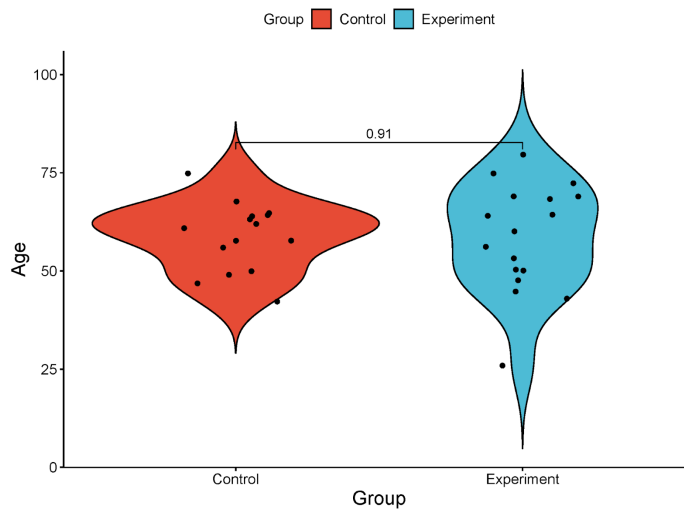


Рисунок 2.18 – Сравнительный анализ среднего возраста в контрольной и экспериментальной когортах пациентов с метастатическим раком желудка

В Таблице 2.15 находится распределение пациентов с диагнозом рак желудка по критериям TNM в момент установления диагноза.

Таблица 2.15 – Распределение больных раком желудка по критериям распространенности заболевания TNM и стадии заболевания в момент установления диагноза

Критерий Т	Критерий Т		Критерий N			Критерий M			Стадия		
	Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%		Абс.	%
T1	2	6,3	N0	3	9,4	M0	11	34,4	I	2	6,3
T2	5	15,6	N1	15	46,9	M1	21	65,6	II	2	6,3
T3	7	21,9	N2	8	25,0				III	7	21,9
T4	17	53,1	N3	6	18,8				IV	21	65,6
Tx	1	3,1									

53,1% больных раком желудка были с неблагоприятным критерием распространенности T4, у 90,6% были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 65,6% выявлены отдаленные метастазы. 65,6% пациентов исходно с метастатическим заболеванием (IV стадией).

Только у 5 (16,6%) пациентов выявлена высокая степень дифференцировки опухоли или G1, у 14 (43,8%) – умеренно-дифференцированные опухоли или G2 и у 13 (40,6%) – G3.

У 30 (93,8%) больных раком желудка выявлена ECOG1, у 2 (6,3%) – ECOG2.

Распределение пациентов по статусу ECOG в основной и контрольной группе было равномерным.

В Таблице 2.16 указано распределение участников исследования с РЖ по морфологическому типу опухоли. Преобладала аденокарцинома– 87,5%.

Таблица 2.16 – Распределение больных раком желудка по гистологическому варианту строения опухоли

Морфологический тип опухоли	Абс.	%
Аденокарцинома	28	87,5
Перстневидно-клеточный	2	6,3
Недифференцированный аденогенный рак	1	3,1
плоскоклеточный	1	3,1

В Таблице 2.17 представлено распределение больных раком желудка по локализации опухоли. Тело желудка – самая частая локализация опухоли (56,3%).

Таблица 2.17 – Распределение участников исследования с диагнозом рак желудка по анатомической локализации опухоли

Анатомическая локализация опухоли	Абс.	%
Тело	18	56,3
Кардия	7	21,9
Привратник	4	12,5
Малая кривизна	2	6,3
Большая кривизна	1	3,1

Хирургическое лечение проведено 17 (53,1%) больным раком желудка, а лучевое лечение – у 3 (9,4%) пациентов.

У 2 (6,3%) участников исследования с раком желудка зафиксирован рецидив, у 30 (93,8%) – отдаленные метастазы. Частота рецидивирования колебалась от 1 до 6, 34,4% – участники с единственным рецидивом и двумя рецидивами – 12 (37,5%) преобладали в выборках. 1-ю линию лечения получили 10 (31,3%) пациентов, 11 (34,4%) больных – 2 линии лечения, 11 (34,4%) – 3 и более.

Длительность заболевания до начала настоящего исследования по поводу прогрессирования рака желудка колебалась от 3 до 34,4 месяцев, составив по медиане 8,9 (6,9–11,8) месяцев.

Для выбора режима лекарственной терапии пациентам обеих групп определялся HER2-статус опухоли, наличие MSI и уровень экспрессии PD-L1.

Экспрессия PDL CPS >5% была у половины пациентов, что послужило предиктором для назначения иммунотерапии, в основной группе у 50% пациентов, в контрольной у 57,1%.

Гиперэкспрессия Her2 neu 3+, выявлена у 16,7% пациентов основной группы и у 14,3 % пациентов в группе контроля. Все эти больные получали в анамнезе химиотерапию в комбинации с таргетной терапией (трастузумаб)

У 2 пациентов (1 (5,6%) в группе основной и 1 (7,4%) в группе контроля) был выявлен MSI-H статус в опухоли.

В группе пациентов с распространенным раком желудка большинство пациентов получили 2 линии противоопухолевой лекарственной терапии в анамнезе, и на момент включения в настоящее исследование иммунотерапия являлась терапией 3 линии: 11 (61,1%) пациентов в основной группе и 9 (64,3%) в группе контроля.

В связи с наличием MSI-H статуса в опухоли и экспрессии PDL CPS >5% 7 (38,9%) пациентов в группе основной и 5 (35,7%) в группе контроля получали иммунотерапию во 2 линии, получив одну линию химиотерапии в анамнезе.

19 (59,4%) пациентов получали ниволумаб, 13 (40,6%) – пембролизумаб.

Число пациентов, получающих аналогичные режимы иммунотерапии в обеих группах, было сопоставимо, представлено в Таблице 2.18.

Таблица 2.18 – Распределение участников исследования с диагнозом рак желудка в зависимости от режима получаемой иммунотерапии

Иммуноонкологическая терапия	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=14)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ниволумаб 240 мг 1 раз в 14 дней	4	22,2	6	42,9
Ниволумаб 400 мг 1 раз в 28 дней	5	27,8	4	28,6
Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день	6	33,3	2	14,3
Пембролизумаб 400 мг 1 раз в 42 дня	3	16,7	2	14,3

В основной группе терапия ниволумабом проводилась 9 (50%) пациентам в основной и 10 (71,4%) пациентам контрольной группы, пембролизумабом – 9 (50%) и 4 (28,6%) соответственно.

Длительность заболевания до начала настоящего исследования по поводу прогрессирования рака желудка колебалась от 3 до 42 месяцев, составив по медиане 14,8 (5,9–42,23) месяцев.

В среднем продолжительность наблюдения за пациентами составила 24 недели в основной группе и 25 недель в группе контроля.

В Таблице 2.19 представлена характеристика пациентов основной и контрольной групп раком желудка.

Таблица 2.19 – Характеристика пациентов основной и контрольной групп раком желудка

Характеристика	Основная группа n = 18		Контрольная группа n = 14	
	абс.	%	абс.	%
Пол, n (%)				
мужчины	8	44,4	8	57,1
женщины	10	55,6	6	42,9
Стадия	абс.	%	абс.	%
I	2	11,1	-	-
II	1	5,56	1	7,14
III	4	22,2	3	21,4
IV	11	61,1	10	71,4
Степень дифференцировки опухоли, n (%)	абс.	%	абс.	%
G1	3	16,7	2	14,3
G2	7	38,9	7	50
G3	7	38,9	5	35,7
Баллы по шкале ECOG	абс.	%	абс.	%
0	-	-	-	-
1	17	94,4	13	92,9
2	1	5,6	1	7,14
Экспрессия PD-L1	абс.	%	абс.	%
PDL CPS >5%	9	50	8	57,1
PDL CPS <5%	7	38,9	5	35,7
Не определялась	2	11,1	1	7,14
Her2 статус опухоли	абс.	%	абс.	%
Her 2 neu 3+	3	16,7	2	14,3
Her 2 neu отр	13	72,2	11	78,6
Не определялась	2	11,1	1	7,14
NRS - 2002				
NRS 1	8	44,4	7	50
NRS 2	5	27,8	4	28,6
NRS 3	3	16,7	3	21,4
PNI				
Высокий	13	72,2	11	78,6
Низкий	5	27,8	3	21,4

При оценке распределения нутритивного риска между контрольной и основной группой статистически значимых различий не обнаружено. На Рисунке 2.19 представлено распределение участников групп в зависимости от NRS статуса.

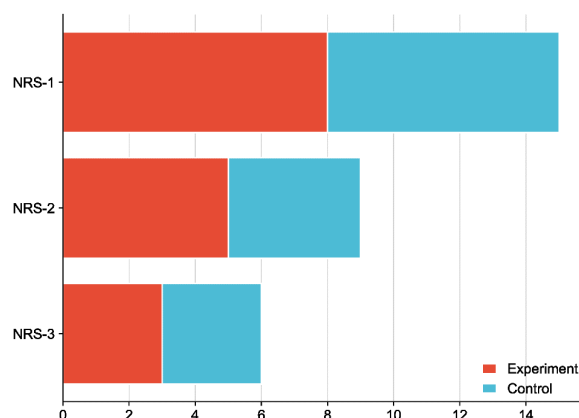


Рисунок 2.19 – Количественное распределение участников в основной и контрольной группе в зависимости от нутритивного риска NRS-2002

После проведения сравнительного анализа нутритивного риска у пациентов с раком желудка и другими диагноз-специфичными группами не было выявлено статистически значимых различий (Рисунок 2.20).

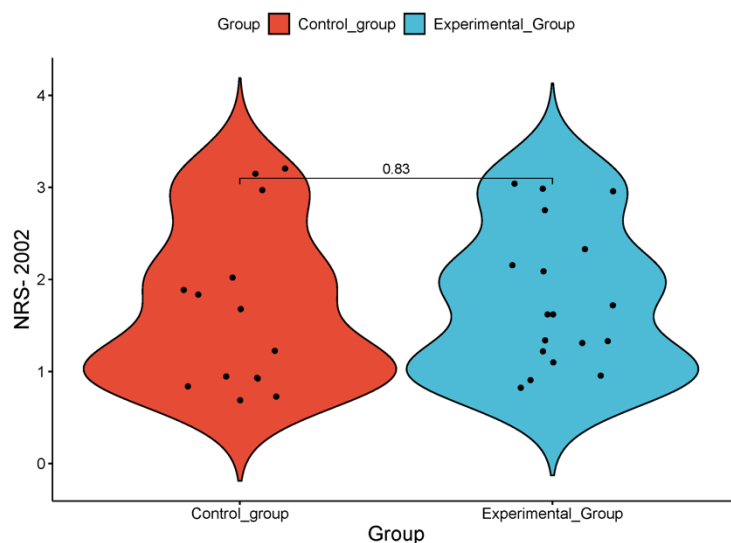


Рисунок 2.20 – Статистический анализ распределения участников контрольной и экспериментальной группы в зависимости от NRS-2002 (t-test)

На момент начала лечения основная и контрольная группы были сбалансированы по характеристикам, таким как:

- общее состояние больных;
- количество и тяжесть сопутствующих заболеваний;

- функциональное состояние внутренних органов
- наличие или отсутствие осложнений опухолевого процесса;
- распространенности процесса, предшествующей противоопухолевой терапии.

Значимых различий в уровне отмеченных выше характеристиках между контрольной и основной выборками не выявлено.

2.3.5. Клиническая характеристика больных опухолями головы и шеи

В исследование включено 27 пациентов, страдающих опухолями головы и шеи. Из них 14 пациентов включены в основную группу, где применяется комплекс реабилитационных программ на фоне иммунотерапии, а 13 пациентов составляют группу контроля, где используется стандартная иммунотерапия. Из них 19 (70,4%) мужского пола и 8 (29,6%) – женского. Возраст пациентов колебался от 37 до 80 лет, составив в среднем $56,7 \pm 2,5$ года.

В Таблице 2.20 указано распределение участников с опухолями головы и шеи по критериям TNM и стадии на момент установления диагноза.

Таблица 2.20 – Распределение участников исследования с опухолями головы и шеи по критериям распространенности заболевания TNM и стадии заболевания

Критерий T	Критерий N		Критерий M		Стадия						
	Абс	%	Абс	%	Абс	%					
T1	1	3,7	N0	14	51,9	M0	24	88,9	I	1	3,7
T2	6	22,2	N1	6	22,2	M1	3	11,1	II	5	18,5
T3	8	29,6	N2	6	22,2				III	5	18,5
T4	11	40,7	N3	1	3,7				IV	16	59,3
Tx	1	3,7									

40,7% больных опухолями головы и шеи были с неблагоприятным критерием распространенности T4, у 48,1% были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 11,1% были выявлены метастазы в отдаленные органы и ткани.

У 3 (11,1%) больных опухолями головы и шеи выявлена благоприятная G1, у 21 (77,8%) – умеренная степень дифференцировки опухоли и у 3 (11,1%) – низкая степень дифференцировки опухоли.

У большинства пациентов – 18 (66,7%) – опухолями головы и шеи был общесоматический статус ECOG 1, у 4 (14,8%) больных – ECOG 0 и у 5 пациентов (18,5%) – ECOG2.

В группах распределение пациентов по статусу ECOG было равномерным.

В Таблице 2.21 представлено распределение в выборке пациентов с опухолями головы и шеи по морфологическому типу опухоли с преобладанием плоскоклеточного варианта строения опухоли – 88,9%.

Распределение пациентов по статусу PDL было однородным в основной и контрольной группе. У 9 (33,3%) пациентов экспрессия PD-L1 не определялась.

В Таблице 2.21 представлено распределение больных опухолями головы и шеи по локализации опухоли. Преобладала локализация в глотке и гортаноглотке (29,6%).

Таблица 2.21 – Характеристика пациентов основной и контрольной групп с опухолями головы и шеи

Характеристика	Основная группа n = 14		Контрольная группа n = 13	
	абс.	%	абс.	%
Пол, n (%)				
мужчины	11	78,6	8	61,5
женщины	3	21,4	5	38,5
Стадия	абс.	%	абс.	%
I	3	11,1	4	14,8
II	6	22,2	5	18,5
III	3	11,1	3	11,1
IV	2	7,4	1	3,7
Степень дифференцировки опухоли, n (%)	абс.	%	абс.	%
G1	1	3,7	2	15,4
G2	11	78,6	10	76,9
G3	2	14,3	1	7,7
Баллы по шкале ECOG	абс.	%	абс.	%
0	1	7,14	3	23,1
1	11	78,6	7	53,8
2	2	14,3	3	23,1

Продолжение Таблицы 2.21

Характеристика	Основная группа n = 14		Контрольная группа n = 13	
	абс.	%	абс.	%
Гистологический вариант строения				
Плоскоклеточный	12	85,7	12	92,3
Аденокарцинома	2	14,5	1	7,7
Экспрессия PD-L1				
>1%	4	28,6	5	38,5
<1%	5	35,7	4	30,8
Не определялась	5	35,7	4	30,8
NRS - 2002				
1	4	14,8	8	29,6
2	5	18,5	3	14,5
3	5	18,5	2	7,2
Локализация опухоли				
Слизистая оболочка	3	21,4	4	30,8
Язык	1	7,14	2	15,4
Пазуха	2	14,3	0	0,0
Слюнная железа	0	0,0	1	7,7
Глотка	2	14,3	2	15,4
Гортань	1	7,14	2	15,4
Миндалина	1	7,14	0	0,0
Гортаноглотка	3	21,4	1	7,7
Дно полости рта	1	7,14	0	0,0
Околоушная железа	0	0,0	1	7,7

Хирургическое лечение выполнено 13 (48,1%) пациентам, лучевое лечение выполнено 19 (70,4%) больным с опухолями головы и шеи. Продолженный рост выявлен у 12 (44,4%) пациентов, метастазы – у 14 (51,9%) больных. Длительность с начала установления диагноза до настоящего исследования колебалась от 3,0 до 43,3 месяцев, составив в среднем $18,2 \pm 3,2$ месяца.

Число проведенных курсов иммунотерапии в обеих группах было сопоставимо, представлено в Таблице 2.22.

Таблица 2.22 – Распределение больных опухолями головы и шеи в зависимости от режима получаемой иммунотерапии

Иммуноонкологическая терапия	Основная группа (n=14)		Контрольная группа (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ниволумаб 240 мг 1 раз в 14 дней	4	28,6	3	23,1
Ниволумаб 400 мг 1 раз в 28 дней	3	21,4	2	15,4
Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 21 день	2	14,3	4	30,8
Пембролизумаб 400 мг 1 раз в 42 дня	5	35,7	4	30,8

Статистической разницы между контрольной и основной группой относительно распределения пациентов с опухолями головы и шеи по ключевым характеристикам не выявлено.

2.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования, оценка нутритивного статуса

Всем больным выполнялись сбор анамнеза, жалоб, первичное физикальное обследование, общеклиническое и инструментальное обследование, оценивались растворимые формы контрольных точек иммунитета. Для всех участников известен пол, возраст, ECOG статус, сведения о TNM стадии на старте заболевания, гистологический тип опухоли, предшествующем химиотерапевтическом системном лечении, хирургическом и лучевом лечении в анамнезе заболевания. Поскольку все пациенты в настоящем исследовании получали иммунотерапевтическое лечение, эффективность противоопухолевой лекарственной терапии оценивалась на основании результатов компьютерной томографии, согласно критериям iRECIST. Нежелательные явления оценивались по шкале CTCAE v5.0. На этапе включения в исследование и в процессе лечения у всех пациентов был оценен нутритивный риск на основании опросника NRS-2002. Качество жизни оценивалось на основании опросника EORTC QLQ-C30.

Ключевые параметры, анализируемые в результате исследования, представлены на Рисунке 2.21.

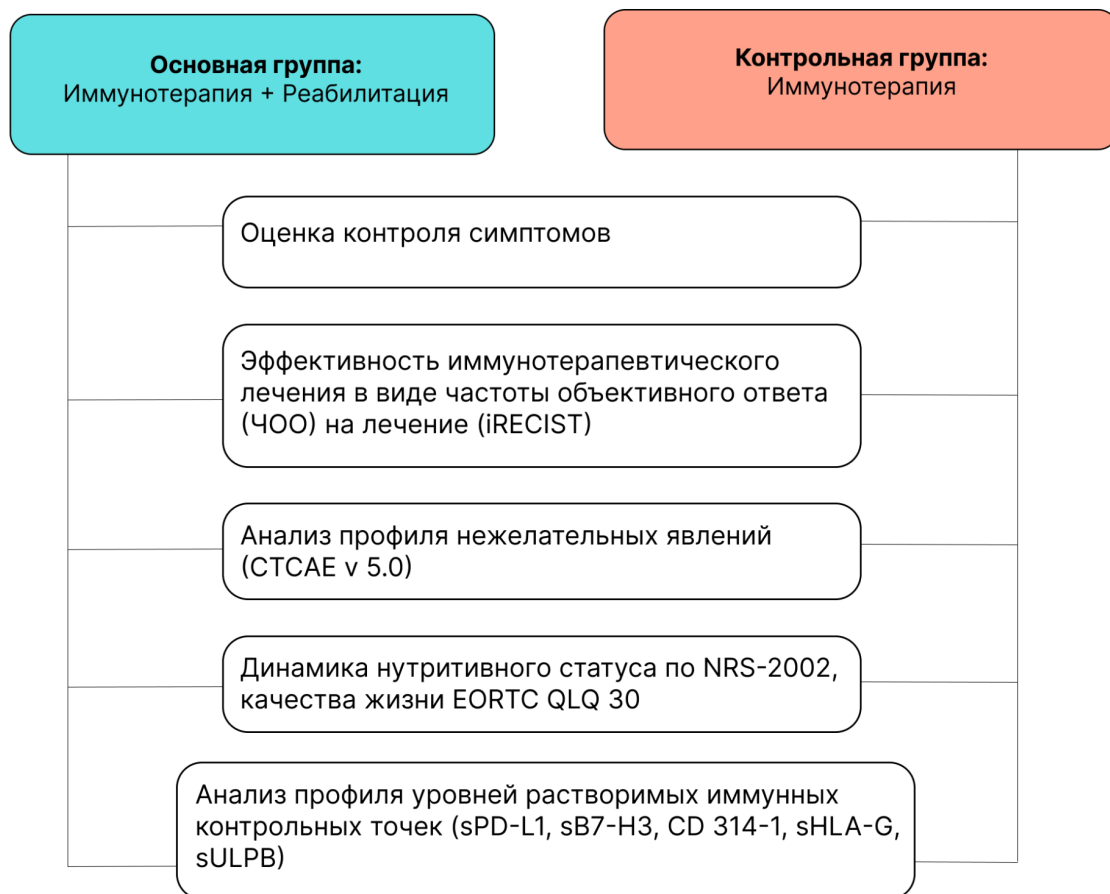


Рисунок 2.21 – Основные анализируемые параметры по результатам исследования

2.4.1. Лабораторные методы исследований

Физикальное обследование проводилось на каждом визите пациента в центр. Полное физикальное обследование состояло из оценки органов и систем. Оценка кожи заключалась в осмотре, обязательно исключение или подтверждение витилиго, при меланоме кожи фотофиксация очага поражения. Выполнялся осмотр и пальпация лимфатических узлов, осмотр ЛОР-органов, проводилась оценка дыхательной системы (аускультация легких), сердечно-сосудистой системы (аускультация сердца), осмотр крупных сосудов, желудочно-кишечного тракта, пальпация печени, живота, мочевыделительной системы (проверка симптома поколачивания), нервной системы.

Изучению психической сферы уделялось особое внимание. Первично врач-онколог оценивал признаки депрессии, суицидальных тенденций, признаки

острого психотического расстройства. В дальнейшем пациент работал с врачом-психологом, совместно с которым оценивалась психоэмоциональная сфера с помощью опросников. Врач-онколог самостоятельно оценивал состояние вышеперечисленных систем. При необходимости врач мог направить пациента на консультацию соответствующего специалиста. Все новые и клинически значимые отклонения результатов физикального исследования от нормы, обнаруженные до первого введения терапии были зарегистрированы в качестве нежелательных явлений и контролировались соответствующим образом.

Измерение роста и массы тела

Рост в сантиметрах и массу тела в килограммах определяли на каждом визите пациента.

Оценка показателей жизненно важных функций

Оценка показателей жизненно важных функций (ЖВФ) проводилась после нахождения пациента в покое в течение 5 минут и включала измерение аксиллярной температуры тела в градусах Цельсия, измерение артериального давления в мм. рт. ст., частоты пульса на запястье в уд. в минуту. В дни проведения противоопухолевой лекарственной терапии ЖВФ измеряли до инфузии препарата.

Оценка по шкале ECOG

Оценка общего состояния пациента проводилась с помощью шкалы ECOG (Приложение Д).

Лабораторные тесты для оценки безопасности

Лабораторные тесты для оценки безопасности выполнялись в соответствии с описанием визитов и графиком процедур и включали оценку клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи, коагулограммы. На скрининге проводились тесты на ВИЧ, гепатиты В и С, а также тест на беременность (для женщин, способных к деторождению). Повторные или внеплановые пробы выполнялись по соображениям безопасности или по техническим причинам.

Клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма

Забор крови и выполнение исследования производилось по стандартам клиники в соответствии с расписанием визитов и графиком процедур.

Перечень лабораторных показателей:

- Клинический анализ крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, гемоглобин).
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, хлор, альбумин, общий белок, глюкоза, билирубин (прямой, общий), амилаза, АЛТ АСТ щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин).
- Коагулограмма (МНО и/или протромбиновое время, АЧТВ).

Общий анализ крови был осуществлен на автоматическом геманализаторе модульного типа SYSMEX XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). Для биохимических исследований крови применялся Architect с4000 (Abbott Laboratories, США).

Материалом для исследований являлась венозная кровь. Анализы крови выполнялись по стандартной методике клинической больницы. Забор крови осуществлялся натощак.

Серологические исследования

Исследование на ВИЧ-инфекцию подразумевало оценку наличия антител к ВИЧ типов 1 и 2 в крови.

Наличие гепатита оценивалось по результатам исследования сыворотки или плазмы крови на наличие HBsAg. Наличие гепатита С оценивалось по результатам исследования антител к HCV (суммарные IgM и IgG). Пациенты с обнаруженным в ходе скрининга HBsAg, антителами к HCV были включены в исследование при соблюдении следующих условий:

- отрицательный результат качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) теста на ДНК HBV и к РНК HCV;
- отсутствие значимых отклонений от нормы по результатам биохимического анализа крови – АЛТ, АСТ, общий билирубин;

- получено заключение инфекциониста об отсутствии гепатита В и С, излеченности гепатита В и С, либо проводится терапия и в момент включения нет данных за активный процесс.

Общий анализ мочи

Забор мочи и общий анализ мочи осуществлялись по стандартной методике клиники в соответствии с расписанием визитов и графиком процедур. Определялись следующие показатели: цвет, плотность, белок, глюкоза, уробилиноген, билирубин, эритроциты, лейкоциты, РН мочи, удельный вес.

Анализ крови на уровень ТТГ, Т3, Т4

Анализ крови на уровень тиретропного гормона (ТТГ), Т3, Т4 выполнялся по стандартной методике натоцак. Забираемый материал для исследования – венозная кровь, объемом не менее 4 мл. Анализ включал определение следующих параметров: ТТГ (мЕд/л), свТ3 (пмоль/л), свТ4 (пмоль/л).

Тест на беременность

В соответствии с расписанием визитов и графиком процедур во время скрининга проводилось определение хорионического гонадотропина (ХГЧ) в сыворотке крови у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. На последующих визитах тест проводился методом определения ХГЧ в моче с помощью тест-полоски. На визитах, на которых пациентам проводилась противоопухолевая лекарственная терапия, тест на беременность выполнялся до введения препаратов, в том числе препаратов премедикации, применяемых в клинике.

Растворимые формы контрольных точек иммунитета

Жидкие формы контрольных точек иммунитета оценивались на основании анализа образцов цельной крови, забираемых на скрининге и каждые 12 недель после. Популяция для анализа растворимых форм контрольных точек иммунитета включала в себя здоровых людей и пациентов, получающих иммунотерапию. У здоровых людей анализ выполнялся однократно, у пациентов были забраны образцы крови для анализа до первого введения препарата, а также по крайней мере один раз после, с интервалом в 1–2 месяца, в среднем 3 раза. Перед началом

применения противоопухолевой иммунотерапии проводилось измерение концентрации sPD-L1, sVISTA, sPSGL-1 и sB7-H3 в сыворотке крови с использованием обычных методов и реактивов для непосредственного иммуноферментного анализа, включая "Human PD-L1 Platinum ELISA" и "Human PD-1 ELISA kit" (Affimetrix, eBioscience, США). После этого измерения проводились на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Уровень этих маркеров измерялся в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Оценка безопасности

Конечные точки для оценки переносимости и безопасности были доля пациентов с любыми нежелательными явлениями (НЯ), которые оценены по СТСАЕ v5.0, и доля пациентов с тяжелыми НЯ (3 и более степени тяжести по СТСАЕ v5.0).

Анализ безопасности проводился на основании регистрации НЯ и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), зарегистрированных лечащим врачом, результатов физикального обследования, оценки витальных показателей, результатов инструментальных исследований и лабораторных показателей. Популяция для анализа безопасности включала всех пациентов, которые получили по крайней мере одну инфузию иммуноонкологического препарата.

НЯ – это зарегистрированное на фоне лекарственной терапии неблагоприятное событие любого характера, даже при условии отсутствия очевидной причинно-следственной связи.

СНЯ – это любое нежелательное явление, ведущее к смерти пациента и/или требует госпитализации, является угрозой жизни пациента, ведет к нетрудоспособности и/или инвалидизации.

Оценка тяжести нежелательного явления проводилась в соответствии с критериями СТСАЕ 5.0. (Приложение Е). Нежелательные явления регистрировались врачом на каждом визите пациента.

2.4.2. Оценка нутритивного статуса у пациентов со злокачественными новообразованиями

Всем участникам на момент включения в исследование был оценен индивидуальный нутритивный риск на основании рекомендаций Европейского общества клинического питания и обмена веществ ESPEN [93, 95].

Пациенты исследуемой и контрольной группы на этапе первичной консультации и подготовки к лечению получали опросники оценки нутритивного статуса. Для оценки нутритивного риска нутритивной недостаточности были разработаны анкеты врача и пациента. Все пациенты исследуемой и контрольной группы на этапе первичной консультации и подготовки к лечению получали опросники оценки нутритивного статуса.

Анкета пациента по определению нутритивного риска включала в себя данные о возрасте, поле, росте, весе. Оценивалась динамика массы тела за последние 1, 2, 3 и 6 месяцев, наличие сопутствующих заболеваний, таких как инфаркт, инсульт, хроническая болезнь почек, переломы, сахарный диабет. Определялся статус курения, наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких. Были получены сведения о хирургическом лечении в анамнезе, тип операции, сроки. Отдельным блоком оценивался статус питания в настоящий момент, учитывались аппетит, чувство сытости, вкуса еды, частоту приема пищи.

Анкета врача для оценки нутритивного риска нутритивной недостаточности, симптомов кахексии и саркопении состояла из блока анкеты NRS 2002 и лабораторных критериев (Приложение Ж). На основании предоставленных документов были изучены сведения о характере предъявляемых жалоб, анамнестические данные заболевания и жизни, о присутствии клинических объективных признаков дефицита питания. Исследовались антропометрические характеристики, динамика массы тела и рассчитанного индекса массы тела (ИМТ), оценены сведения о противоопухолевом лечении в анамнезе и ассоциированных нежелательных явлений на фоне этой терапии.

На основании анализа данных опроса пациентами получена информация о проведенной оценке нутритивного статуса, и нутритивной поддержки. На основании полученных сведений, для всех участников на момент включения в исследование был оценен индивидуальный нутритивный риск на основании рекомендаций Европейского общества клинического питания и обмена веществ ESPEN [93, 95]. Для всех пациентов экспериментальной и контрольных групп врачом произведен подсчет баллов в соответствии с системой скрининга нутритивного риска NRS-2002 (Приложение И). Все пациенты исследования на момент включения имели хотя бы легкую нутритивную недостаточность. Участники включались в группу эксперимента или контроля вне зависимости от индивидуального нутритивного риска [93, 95].

Также в начале исследования перед лечением для всех пациентов получены данные о количестве сывороточного альбумина и лимфоцитов крови, рассчитан исходный прогностический нутритивный индекс PNI (The prognostic nutritional index) по формуле [54, 93, 95, 162]: [сывороточный альбумин (ALB) (г/л) + [5 × общее число лимфоцитов крови]] (10^9 /л).

После комплексного исследования нутритивного статуса рассчитывались персонализированные энергетические потребности для всех участников исследования, при этом в основной группе разрабатывался план нутритивной поддержки.

Следующим этапом пациенты получали различные питательные смеси для сипинга в соответствии с рассчитанными энергетическими потребностями. Все пациенты были способны принимать пищу и сипинг перорально, нет случаев поддержки через зонд. Мониторинг проводился каждый раз на приеме у онколога, то есть каждый 14–21 день.

2.4.3. Инструментальные методы исследования

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась в соответствии с графиком процедур, с периодичностью 1 раз в месяц. ЭКГ выполняли в 12 стандартных отведениях по стандартной методике клиники. Клинически значимые изменения ЭКГ на визите скрининга регистрировали в качестве сопутствующих заболеваний. После первого введения все новые, клинически значимые изменения ЭКГ регистрировались как нежелательные явления.

Оценка фракции выброса левого желудочка

Оценку фракции выброса левого желудочка выполняли 1 раз в 3 месяца или при наличии показаний. Для оценки фракции выброса левого желудочка пациентам проводили эхокардиографию или радиоизотопную вентрикулографию (MUGA) по методике, принятой в клинике.

Методология, сроки оценки и регистрации параметров эффективности

Оценку эффективности внедренных реабилитационных комплексов проводили на основании совокупности данных. Основными оцениваемыми параметрами являлись клиническая эффективность внедрения реабилитационных программ, влияние нутритивного статуса и методов его коррекции на течение онкологического процесса, объективный противоопухолевый эффект, нежелательные явления и качество жизни.

Первичной конечной точкой исследования была общая частота ответа на лечение (ОЧО), которая представляет собой часть пациентов (в процентах) с полным ответом (ПО) и частичным ответом (ЧО) по iRECIST 1.1, а также частота контроля заболевания, — это доля пациентов (в процентах) с ПО, ЧО, и стабилизацией процесса (СП) по iRECIST 1.1. (Приложение К).

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием проводилась на скрининге или в течение 30 дней до включения пациентов в исследование и каждые 12 недель. В любой момент возможно было проведение внеплановой КТ, при необходимости подтверждения факта прогрессирования/рецидива заболевания. В

случае клинического прогрессирования заболевания в отсутствие данных КТ прогрессирование могло быть подтверждено другими методами, такими как ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ выполнялось по стандартной методике, принятой в центре. КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием проводилось в первую очередь с целью анализа распространенности опухолевого заболевания и объемов поражения. Также КТ служило дополнительным методом определения размеров первичной опухоли и метастатических очагов. Требования к КТ: шаг томографа не более 2 мм, КТ выполнялось с использованием контрастного вещества, разрешалось выполнять КТ за 72 часа до запланированного визита. Все измеримые и оцениваемые очаги были оценены и документированы во время скрининга.

2.5. Оценка качества жизни пациентов

Опросник EORTC QLQ-C30, утвержденный Европейской организацией исследования и лечения рака был использован для оценки качества жизни участников (Приложение Л).

В настоящее время QLQ-C30, ввиду его удобства, ясности и простоты использования, а также возможности динамической оценки различных параметров качества жизни, применяется во многих международных, а также российских исследованиях. Предоставляемые данные являются надежными, обоснованными для этой специфической популяции пациентов. Опросник Качества Жизни EORTC QLQ-C30 [18] дополняется специализированными модулями, предназначенными для оценки состояния пациентов с конкретными формами онкологических заболеваний. Эти модули, включая «Утомление» (QLQ-FA12), «Духовное благополучие» (QLQ-SWB32) и «Качество жизни при метастазах в кости» (EORTC VM22), позволяют выявить различные функциональные аспекты, характерные для этих специфических заболеваний. Использовалась русскоязычная версия этих модулей.

2.6. Методы лечения

2.6.1. Противоопухолевая лекарственная терапия

Все пациенты получали моноиммунотерапию до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Участники экспериментальной когорты получали в дополнение к стандартной противоопухолевой лекарственной терапии индивидуальный реабилитационный комплекс.

Пациенты в исследовании получали один из вариантов противоопухолевой лекарственной терапии с препаратами блокаторами PD-1:

- ниволумаб 480 мг в виде 1-часовой инфузии каждые 28 дней;
- ниволумаб 240 мг в виде 1-часовой инфузии каждые 14 дней;
- пембролизумаб 400 мг в виде 1-часовой инфузии каждые 6 недель;
- пембролизумаб 200 мг в виде 1-часовой инфузии каждые 3 недели

Ниволумаб – это препарат, который относится к человеческим моноклональным антителам (MAbs), механизм действия которого заключается в прямом ингибировании лиганд-рецепторного взаимодействия, в частности между PD-1 и его лигандами, PD-L1 и PD-L2. Ниволумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении ряда злокачественных опухолей, таких как меланома, рак легкого, почки, желудка и др.

Пембролизумаб также относится к гуманизированным высокоафинным моноклональным антителам изотипа IgG4, блокирующим процесс взаимодействия PD-1 и лигандами, PD-L1 и PD-L2.

По данным множества клинических исследований препараты показали схожую эффективность относительно механизмов реактивации цитотоксического Т-клеточного иммунитета.

Препарат в виде раствора для инфузии внутривенно поступал через систему для в/в введения с использованием стерильного фильтра, с низким связыванием белка, диаметры пор в фильтре от 0,2 до 5 мкм, при этом фильтр встроен в систему.

Допускался перенос одной или нескольких инфузий на 1–2 дня, если врач считал данную меру необходимой. Терапия проводилась до регистрации прогрессирования заболевания или признаков непереносимой токсичности.

2.6.1.1. Сопутствующая терапия

Учитывая то, что эффективность препаратов блокаторов PD-1 может снижаться при использовании глюкокортикоидов, использование последних допускалось в низких дозах, в случаях крайней необходимости. Запрещалось использовать любые препараты, обладающие иммуносупрессивным действием, препараты на базе иммуноглобулина класса G (исключая инфликсимаб для терапии иммуноопосредованных НЯ), любые незарегистрированные препараты, живые вакцины, фитотерапевтические препараты.

2.6.2. Комплексная реабилитация

Комплексные реабилитационные мероприятия включали в себя следующие компоненты:

1. Процедуры лечебной физической культуры и дыхательной гимнастики.
2. Оценка нутритивного статуса и его коррекция [2, 19].
3. Применение метода общей магнитотерапии на аппарате «Магнитотурботрон» («Мадин», Россия), терапевтический эффект которого связан с усилением регенеративных и иммунных процессов, повышением функциональной активности центров вегетативной регуляции в организме [11]. Курс включал в себя 20 процедур, проводимых 3 раза в неделю в режиме максимальной индукции магнитного поля 1,8 мТл с частотой 100 Гц, прямым направлением вращения, длительностью цикла 60 с; продолжительность воздействия варьировала от 10 до 15 мин [2, 19].

4. Групповые и индивидуальные (по требованию) сеансы психотерапии без сопутствующей медикаментозной терапии (сеансы 3 раза в неделю, 10 недель) (Приложение М).

2.6.2.1. Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика

Включение физических нагрузок и дыхательной гимнастики в программы комплексной реабилитации онкологических больных позволяют улучшить вентиляцию легких, восстанавливать дыхательную функцию легких, способствуют отхождению мокроты, улучшают циркуляцию крови в области грудной клетки, позволяет проводить профилактику мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке на фоне тяжелого системного лечения. Применение аэробных нагрузок улучшает переносимость пациентами противоопухолевой лекарственной терапии, улучшает качество жизни и ускоряют выздоровление.

Процедуры лечебной физической культуры проводились после первичной консультации врача-реабилитолога. Проводился индивидуальный подбор комплекса упражнений.

В рамках программы были включены упражнения низкой и средней интенсивности (Приложение Н) и дыхательная гимнастика (Приложение П). Пациентам объясняли методику выполнения упражнений лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики, выдавались памятки на руки. Занятия проводились 2–3 раза в день, по 10–15 минут в медленном темпе, число повторений каждого упражнения 4–6 раз.

Для улучшения физической активности индивидуально подбирались комплекс упражнений (Приложение Н) и добавлялась непрерывная ходьба на беговой дорожке со скоростью 1 км/ч и углом наклона 0°, протяженностью от 5 до 20 минут три раза в неделю в течение 12 недель [2, 19].

2.6.2.2. Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка проводилась пациентам после консультации диетолога и подбора диеты. Пациентам назначалась диета с высоким содержанием белка (1,5–2 г/кг массы тела в сутки, энергетическая ценность 25–30 ккал/кг в сутки), ограничение высокоуглеводистых продуктов питания, высокое содержание клетчатки и низкое содержание соли в рационе, прием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот 1 раз в день во время еды, курс 30 дней, контроль соблюдения питьевого режима (30 мл/кг массы тела в сутки чистой питьевой воды) [2, 19]. В качестве дополнительного поддерживающего питания назначалась жидкая, готовая к употреблению, высокобелковая, сбалансированная по составу и легкоусвояемая смесь «Нутридринк протеин компакт» по 125 мл 2–3 раза в день на протяжении всего периода лечения. Прием только перорально через трубочку или мелкими глотками в течение 30 минут.

2.6.2.3. Общая магнитотерапия

Для проведения общей магнитотерапии использовалась установка ЭОЛ «Магнитотурботрон» (Установка магнитотерапевтическая низкочастотная с возможностью регулировки частоты, модуляции и индукции вращающегося магнитного поля УМТВП-«МАДИН», зарегистрированная под номером ФС 022а2004/0613 – 94 от 21 сентября 2004 года) (Рисунок 2.22).

В рутинной клинической практике общая магнитотерапия используется для снижения НЯ лучевой терапии и химиотерапии, анальгезии при распространенных онкологических заболеваниях с выраженным трудно контролируемым болевым синдромом. В магнитной установке создается вращающееся магнитное поле (ВрМП), не превышающее несколько мТл, вокруг продольной оси лечебной камеры с возможностью изменять ключевые параметры индукции, а также частоты вращения магнитного поля, режима воздействия (циклический, «плато»), продолжительности цикла (времени нарастания и убывания индукции),

длительности воздействия и направления вращения магнитного поля. Ключевые принципы клинического эффекта основаны на активизации регенеративных процессов в тканях, противовоспалительное действие, активация регенеративных возможностей костного мозга, обезболивания, улучшения психофизического состояния, улучшение сна, улучшение гемо и лимфоперфузии тканей, стимуляция адаптивного клеточного иммунитета.



Рисунок 2.22 – Облик установки УМТВП – Мадин («Магнитотурботрон» «ЭОЛ»)

Физические характеристики магнитотерапии: частота магнитного поля на уровне 100 Гц, прямое направление вращения магнитного поля – вращение по часовой стрелке, циклический режим с плавным нарастанием амплитуды поля от нуля до максимума и спадом до нуля за заданное время продолжительности цикла (от 30 до 120 секунд). Применялся синусоидальный вариант циклического режима: (3 вида – $\sin A$, $\sin B$, $\sin C$).

Большинству пациентов проводилась магнитная индукция 25 Эрстед (2,5 мТл). Первая процедура выполнялась, устанавливая максимальную индукцию не более 1,5–2 мТл, чтобы по косвенным признакам оценить магниточувствительность пациента (колебание артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания, наличие или отсутствие субъективных ощущений во время процедуры). Пациентам с высокой магниточувствительностью (чувство сонливости или сон во время процедуры,

значительные колебания АД и/или ЧСС, наличие выраженных субъективных ощущений во время процедуры в виде чувства тепла, холода, покачивания, покалывания в пальцах рук и/или ног, возникновение или усиление болевых ощущений в больных суставах, позвоночнике) использовали максимальную индукцию не более 1,5–2 мТл. Пациентам со средней магниточувствительностью, проявляющейся умеренными колебаниями АД и/или ЧСС, наличии слабовыраженных субъективных ощущений во время процедуры в виде чувства тепла, холода, покачивания, покалывания в пальцах рук и/или ног, чувства сонливости, расслабленности, при возникновении или усилении болевых ощущений в больных суставах, позвоночнике проводили максимальную индукцию не более 2–2,5 мТл. Пациентам с низкой магниточувствительностью использовали максимальную индукцию до 2,5–3 мТл.

Пожилым пациентам, ослабленным больным, пациентам с низким АД и нарушениями сердечного ритма, уровень максимального значения индукции обычно снижали на 30–50%. У всех пациентов при возникновении неприятных субъективных ощущений во время процедуры уменьшали индукцию на 10–30% на оставшееся время процедуры и в дальнейшем курсе лечения. Осложнений на фоне лечения и жалоб пациентов не было зарегистрировано.

2.6.2.4. Психологическая реабилитация

Все пациенты проходили диагностику у медицинского психолога на первичном приеме. Для оценки степени депрессии и тревоги в клинической практике применялась госпитальная шкала HADS А.С. Зигмонда и Р.П. Снейта (Приложение Р). Субшкалы депрессии были сформированы на основе стандартизованного клинического интервью Present State Examination, уделяя особое внимание ангедоническим компонентам депрессивного расстройства. В психологической реабилитации использовалась когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – вид краткосрочной психотерапии, помогающий выявить и проработать негативные суждения, автоматические тревожные мысли и прочие

искажения для того, чтобы вернуть пациента к здоровому психическому состоянию. Каждая сессия в КПТ проходила по сформированному плану: проверка и обсуждение домашнего задания, выяснение запроса на текущую сессию, проработка запроса, резюме встречи, получение домашнего задания, обратная взаимная связь. Методы КПТ ставили своей целью влияние на мышление, поведение и настроение пациента.

Техники, используемые в работе описаны в Приложении М.

2.7. Статистические методы анализа

Для использования статистических критериев изучили распределение результатов в полученных группах и сравнили их с нормальным распределением, используя критерий Колмогорова-Смирнова. Для количественных данных рассчитали средние значения переменных и их стандартное отклонение. Значимость различий оценивали при помощи дисперсионного анализа. В случае ненормальных распределений данных использовали медиану, квартили и приняли методы непараметрической статистики для выявления различий (в случае связанных выборок – критерий Вилкоксона, в случае несвязанных выборок – критерий Манна-Уитни и при сравнении нескольких групп – критерий Краскела-Уоллиса). Для оценки различий таблиц сопряженности использовали критерий Фишера и непараметрический критерий χ^2 . Уровень достоверности применялся при значении $p < 0,05$.

Для оценки корреляционных связей в случае, если данные не подчиняются нормальному закону распределения, использовали коэффициент корреляции Спирмена, если данные распределены нормально – коэффициент Пирсона.

При выборе статистических процедур учитывались требования, предложенные Международным конгрессом по гармонизации «Статистические принципы для клинических исследований», чтобы гарантировать соответствие анализа данным стандартам и нормам. Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета «STATISTICA» и «SPSS».

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

3.1. Влияние комплексных программ реабилитации на клиническую симптоматику пациентов с меланомой

Принимая во внимание то, что все пациенты в настоящем исследовании имели диссеминированную меланому, метастатический или рецидивирующий процесс, нами был проведен анализ жалоб, связанных с основным заболеванием до начала терапии, результаты которого представлены в Таблице 3.1. Достоверности различий по частоте жалоб в группах сравнения установлено не было.

Таблица 3.1 – Основные жалобы обследованных с меланомой (n=90) до начала лечения

Жалобы	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=42)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	25	52,1	24	57,1	>0,05
Головокружение	6	12,5	4	9,52	>0,05
Головная боль	4	8,3	5	11,9	>0,05
Миалгии	10	20,8	11	26,2	>0,05
Артралгии	8	16,7	7	16,7	>0,05
Нарушение сна	8	16,7	9	21,4	>0,05
Депрессия	12	25,0	12	28,6	>0,05
Боли	13	27,1	11	26,2	>0,05
Астения	31	64,6	32	76,2	>0,05
Снижение аппетита	21	43,2	21	50,0	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами сравнения рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента

Основными жалобами у всех пациентов с распространенной или метастатической меланомой кожи были астения у 31 пациента (64,6%) в основной группе и у 32 (76,2%) в группе контроля, слабость у 25 (52,1%) и 24 (57,1%) соответственно, снижение аппетита отмечалось у 21 (43,7%) пациента в основной группе и у 21 пациента (50%) в контрольной группе. В связи с

распространенностью злокачественного процесса в обеих группах частыми жалобами были боли: у 13 пациентов (27,1%) в основной группе и у 11 (26,2%) в группе контроля. Обращала внимание частота депрессии у пациентов с меланомой, так в основной группе у 12 пациентов (25%), в контрольной у 12 пациентов (28,6%).

У больных основной группы с меланомой результаты оценки динамики жалоб и клинических симптомов были более выраженными, в сравнении с контролем (Рисунок 3.1 и Рисунок 3.2).

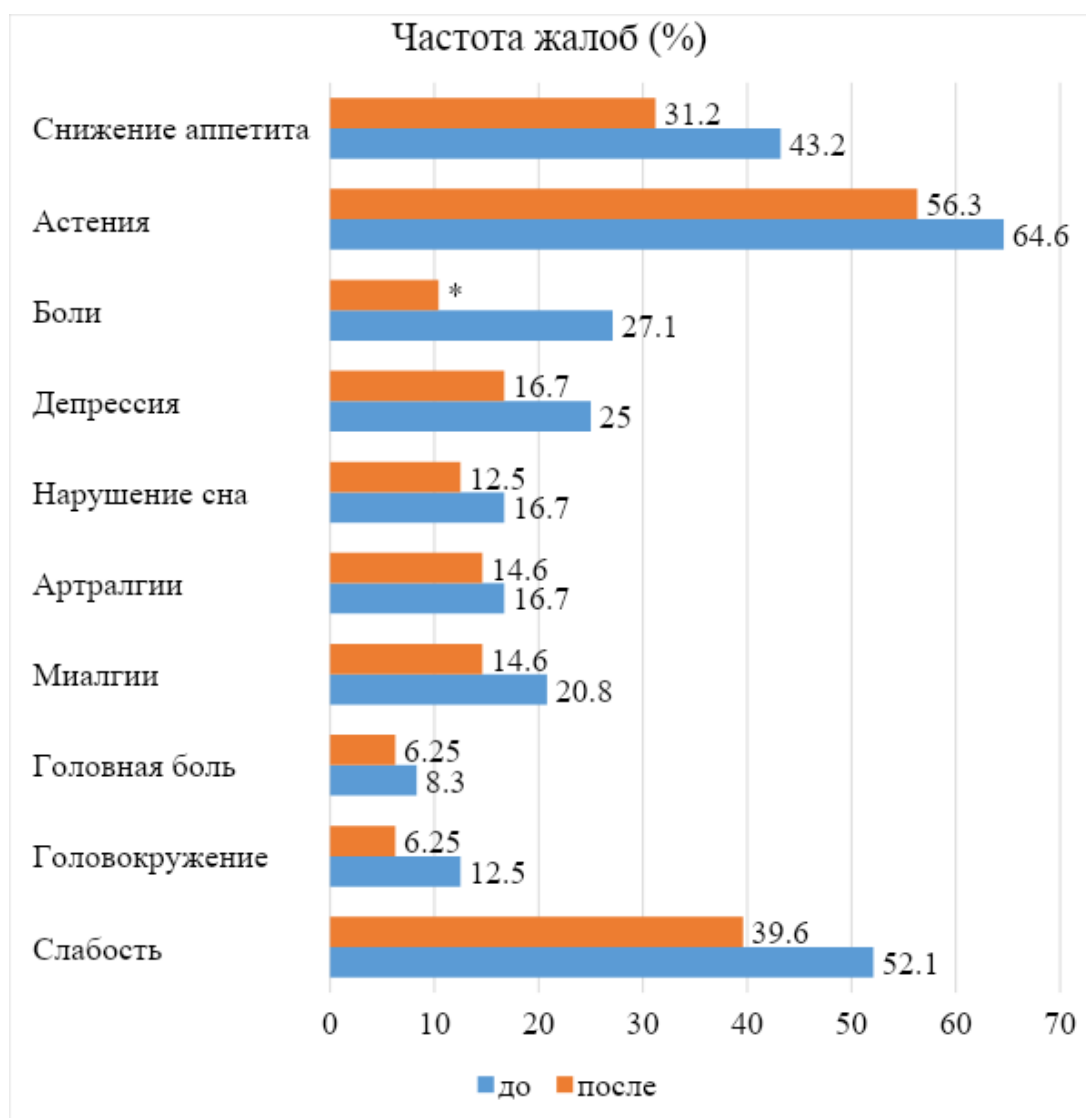


Рисунок 3.1 – Динамика частоты жалоб у обследованных основной группы (n=48) с меланомой после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

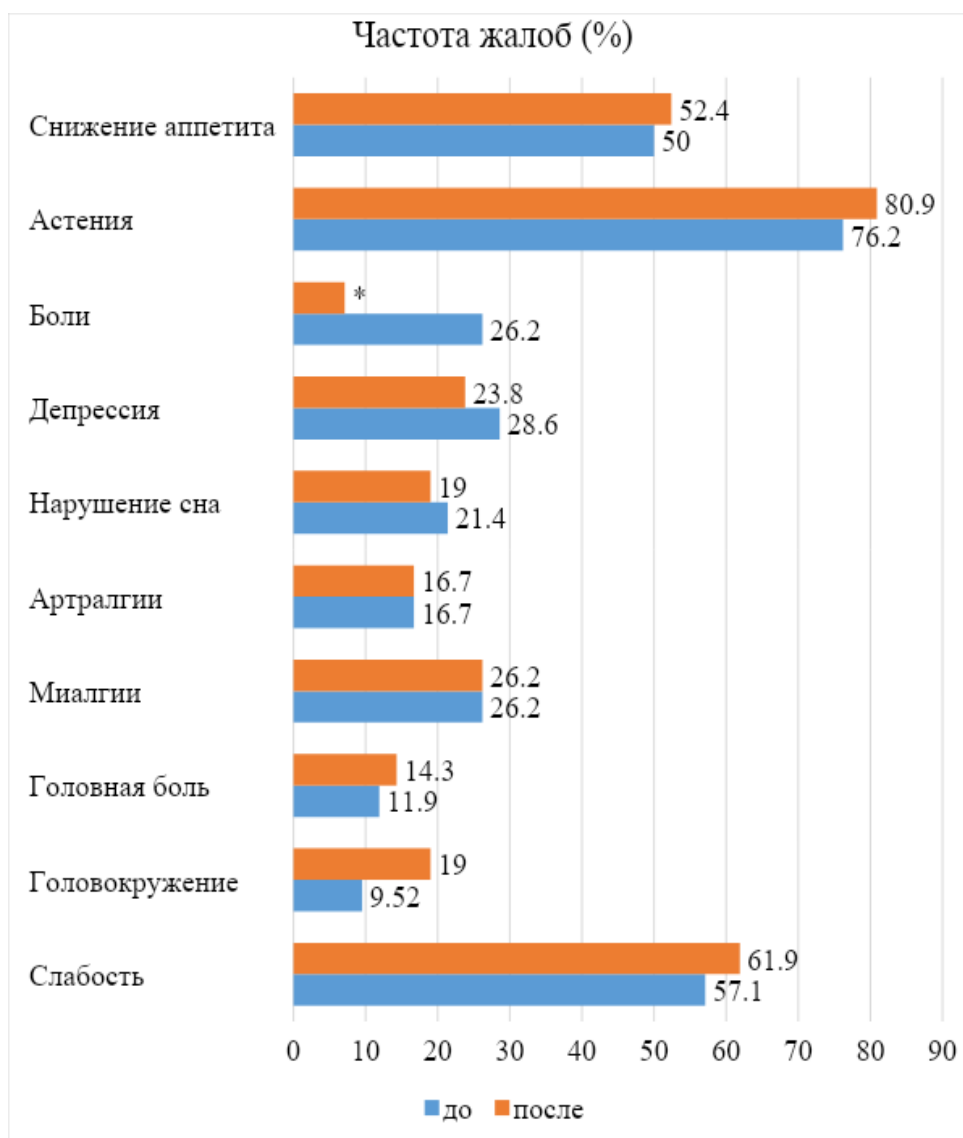


Рисунок 3.2 – Динамика частоты жалоб у обследованных контрольной группы (n=42) с меланомой после проведенной стандартной терапии. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

У пациентов основной группы (n=48) с меланомой после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно болевого синдрома (27,1% и 10,4%, $p < 0,05$).

После проведенной иммунотерапии у пациентов с меланомой группы контроля (n=42) было зарегистрировано достоверное снижение частоты болевого синдрома с 26,2% до 7,1%, ($p < 0,05$), однако эти больные имели нарастание показателя следующих жалоб: снижение аппетита (с 50,0% до 52,4%), астении

(с 76,2% до 80,9%), головной боли с 11,9% до 14,3%, головокружения с 9,5% до 19,0%, слабости с 57,1% до 61,9%.

В Таблице 3.2 представлены результаты сравнительного анализа частоты жалоб у обследованных с меланомой после лечения.

Таблица 3.2 – Основные жалобы обследованных с меланомой (n=90) после лечения

Жалобы	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=42)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	19	39,6	26	61,9	>0,05
Головокружение	3	6,3	8	19,0	<0,05
Головная боль	3	6,3	6	14,3	<0,05
Миалгии	7	14,6	11	26,2	>0,05
Артралгии	7	14,6	7	16,7	>0,05
Нарушение сна	6	12,5	8	19,0	>0,05
Депрессия	8	16,7	10	23,8	>0,05
Боли	5	10,4	3	7,1	>0,05
Астения	27	56,3	34	80,9	<0,05
Снижение аппетита	15	31,2	22	52,4	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между группами сравнения рассчитана при помощи t-критерия Стьюдента

Как представлено в Таблице 3.2, после проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на головокружение (6,3%), головную боль (6,3%) и астению (56,3%), в сравнении с обследованными группы контроля (19,0%, 14,3%, и 80,9%, соответственно).

3.2. Оценка эффективности медицинской реабилитации у пациентов с раком легких

Оценивая жалобы пациентов с распространенным раком легкого, обращало на себя наличие опухолеспецифичных жалоб у пациентов обеих групп. Наиболее часто больных беспокоили жалобы на кашель, одышку, слабость, кровохарканье, отсутствие аппетита, тошноту, боли.

Характеристика жалоб, связанных с основным заболеванием до начала терапии у пациентов с раком легкого, представлена в Таблице 3.3. Достоверности различий по частоте жалоб в группах сравнения установлено не было.

Таблица 3.3 – Основные жалобы обследованных с раком легкого (n=69) до начала лечения

Жалобы	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=34)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	30	85,7	26	76,5	>0,05
Кашель	17	48,6	15	44,1	>0,05
Одышка	18	51,4	19	55,9	>0,05
Кровохарканье	2	5,7	1	2,9	>0,05
Боли	15	42,8	16	47,1	>0,05
Нехватка воздуха	8	22,8	9	26,5	>0,05
Депрессия	9	25,7	8	23,5	>0,05
Потеря массы тела	10	28,6	11	32,4	>0,05
Боль в грудной клетке	15	42,8	16	47,1	>0,05
Астения	28	80	30	85,7	>0,05
Головокружение	5	14,3	7	20,6	>0,05
Миалгии, артралгии	7	20	8	23,5	>0,05
Нарушение сна	5	14,3	8	23,5	>0,05

Согласно данным Таблицы 3.3, основными жалобами у всех пациентов с раком легкого были слабость у 30 пациентов (85,7%) в основной группе и у 26 (76,5%) в группе контроля, астения отмечалась у 28 (80%) пациентов в основной группе и у 30 пациентов (85,7%) в группе без реабилитации, кашель у 17 (48,6%) и 15 (44,1%) соответственно. В связи с распространенностью злокачественного процесса в обеих группах частыми жалобами были боли: у 15 пациентов (42,8%) в основной группе и у 16 (47,1%) в группе контроля.

Потеря массы тела отмечалась у 10 пациентов (28,6%) в основной группе и у 11 (32,5%) в группе контроля.

Частота встречаемости миалгии и артралгии у этой группы пациентов составляла 20% и 23,5 % в основной группе и в контрольной, соответственно.

Оценивая жалобы и клинические симптомы заболевания обращало на себя внимание снижение симптомов основного заболевания в обеих группах за счет реализации эффекта противоопухолевой иммунотерапии.

В результате оценки динамики жалоб и клинических симптомов у пациентов с раком легкого, подвергшихся иммунотерапии и комплексным методам реабилитации, выявлено более значительное улучшение показателей у пациентов из основной группы по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.3 и Рисунок 3.4).

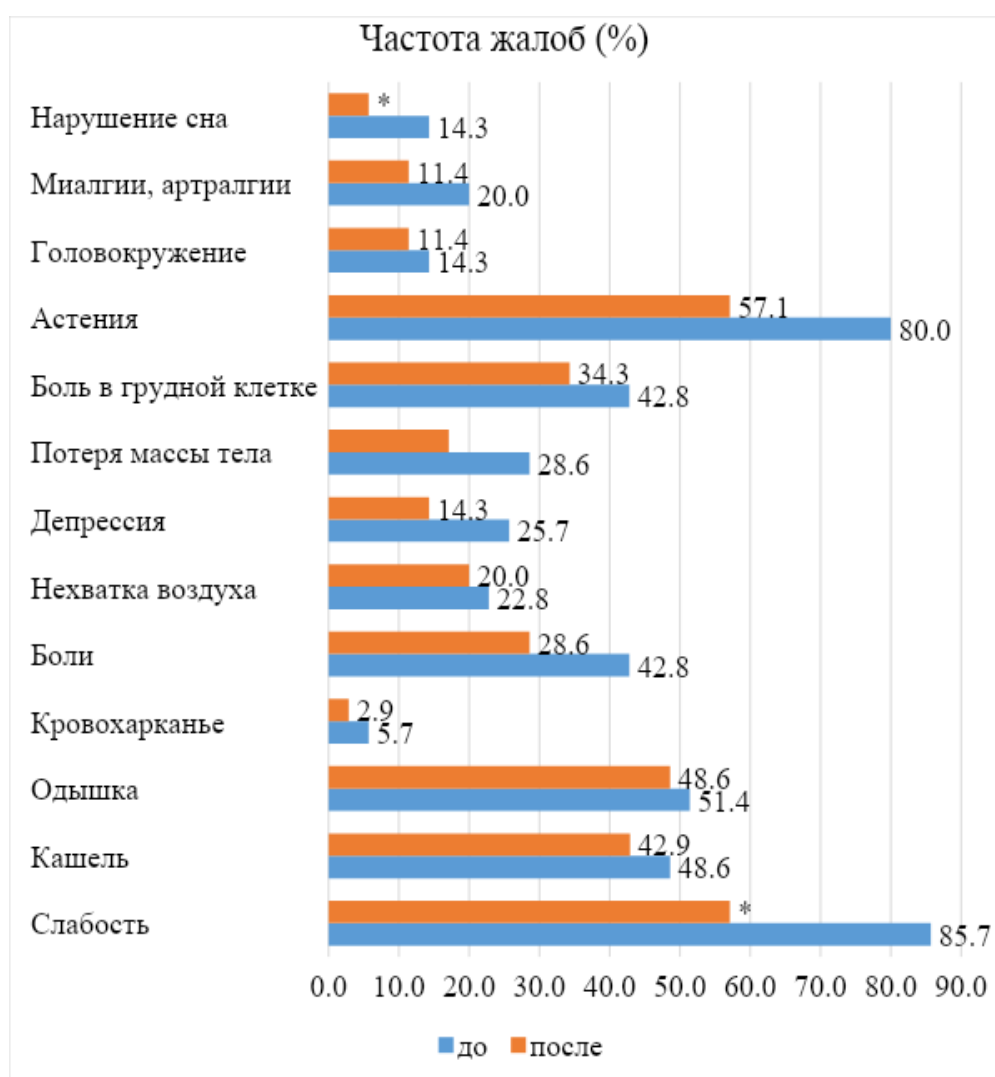


Рисунок 3.3 – Динамика частоты жалоб у обследованных основной группы (n=35) с раком легкого после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

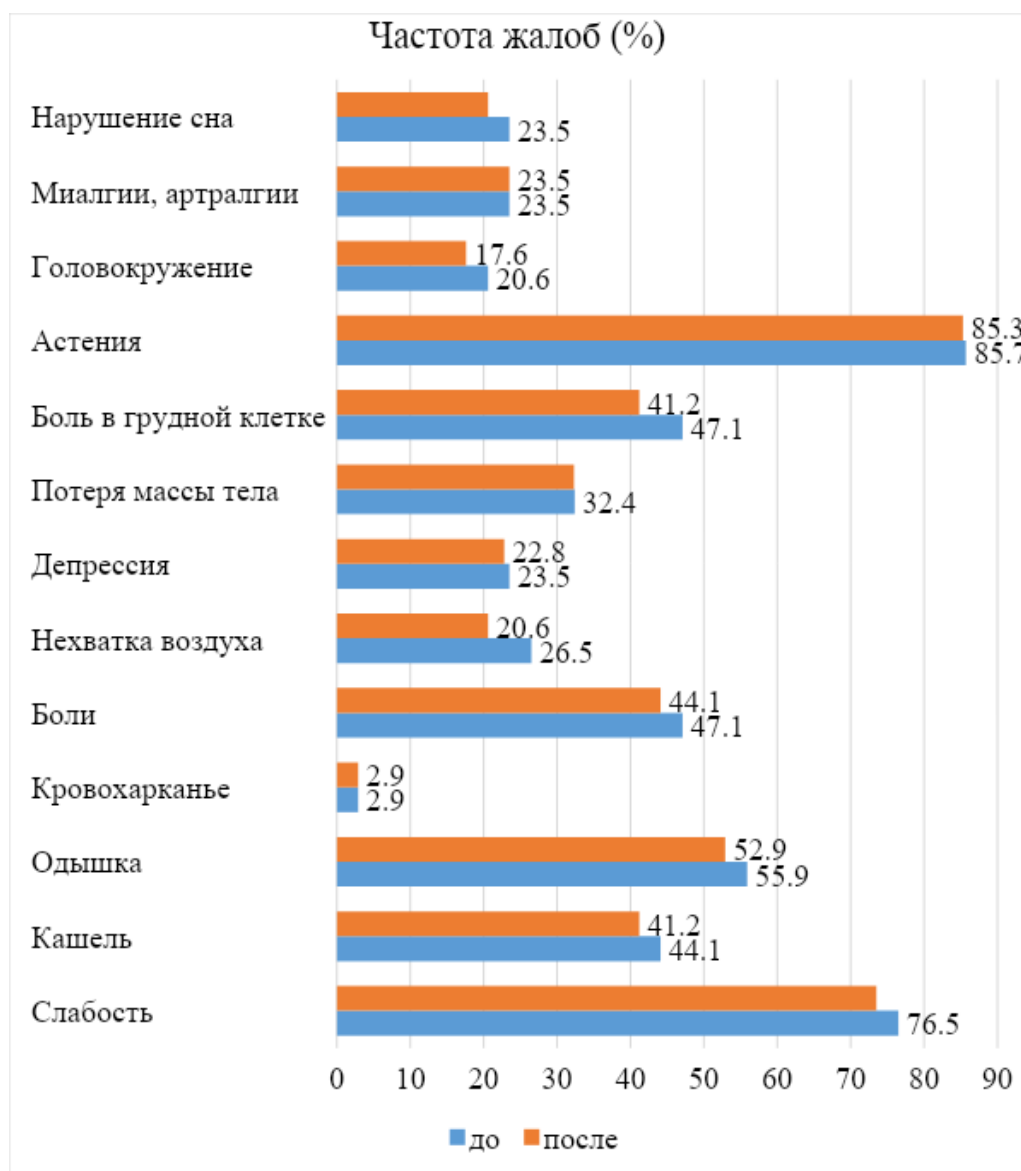


Рисунок 3.4 – Динамика частоты жалоб у обследованных контрольной группы (n=34) с раком легкого после проведенной стандартной терапии. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

У пациентов основной группы (n=35) с раком легкого после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно слабости (85,7% и 57,1%, $p < 0,05$) и нарушения сна (14,3% и 5,7%, $p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы (n=34) с раком легкого после проведенной стандартной терапии документировано минимальное снижение частоты некоторых жалоб или сохранение исходного уровня.

В Таблице 3.4 представлены результаты сравнительного анализа частоты жалоб у обследованных раком легкого с после лечения.

Таблица 3.4 – Основные жалобы обследованных с раком легкого (n=69) после лечения

Жалобы	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=34)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	20	57,1	25	73,5	>0,05
Кашель	15	42,9	14	41,2	>0,05
Одышка	17	48,6	18	52,9	>0,05
Кровохарканье	1	2,86	1	2,9	>0,05
Боли	10	28,6	15	44,1	>0,05
Нехватка воздуха	7	20	7	20,6	>0,05
Депрессия	5	14,3	8	22,8	>0,05
Потеря массы тела	6	17,1	11	32,3	>0,05
Боль в грудной клетке	12	34,3	14	41,2	>0,05
Астения	20	57,1	29	85,3	>0,05
Головокружение	4	11,4	6	17,6	>0,05
Миалгии, артралгии	4	11,4	8	23,5	<0,05
Нарушение сна	2	5,7	7	20,6	<0,05

Как представлено в Таблице 3.4, после проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на миалгии, артралгии (11,4%) и нарушение сна (5,7%) в сравнении с обследованными группы контроля (23,5% и 20,6 %, соответственно).

3.3. Динамика показателей клинического статуса у пациентов с раком почки

Наиболее часто больных с раком почки беспокоили жалобы на слабость, одышку, боли в костях и пояснице.

Характеристика жалоб, связанных с основным заболеванием до начала терапии у пациентов с раком почки, представлена в Таблице 3.5. Достоверности различий по частоте жалоб в группах сравнения установлено не было.

Таблица 3.5 – Основные жалобы обследованных с раком почки (n=58) до начала лечения

Жалобы	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=28)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	14	46,7	14	50,0	>0,05
Боли в костях	12	40,0	10	35,7	>0,05
Одышка	11	36,7	13	46,4	>0,05
Боли в спине и пояснице	12	40,0	9	32,1	>0,05
Депрессия	8	26,7	8	28,6	>0,05
Потеря массы тела	5	16,7	9	32,1	>0,05
Повышение температуры тела	4	13,3	3	10,7	>0,05

Согласно данным Таблицы 3.5, основными жалобами у всех пациентов с раком почки были: слабость у 14 пациентов (46,7%) в основной группе и у 14 (50,0%) в группе контроля, боли в костях у 12 (40,0%) в основной группе и у 10 (35,7%) в группе контроля, боли в спине и пояснице у 12 пациентов (40,0%) и 9 человек (32,1%) соответственно.

Потеря массы тела отмечалась у 5 пациентов (16,7%) в основной группе и у 9 (32,1%) в группе контроля.

Частота повышения температуры тела у этой группы пациентов составляла 13,3% и 10,7 % в основной группе и в контрольной, соответственно.

Оценивая жалобы и клинические симптомы заболевания, обращало на себя внимание снижение симптомов основного заболевания в обеих группах за счет реализации эффекта противоопухолевой иммунотерапии.

В процессе оценки динамики жалоб и клинических симптомов у пациентов с раком почки, которым была проведена иммунотерапия и комплексные методы реабилитации, было установлено, что пациенты из основной группы демонстрировали более значительные улучшения по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.5 и Рисунок 3.6).

У пациентов основной группы (n=35) с раком почки после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности

различий относительно боли в спине и пояснице (40,0% и 16,7%, $p < 0,05$), одышки (36,7% и 13,3%, $p < 0,05$) и депрессии (6,7% и 26,7%, $p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы ($n=20$) с раком почки после проведенной стандартной терапии документировано минимальное снижение частоты некоторых жалоб, а также нарастание показателей боли в спине и пояснице, одышки и депрессии.



Рисунок 3.5 – Динамика частоты жалоб у обследованных основной группы ($n=30$) с раком почки после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)



Рисунок 3.6 – Динамика частоты жалоб у обследованных контрольной группы (n=28) с раком почки после проведенной стандартной терапии. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

В Таблице 3.6 представлены результаты сравнительного анализа частоты жалоб у обследованных с раком почки после лечения.

Таблица 3.6 – Основные жалобы обследованных с раком почки (n=58) после лечения

Жалобы	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=28)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	8	26,7	13	46,4	>0,05
Боли в костях	7	23,3	11	39,3	>0,05
Одышка	4	13,3	11	39,3	<0,05
Боли в спине и пояснице	5	16,7	10	35,7	>0,05
Депрессия	2	6,7	10	35,7	<0,05
Потеря массы тела	4	13,3	7	25,0	>0,05
Повышение температуры тела	3	10,0	2	7,1	>0,05

Как представлено в Таблице 3.6, после проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на одышку (13,3%) и депрессии (6,7%), в сравнении с обследованными группы контроля (36,7% и 36,7%, соответственно).

3.4. Влияние комплексного лечения на клиническую симптоматику у пациентов с раком желудка

В настоящее исследование были включены 32 пациента с распространенным или метастатическим раком желудка. Согласно дизайну исследования, 18 человек в основной группе на фоне иммунотерапии получали сопроводительный комплекс реабилитационных программ, 14 пациентов группы контроля получали стандартное иммунотерапевтическое лечение без программ реабилитации.

Анализируя жалобы и клиническую симптоматику у пациентов с распространенным раком желудка, связанных с основным заболеванием, до начала терапии были получены результаты, представленные в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Основные жалобы обследованных с раком желудка ($n=32$) до начала лечения

Жалобы	Основная группа ($n=18$)		Контрольная группа ($n=14$)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	9	50,0	7	50,0	$>0,05$
Тошнота	7	38,9	6	42,9	$>0,05$
Рвота	12	66,7	10	71,4	$>0,05$
Боль	11	61,1	12	85,7	$>0,05$
Отсутствие аппетита	9	50,0	6	42,9	$>0,05$
Нарушение сна	10	55,6	9	64,3	$>0,05$
Депрессия	11	61,1	9	64,3	$>0,05$
Изжога	5	27,8	6	42,9	$>0,05$
Астения	6	33,3	7	50,0	$>0,05$
Чувство тяжести после еды	5	27,8	6	42,9	$>0,05$

По данным, отраженным в Таблице 3.7, у всех пациентов, страдающих распространенным раком желудка, основными жалобами были следующие: у 11 (61,1%) пациентов в основной группе и у 12 (85,7%) пациентов в контрольной группе – боль; у 11 (61,1%) пациентов в основной группе и у 9 (64,3%) пациентов в контрольной группе – депрессия; у 12 (66,7%) пациентов в основной группе и у 10 (71,4%) пациентов в контрольной группе – рвота, слабость – у 9 пациентов (50,0%) в основной группе и у 7 (50,0%) в группе контроля, тошнота – у 7 пациентов (38,9%) и 6 человек (42,9%), отсутствие аппетита – у 9 пациентов (50,0%) и 6 человек (42,9%) соответственно.

Обращала внимание высокая частота депрессии у пациентов с раком желудка, как в основной группе (n=11, 61,1 %), так и в контрольной (n=9, 64,3%), а также нарушения сна (55,6% и 64,3%).

Оценивая жалобы и клинические симптомы заболевания обращало на себя внимание снижение симптомов основного заболевания в обеих группах за счет реализации эффекта противоопухолевой иммунотерапии.

При оценке динамики жалоб и клинических симптомов у пациентов с раком желудка после проведенной иммунотерапии было выявлено, что у больных основной группы результаты были более выраженными, в сравнении с контролем (Рисунок 3.7 и Рисунок 3.8).

В основной группе участников с раком желудка (n=18) после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно чувства тяжести после еды (27,8% и 11,0%, $p<0,05$), изжоги (27,8% и 11,1%, $p<0,05$), депрессии (61,1% и 16,7%, $p<0,05$), болевого синдрома (61,1% и 27,8%, $p<0,05$), тошноты (38,9% и 16,7%, $p<0,05$), рвоты (66,7% и 22,2%, $p<0,05$) и слабости (50,0% и 22,2%, $p<0,05$).

В группе пациентов, получавших стандартную терапию рака желудка (n=14), отмечалось усиление негативных симптомов, таких как чувство тяжести после еды, астения, изжога, ухудшение аппетита, а также учащенная рвота и тошнота, указывающие на общее ухудшение состояния пациентов.

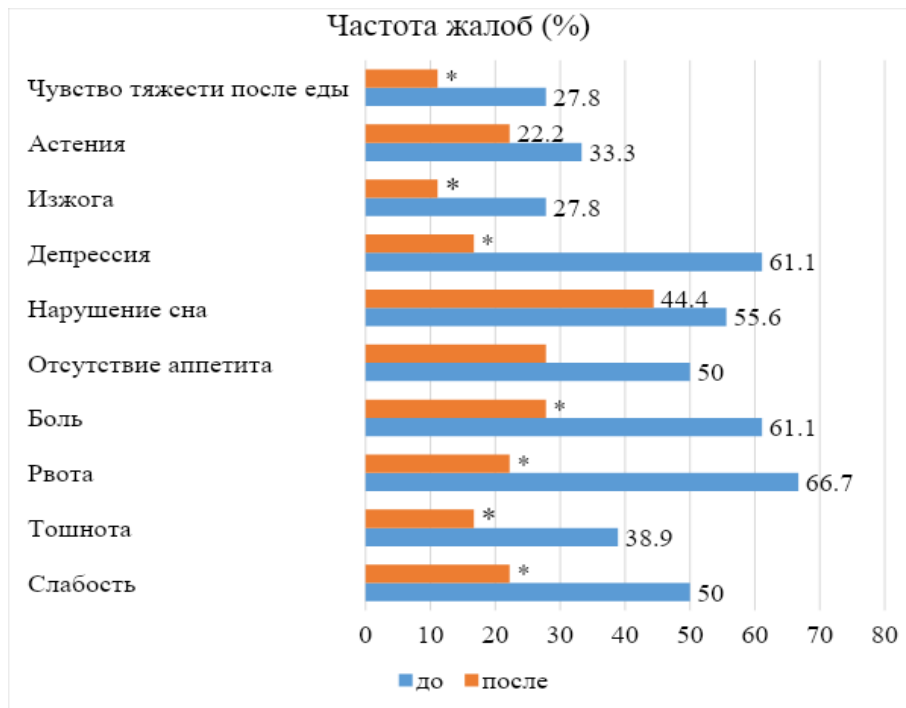


Рисунок 3.7 – Динамика частоты жалоб у обследованных основной группы (n=18) с раком желудка после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

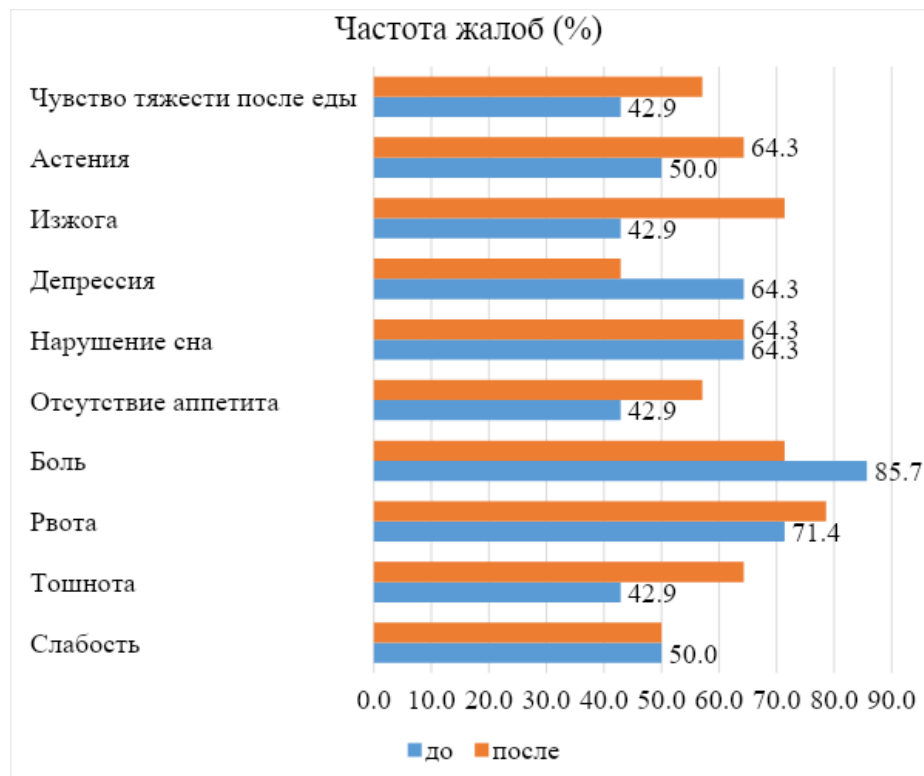


Рисунок 3.8 – Динамика частоты жалоб у обследованных основной группы (n=18) с раком желудка после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

В Таблице 3.8 представлены результаты сравнительного анализа частоты жалоб у обследованных с раком желудка после лечения.

Таблица 3.8 – Основные жалобы обследованных с раком желудка (n=32) после лечения

Жалобы	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	4	22,2	7	50,0	<0,05
Тошнота	3	16,7	9	64,3	<0,05
Рвота	4	22,2	11	78,6	<0,05
Боль	5	27,8	10	71,4	<0,05
Отсутствие аппетита	5	27,8	8	57,1	<0,05
Нарушение сна	8	44,4	9	64,3	>0,05
Депрессия	3	16,7	6	42,9	<0,05
Изжога	2	11,1	10	71,4	<0,05
Астения	4	22,2	9	64,3	<0,05
Чувство тяжести после еды	2	11,1	8	57,1	<0,05

Еще одно наблюдение, представленное в Таблице 3.8, указывает на статистически значимое снижение жалоб на различные симптомы, такие как слабость, тошнота, рвота, боль, утрата аппетита, депрессия, изжога, астения и ощущение тяжести после еды, у пациентов из основной группы по сравнению с контрольной группой после проведенной терапии.

Магнитотерапия как один из методов комплексной реабилитационной программы была проведена 18 пациентам из основной группы с раком желудка. Всем пациентам было выполнено от 4 до 6 процедур с интервалом 1–1,5 месяца. Пациентам в контрольной группе проводилось стандартное противоопухолевое лечение без программ реабилитации. Все больные переносили процедуры хорошо, нежелательных реакций не было зарегистрировано. Под влиянием магнитотерапии наблюдался значительный расслабляющий, седативный эффект, больные отмечали прилив сил и энергии, налаживался ночной сон, улучшилось качество жизни.

Больные основной группы с жалобами на астению, утомляемость на фоне применения магнитотерапии отмечали значимое снижение жалоб, клиническое

улучшение общего состояния. У пациентов контрольной группы слабость на протяжении не уменьшалась, астено-невротические явления сохранялись, раздражительность, депрессии не менялись, что способствовало угнетению психического статуса.

Таким образом, методика магнитотерапии показала свою эффективность и может стать частью как одного из компонента комплексной реабилитации у больных раком желудка. Наблюдения за пациентами с симптомами астении подтвердили необходимость ведения активного образа жизни, внедрения программ лечебной физкультуры. Физические упражнения использовались в основной группе на протяжении всего курса иммунотерапии. Лечебно-гимнастические упражнения выполнялись пациентами на каждом курсе лечения, и прописывалась индивидуальная программа для домашних занятий, лечебная ходьба, прогулки. Выполнялась дыхательная гимнастика, которая восстанавливала диафрагмальное, полное дыхание. При проведении лечебной физкультуры методист следил за нагрузкой для каждого пациента, при необходимости снижая ее за счет включения дыхательных упражнений. Пациенты отмечали снижение слабости, апатии, депрессии, укрепление мышц, социализацию, повышение разных видов активностей и как следствие улучшение качества жизни.

3.5. Анализ эффективности влияния медицинской реабилитации на показатели клинического статуса у пациентов с опухолями головы и шеи

Основными жалобами пациентов с распространенными опухолями головы и шеи в настоящем исследовании были нарушения глотания и голоса, болевой синдром, похудание, ограничение приема пищи, нарушение аппетита и изменение вкусовых ощущений, депрессия, интоксикация, тошнота, рвота. Опухолевая интоксикация, распространенность опухолевого процесса приводят к нарушению различных видов обмена веществ и нарастающей нутритивной недостаточности.

Наряду с общим метаболическим влиянием опухоли на организм, у пациентов часто развиваются хронический болевой синдром, явления дисфагии,

нарушения глотания, тризм и изменения вкусовых ощущений, которые препятствуют адекватному поступлению нутриентов. Хирургические операции, проводимые для лечения злокачественных опухолей головы и шеи, часто сопровождаются значительным объемом вмешательства, ограничением нормального приема пищи в течение нескольких дней или недель после операции. Анатомические изменения, вызванные такими радикальными вмешательствами, могут привести к устойчивым нарушениям пищеварения и усугублению недостатка необходимых питательных веществ.

Анализ жалоб, связанных с распространенными опухолями головы и шеи до начала терапии, представлен в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Основные жалобы обследованных с опухолями головы и шеи (n=27) до начала лечения

Жалобы	Основная группа (n=14)		Контрольная группа (n=13)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	10	55,6	9	69,2	>0,05
Потеря массы тела	14	100	13	100	>0,05
Нарушение глотания и голоса	11	78,6	9	69,2	>0,05
Болевой синдром	12	85,7	8	61,5	>0,05
Головокружение	4	28,6	6	46,2	>0,05
Головная боль	2	14,3	4	30,8	>0,05
Миалгии	1	7,4	3	23,1	>0,05
Дисфагия	2	14,3	4	30,8	>0,05
Нарушение сна	2	14,3	1	7,7	>0,05
Депрессия	5	35,7	7	53,8	>0,05
Ксеростомия	2	14,3	1	7,7	>0,05
Астения	11	78,6	9	69,2	>0,05
Снижение аппетита	10	55,6	8	61,5	>0,05
Халитоз	3	21,4	4	30,8	>0,05

Основными жалобами у пациентов с распространенными опухолями головы и шеи были: потеря массы тела у всех пациентов основной группы и группы контроля, нарушения глотания и голоса у 11 (78,6%) и 9 (69,2%) соответственно, болевой синдром отмечался у 85,7% обследованных в основной группе и 61,5% в контрольной группе, астения – в 78,6% и 69,2% случаев, соответственно.

Специфическими жалобами у этой группы пациентов были ксеростомия – постоянная сухость во рту и халитоз – неприятный запах изо рта (21,4% в основной группе и 30,8% – в контрольной).

Оценивая жалобы и клинические симптомы заболевания, обращало на себя внимание снижение симптомов основного заболевания в обеих группах за счет реализации эффекта противоопухолевой иммунотерапии.

При изучении динамики жалоб и клинических симптомов у пациентов с опухолями головы и шеи после применения иммунотерапии в сочетании с комплексными методами реабилитации, наблюдалось более заметное улучшение состояния у пациентов в основной группе по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.9 и Рисунок 3.10).



Рисунок 3.9 – Динамика частоты жалоб у обследованных основной группы (n=14) с опухолями головы и шеи после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)



Рисунок 3.10 – Динамика частоты жалоб у обследованных основной группы (n=18) с опухолями головы и шеи после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации. * – разница достоверна относительно исходного значения ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

У пациентов основной группы (n=14) с опухолями головы и шеи после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации зарегистрировано достоверное снижение частоты всех жалоб относительно халитоза (21,4% и 7,1%, $p < 0,05$), снижение аппетита (55,6% и 21,4%, $p < 0,05$), астении (78,6% и 21,4%, $p < 0,05$), нарушении сна (14,3% и 7,1%, $p < 0,05$), дисфагии (14,3% и 7,1%, $p < 0,05$), болевой синдром (85,7% и 28,6%, $p < 0,05$) и потеря массы тела (100,0% и 42,9%, $p < 0,05$).

У пациентов контрольной группы (n=13) с опухолями головы и шеи после проведенной стандартной терапии документировано минимальное снижение частоты некоторых жалоб, а также нарастание показателей халитоза, депрессии, нарушения сна, миалгии, головной боли, болевого синдрома.

В Таблице 3.10 представлены результаты сравнительного анализа частоты жалоб у обследованных с опухолями головы и шеи после лечения.

Таблица 3.10 – Основные жалобы обследованных с опухолями головы и шеи (n=27) после лечения

Жалобы	Основная группа (n=14)		Контрольная группа (n=13)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	5	35,7	8	61,5	>0,05
Потеря массы тела	6	42,9	12	92,3	<0,05
Нарушение глотания и голоса	7	50,0	8	61,5	>0,05
Болевой синдром	4	28,6	9	69,2	<0,05
Головокружение	4	28,6	6	46,2	>0,05
Головная боль	2	14,3	5	38,5	<0,05
Миалгии	1	7,1	4	30,8	<0,05
Дисфагия	1	7,1	3	23,1	<0,05
Нарушение сна	1	7,1	3	23,1	<0,05
Депрессия	4	28,6	9	69,2	<0,05
Серостомия	1	7,1	1	7,7	>0,05
Астения	3	21,4	7	53,8	<0,05
Снижение аппетита	3	21,4	6	46,2	<0,05
Халитоз	1	7,1	5	38,5	<0,05

Как представлено в Таблице 3.10, после проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на слабость, потерю массы тела, боль, миалгии, дисфагию, нарушения сна, депрессию, астению, снижение аппетита и халитоз, в сравнении с обследованными группы контроля.

Итак, у пациентов основной группы (n=48) с меланомой после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно болевого синдрома (27,1% и 10,4%, $p < 0,05$). У обследованных контрольной группы (n=42) с меланомой после проведенной

стандартной терапии также документировано достоверное снижение частоты болевого синдрома с 26,2% до 7,1% ($p < 0,05$), однако эти больные имели нарастание показателя следующих жалоб: снижение аппетита (с 50,0% до 52,4%), астении (с 76,2% до 80,9%), головной боли с 11,9% до 14,3%, головокружения с 9,5% до 19,0%, слабости с 57,1% до 61,9%. После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на головокружение (6,3%), головную боль (6,3%) и астению (56,3%), в сравнении с обследованными группы контроля (19,0%, 14,3%, и 80,9%, соответственно).

У пациентов основной группы ($n=35$) с раком легкого после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно слабости (85,7% и 57,1%, $p < 0,05$) и нарушения сна (14,3% и 5,7%, $p < 0,05$). После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на миалгии, артралгии (11,4%) и нарушение сна (5,7%), в сравнении с обследованными группы контроля (23,5% и 20,6 %, соответственно).

У пациентов основной группы ($n=35$) с раком почки после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно боли в спине и пояснице (40,0% и 16,7%, $p < 0,05$), одышки (36,7% и 13,3%, $p < 0,05$) и депрессии (6,7% и 26,7%, $p < 0,05$). После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на одышку (13,3%) и депрессии (6,7%), в сравнении с обследованными группы контроля (36,7% и 36,7%, соответственно).

У пациентов основной группы ($n=18$) с раком желудка после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно чувства тяжести после еды (27,8% и 11,0%, $p < 0,05$), изжоги (27,8% и 11,1%, $p < 0,05$), депрессии (61,1% и 16,7%, $p < 0,05$), болевого синдрома (61,1% и 27,8%, $p < 0,05$), тошноты (38,9% и 16,7%, $p < 0,05$), рвоты (66,7% и 22,2%,

$p < 0,05$) и слабости (50,0% и 22,2%, $p < 0,05$). После проведения терапии у пациентов контрольной группы ($n=14$) с диагнозом рака желудка отмечалось лишь незначительное снижение частоты некоторых жалоб, в то время как показатели чувства тяжести после еды, астении, изжоги, аппетита, рвоты и тошноты продолжали увеличиваться. После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на слабость, тошноту, рвоту, боль, отсутствие аппетита, депрессию, изжогу, астению и чувство тяжести после еды, в сравнении с обследованными группы контроля.

У пациентов основной группы ($n=14$) с опухолями головы и шеи после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации документировано снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно халитоза (21,4% и 7,1%, $p < 0,05$), снижение аппетита (55,6% и 21,4%, $p < 0,05$), астении (78,6% и 21,4%, $p < 0,05$), нарушении сна (14,3% и 7,1%, $p < 0,05$), дисфагии (14,3% и 7,1%, $p < 0,05$), болевой синдром (85,7% и 28,6%, $p < 0,05$) и потеря массы тела (100,0% и 42,9%, $p < 0,05$). У пациентов контрольной группы ($n=13$) с опухолями головы и шеи после проведенной стандартной терапии документировано минимальное снижение частоты некоторых жалоб, а также нарастание показателей халитоза, депрессии, нарушения сна, миалгии, головной боли, болевого синдрома. После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на слабость, потерю массы тела, боль, миалгии, дисфагию, нарушения сна, депрессию, астению, снижение аппетита и халитоз, в сравнении с обследованными группы контроля.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ВЛИЯНИЕ ЕГО КОРРЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПРОЦЕССА

4.1. Результаты оценки нутритивного статуса и влияние его коррекции на течение заболевания у пациентов с меланомой

У пациентов с меланомой в связи с распространенностью опухолевого процесса, тошноты, слабости, предшествующей противиоопухолевогой терапии и совокупности симптомов наблюдалось снижение объема потребляемой с пищей энергии. Комплексная оценка нутритивного статуса проводилась всем пациентам на первом визите и в дальнейшем при каждой последующей явке в период проведения иммунотерапии.

Динамика массы тела и индекса массы тела при добавлении к иммунотерапии белково-насыщенного высокоэнергетического питания различались в группах (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Масса тела ($M \pm SD$, кг) обследованных с меланомой ($n=90$)

Периоды наблюдения	Основная группа ($n=48$)	Контрольная группа ($n=42$)
Исходно	$75,2 \pm 14,8$	$74,9 \pm 13,2$
Через 3 мес.	$80,2 \pm 14,8^*$	$76,3 \pm 13,7^{**}$

Примечание: * – разница достоверна ($p=0,002$) относительно исходного значения и рассчитана при помощи точного критерия Фишера; ** – разница достоверна ($p=0,018$) относительно показателя основной группы и рассчитана при помощи точного критерия Фишера

Согласно данным Таблицы 4.1, у пациентов с меланомой основной группы ($n=48$), которым была назначена нутритивная поддержка на фоне иммунотерапии, на момент контрольного обследования через 3 месяца средняя масса тела составляла $80,2 \pm 14,8$ кг и была достоверно ($p=0,002$) больше исходного показателя – $75,2 \pm 14,8$ кг. На фоне проведенной нутритивной поддержки у пациентов этой группы был зарегистрирован прирост массы тела.

В контрольной группе пациентов с меланомой (n=42), которым проводилась иммунотерапия без программ комплексной реабилитации, средняя масса тела на момент контрольного обследования через 3 месяца составляла $76,3 \pm 14,8$ кг, что было несколько выше исходного значения, однако без достижения достоверности различий ($p=0,5$). Можно предположить, что за счет реализации противоопухолевого эффекта иммунотерапии у пациентов меланомой не наблюдалась потеря массы тела, но и не было зафиксировано ее прироста.

Следует отметить, что, сравнивая исходную среднюю массу тела у пациентов с меланомой на момент начала лечения в обеих группах достоверных различий не было ($p=0,33$). После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($80,2 \pm 14,8$ кг и $76,3 \pm 13,7$ кг, $p=0,018$).

В Таблице 4.2 представлены результаты сравнительного анализа динамики индекса массы тела в группах сравнения.

Таблица 4.2 – Индекс массы тела ($M \pm SD$, кг/м²) обследованных с меланомой (n=90)

Периоды наблюдения	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)
Исходно	$24,4 \pm 4,8$	$25,4 \pm 4,7$
Через 3 мес.	$25,3 \pm 4,6$	$25,2 \pm 4,1$

Отмечалась тенденция к росту индекса массы тела в основной группе, в контрольной группе ИМТ остался без изменений.

Проведение комплекса реабилитационных мероприятий с включением нутритивной поддержки способствовало стабилизации массы тела и ИМТ, улучшению переносимости проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

На Рисунке 4.1 отображено распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди обследованных с меланомой до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса.

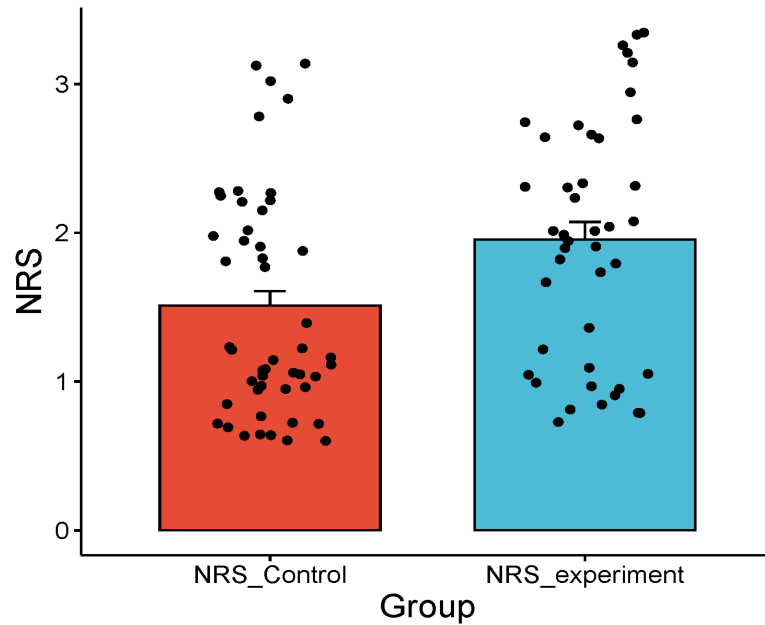


Рисунок 4.1 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) после лечения среди обследованных с меланомой до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

На Рисунке 4.2 представлено распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди обследованных с меланомой после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса.

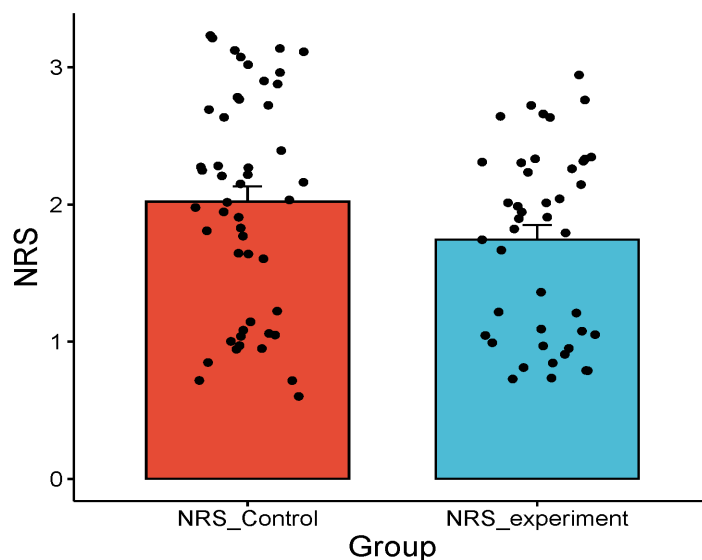


Рисунок 4.2 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) после лечения среди обследованных с меланомой после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

При сравнении распределения нутритивного риска по NRS-2002 после лечения, в группе, которая получила реабилитационный комплекс, зафиксированы достоверно более выраженные показатели ($p = 0,038$).

Выполнен расчет прогностического индекса питания (PNI) до начала лечения на основании подсчета лейкоцитов и уровня альбумина. Основой для расчетов служит количество сывороточного альбумина и лимфоцитов крови. Низкими считаются значения $PNI < 51$.

При анализе контрольной и экспериментальной групп пациентов с меланомой не было достоверных различий относительно распределения PNI (Рисунок 4.3).

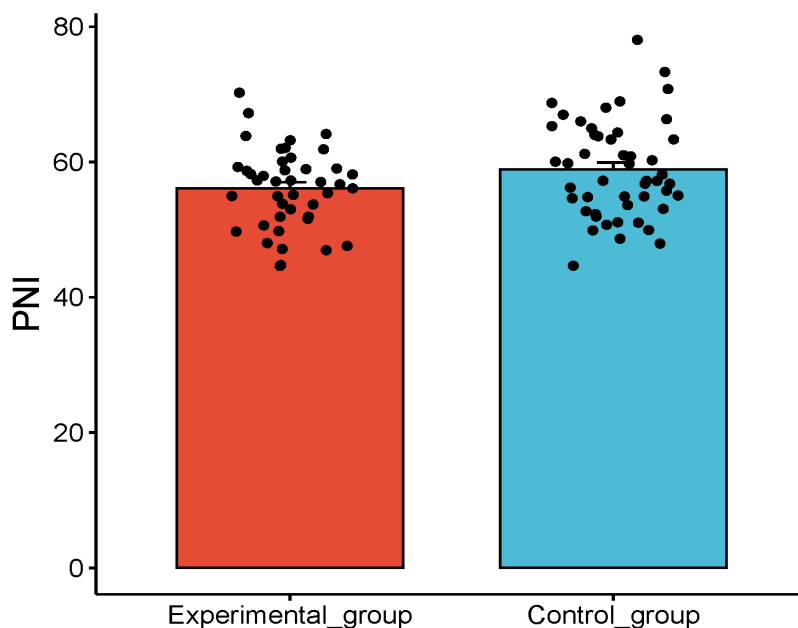


Рисунок 4.3 – Распределение PNI в контрольной и основной группах пациентов с меланомой

В обеих группах наиболее низкие значения PNI соответствовали тяжелой нутритивной недостаточности, измеренной по NRS-2002 (Рисунок 4.4, Рисунок 4.5).

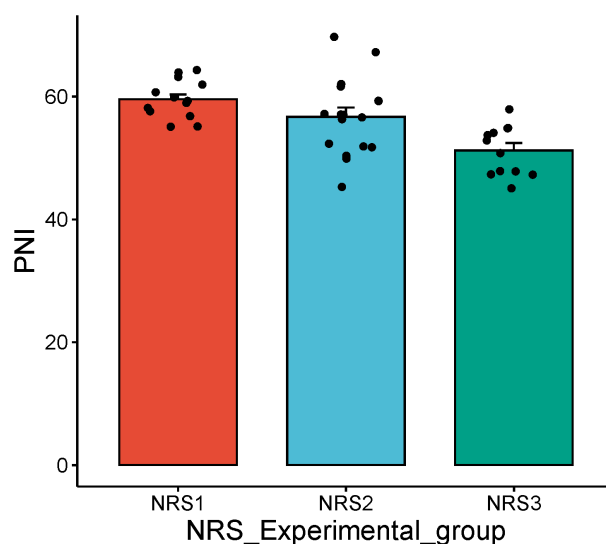


Рисунок 4.4 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса у пациентов основной группы с меланомой

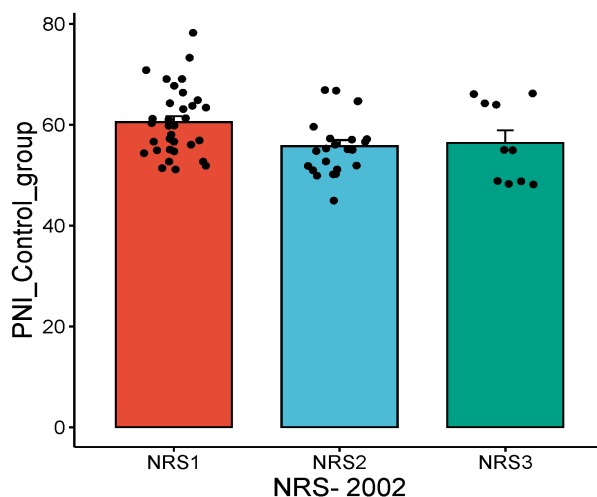


Рисунок 4.5 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса у пациентов контрольной группы с меланомой.

Значения NRS и PNI не зависели от стадии на момент установления диагноза и времени течения заболевания до включения в исследование ($p=0,12$ и $p=0,298$).

При анализе объективных ответов на проводимое лечение в обеих группах во взаимосвязи с PNI, в контрольной группе худший PNI в основном был ассоциирован с прогрессированием заболевания ($p=0,026$), а в основной группе мы отмечаем лучшие общие результаты лечения у пациентов с исходным низким PNI, что связано с проводимой нутритивной поддержкой и реабилитацией на протяжении исследования.

4.1.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с меланомой

Для оценки состояния больных и определения нутритивного дефицита оценивались лабораторные показатели: общее количество лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, общего белка, альбумина и С-реактивного белка.

В Таблице 4.3 представлены результаты изучения динамики лабораторных показателей крови в группах сравнения.

Таблица 4.3 – Динамика показателей лабораторного исследования крови у обследованных с меланомой (n=90)

Показатели (ед. изм.)	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)
<i>Гемоглобин (г/л):</i>		
до	120,6 ± 15,8	116,5 ± 24,1
после	123,2 ± 13,8	114,0 ± 22,9 **
<i>Лейкоциты (x10⁹/л):</i>		
до	5,0 ± 1,1	4,9 ± 1,3
после	5,2 ± 1,1	4,2 ± 1,3***
<i>Нейтрофилы (x10⁹/л):</i>		
до	3,4 ± 0,9	3,7 ± 0,9
после	3,3 ± 0,9	3,4 ± 0,8
<i>Лимфоциты (x10⁹/л):</i>		
до	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,5
после	1,3 ± 0,4	1,0 ± 0,4 **
<i>Тромбоциты (x10⁹/л):</i>		
до	227,8 ± 61,2	229,1 ± 64,7
после	242,3 ± 60,2	241,9 ± 48,7
<i>Общий белок (г/л):</i>		
до	64,2 ± 10,9	66,1 ± 10,5
после	69,3 ± 10,3	63,6 ± 7,7**
<i>Альбумин (г/л):</i>		
до	43,7 ± 7,8	39,8 ± 9,6
после	40,6 ± 7,6	36,8 ± 8,6

Примечание: * – разница достоверна (p=0,002) относительно исходного значения и рассчитана при помощи точного критерия Фишера; ** – разница достоверна (p=0,018) относительно показателя основной группы после лечения и рассчитана при помощи точного критерия Фишера

Таким образом, среднее значение концентрации гемоглобина у пациентов в экспериментальной группе, прошедших иммунотерапию с применением комплексной реабилитации, значительно превышало показатели контрольной группы ($p = 0,037$).

Наблюдаемое воздействие нутритивной поддержки на уровень лейкоцитов у пациентов в основной группе не было подтверждено. Однако, после проведения иммунотерапии, среднее значение концентрации лейкоцитов у пациентов в основной группе оказалось значительно выше по сравнению с контрольной группой, и различия между ними являются статистически значимыми ($5,2 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ и $4,2 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$).

Оценивая показатели абсолютного уровня нейтрофилов, достоверных различий не было, некоторое увеличение было в основной группе, в контрольной группе отмечалась отрицательная динамика.

Перед инициацией проведения иммунотерапии у больных меланомой уровень белка в основной группе пациентов, которым проводилась нутритивная поддержка, был $64,2 \pm 10,9$ г/л, а после противоопухолевого лечения в сочетании с нутритивной поддержкой $69,3 \pm 10,3$ г/л ($p = 0,1$). В группе контроля без дополнительной нутритивной поддержки до лечения средний уровень общего белка был $66,1 \pm 10,5$ г/л, после иммунотерапии – $63,6 \pm 7,7$ г/л, разница – $2,5 \pm 13,1$ ($p = 0,29$). Проводя сравнение уровня общего белка до противоопухолевой иммунотерапии, показатели были сопоставимы в обеих группах ($p = 0,47$). После проведенной иммунотерапии средняя концентрации общего белка у пациентов основной группы была достоверно выше показателя контроля ($69,3 \pm 10,3$ г/л и $163,6 \pm 7,7$ г/л, $p = 0,003$).

4.2. Комплексная оценка нутритивного статуса и его коррекции у больных раком легкого

Большинство пациентов с раком легкого получали противиоопухолевую химиотерапию с включением препаратов платины в анамнезе, в связи с чем сохранялась гастроинтестинальная токсичность, наблюдалась тошнота, слабость, отсутствие аппетита и как следствие наблюдалось снижение объема потребляемой с пищей энергии и развитие нутритивной недостаточности. Комплексная оценка нутритивного статуса проводилась всем пациентам на первом визите и в дальнейшем, при каждой последующей явке в период проведения иммунотерапии.

Оценивая динамику массы тела и индекса массы тела, были получены следующие результаты, которые представлены в Таблице 4.4 и Таблице 4.5.

Таблица 4.4 – Масса тела ($M \pm SD$, кг) обследованных с раком легкого ($n=69$)

Периоды наблюдения	Основная группа ($n=35$)	Контрольная группа ($n=34$)
Исходно	$82,3 \pm 12,8$	$81,8 \pm 14,8$
Через 3 мес.	$83,5 \pm 13,8^*$	$80,3 \pm 14,8^{**}$

Примечание: * – разница достоверна ($p=0,005$) относительно исходного значения и рассчитана при помощи точного критерия Фишера; ** – разница достоверна ($p=0,002$) относительно показателя основной группы и рассчитана при помощи точного критерия Фишера

Согласно данным Таблицы 4.4, в основной группе пациентов с раком легких ($n=35$), которым была назначена нутритивная поддержка на фоне иммунотерапии, средняя масса тела составила $82,3 \pm 12,8$ кг. На момент контрольного обследования через 3 месяца она составляла $83,5 \pm 13,8$ кг, различия были статистически достоверными ($p=0,005$).

В контрольной группе пациентов с раком легких ($n=34$), которым проводилась иммунотерапия без программ реабилитации, средняя масса тела составила $81,8 \pm 14,8$ кг. Спустя 3 месяца она составляла $80,3 \pm 14,8$ кг. Таким образом, наблюдалось снижение массы тела на $0,5 \pm 3,2$ кг ($p=0,5$).

Оценивая исходную массу тела у пациентов с раком легкого в группах на момент начала иммунотерапии показатели достоверно не отличались ($82,3 \pm 12,8$ кг – основная группа и $81,8 \pm 14,8$ – контрольная группа, $p=0,35$). После проведенного лечения показатель средней массы тела пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($83,5 \pm 13,8$ кг и $83,5 \pm 13,8$ кг, $p=0,02$).

Таблица 4.5 – Индекс массы тела ($M \pm SD$, кг/м²) обследованных с раком легкого (n=69)

Периоды наблюдения	Основная группа (n=35)	Контрольная группа (n=34)
Исходно	$24,4 \pm 4,8$	$25,4 \pm 4,7$
Через 3 мес.	$25,3 \pm 4,8$	$25,2 \pm 4,1$

До начала иммунотерапии в комбинации с нутритивной поддержкой ИМТ основной группы был $24,4 \pm 4,8$ кг/м², после лечения — $25,3 \pm 4,8$ кг/м². Отмечалась тенденция к приросту $0,8 \pm 1,3$ кг/м², но различия статистически недостоверны ($p = 0,5$). В группе контроля без нутритивной поддержки средний уровень ИМТ оставался стабильный, до лечения составлял $25,4 \pm 4,7$ кг/м², после иммунотерапии — $25,2 \pm 4,1$ кг/м².

Индекс массы тела в основной группе незначительно вырос, в то время как в контрольной группе остался без изменений.

Проведение комплекса реабилитационных мероприятий с включением нутритивной поддержки способствовало стабилизации массы тела и ИМТ, улучшению переносимости проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

Результаты комплексной оценки нутритивного риска и влияние его коррекции на течение заболевания у пациентов с НМЛР свидетельствуют об отсутствии статистического различия между показателями основной и контрольной групп относительно распределения нутритивного риска, оцененного по NRS-2002 ($p=0,087$). Однако отмечался тренд ухудшения NRS статуса в контрольной группе.

На Рисунке 4.6 отображено распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди обследованных с раком легкого до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса.

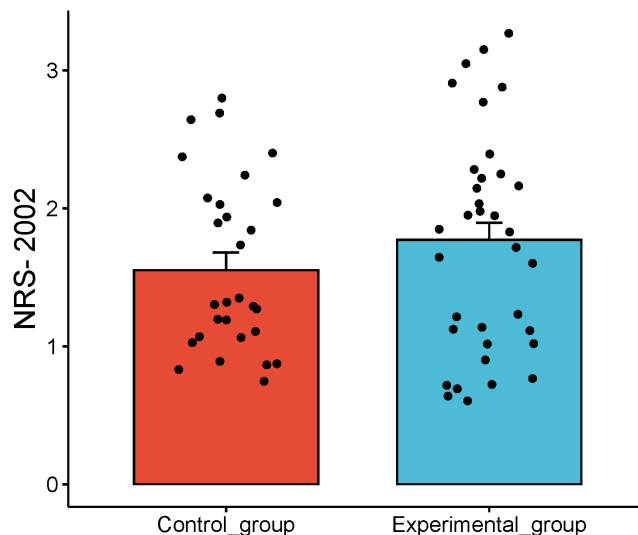


Рисунок 4.6 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди обследованных с раком легкого до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

На Рисунке 4.7 отображено распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди обследованных с раком легкого после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса.

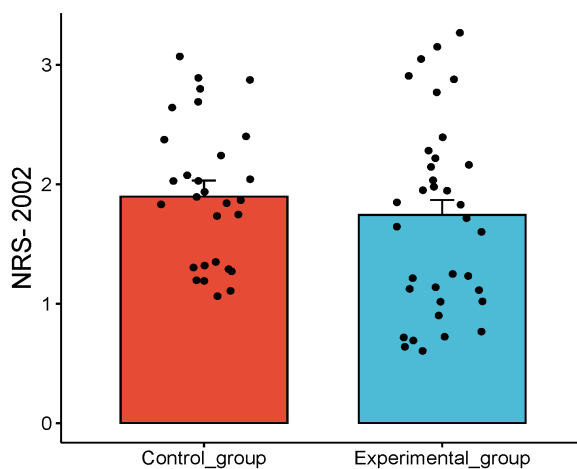


Рисунок 4.7 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди обследованных с раком легкого после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

При анализе взаимосвязи объективного ответа на лечение и нутритивного риска NRS не было выявлено достоверной взаимосвязи, только в обеих группах отмечался тренд лучшего ответа у пациентов с NRS1.

На Рисунке 4.8 представлено распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов основной группы с раком легкого на момент начала лечения.

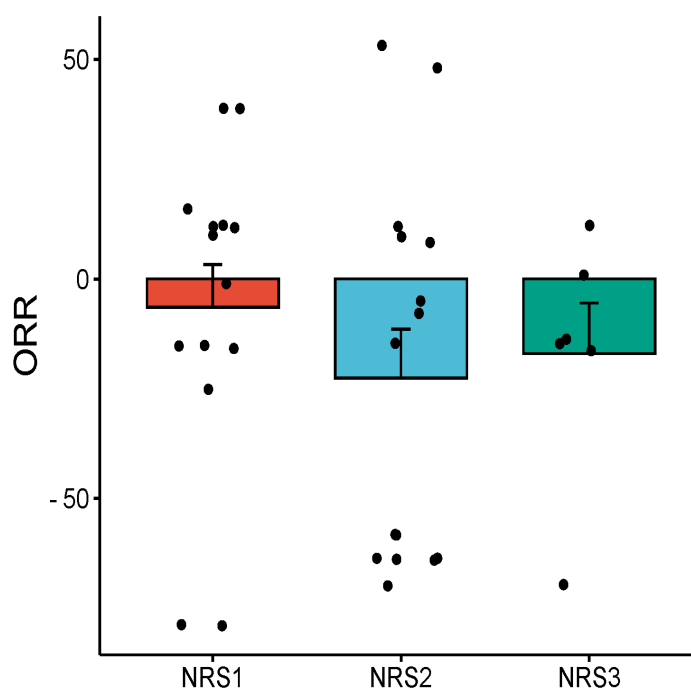


Рисунок 4.8 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов основной группы с раком легкого на момент начала лечения

На Рисунке 4.9 представлено распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов контрольной группы с раком легкого на момент начала лечения.

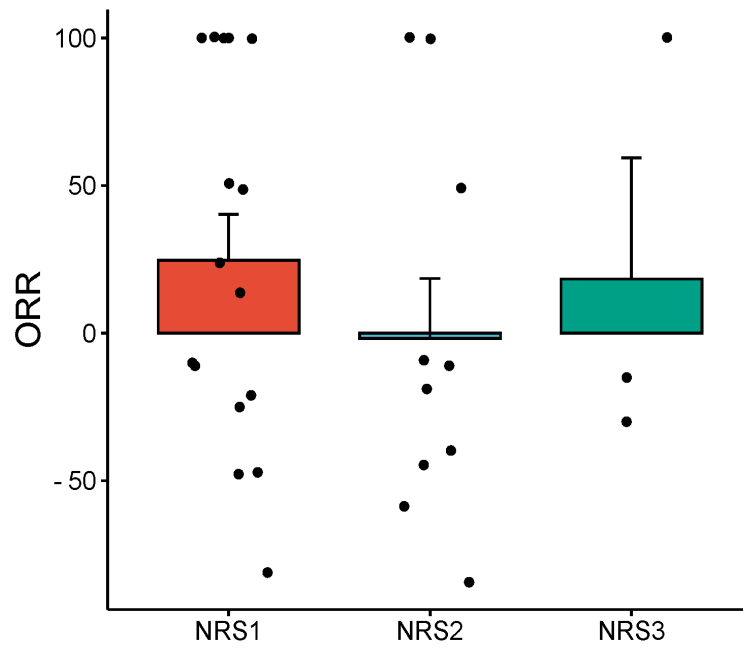


Рисунок 4.9 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов контрольной группы с раком легкого на момент начала лечения

На Рисунке 4.10 отображено статистическое различие по частоте объективного ответа между двумя группами сравнения.

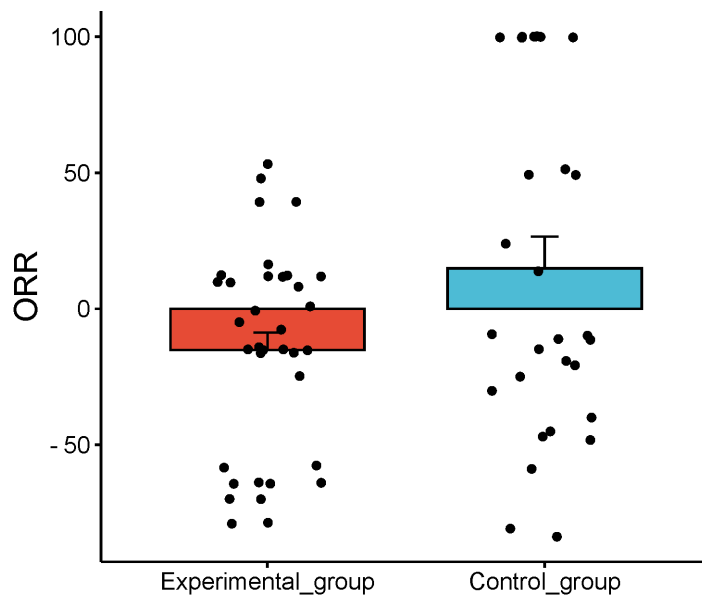


Рисунок 4.10 – Статистическое различие по частоте объективного ответа между двумя группами сравнения

4.2.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с раком легкого

Среди контрольной и основной групп не было различий по распределению PNI. Все пациенты перешли порог PNI=51. Отмечался тренд соответствия более низких абсолютных значений PNI тяжелой степени нутритивной недостаточности.

На Рисунке 4.11 отображено распределение PNI в группах пациентов с НМРЛ, оцененные до лечения.

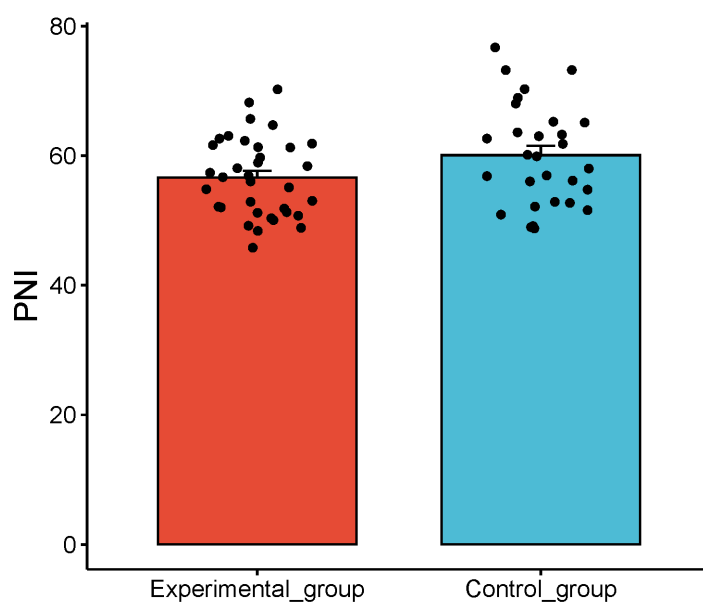


Рисунок 4.11 – Распределение PNI в группах пациентов с НМРЛ, оцененные до лечения

На Рисунке 4.12 продемонстрировано распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в основной группе пациентов с НМРЛ.

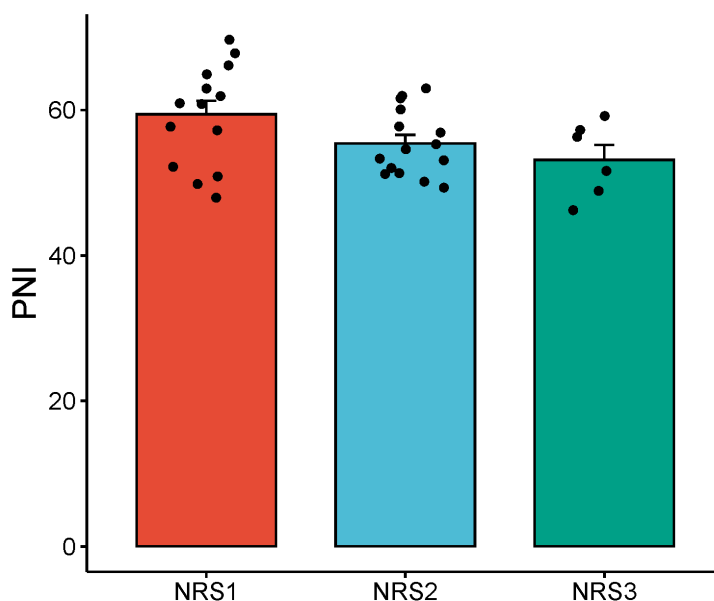


Рисунок 4.12 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в основной группе пациентов с НМПЛ

На Рисунке 4.13 продемонстрировано распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в группе контроля пациентов с НМПЛ.

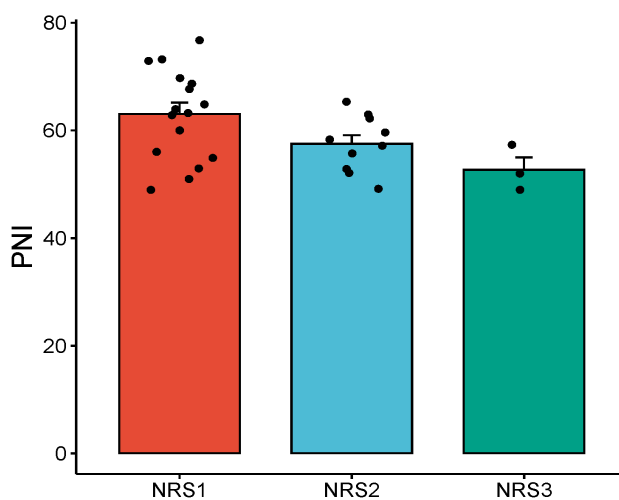


Рисунок 4.13 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в группе контроля пациентов с НМПЛ

Оценено распределение по степени нутритивной недостаточности (NRS-2002) между основной и контрольной группами. Не было выявлено статистической разницы между контрольной и основной группой относительно распределения пациентов по статусу NRS ($p = 0,223$).

На Рисунке 4.14 отображено количественный состав групп в зависимости от нутритивного статуса (NRS-2002).

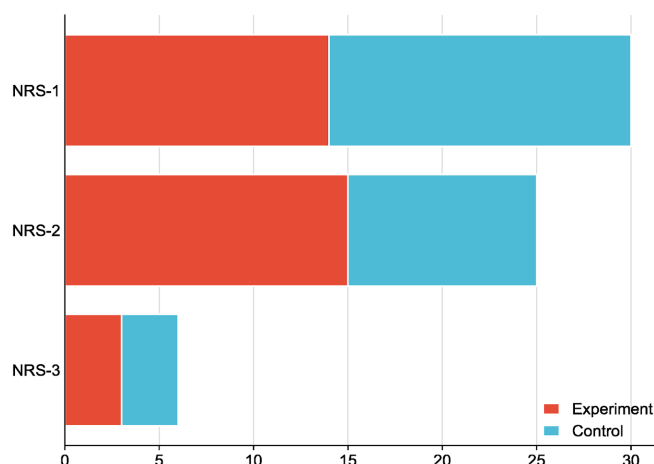


Рисунок 4.14 – Количественный состав групп в зависимости от нутритивного статуса (NRS-2002)

На Рисунке 4.15 статистическое сравнение контрольной и основной группы в зависимости от NRS статуса пациентов (t-test).

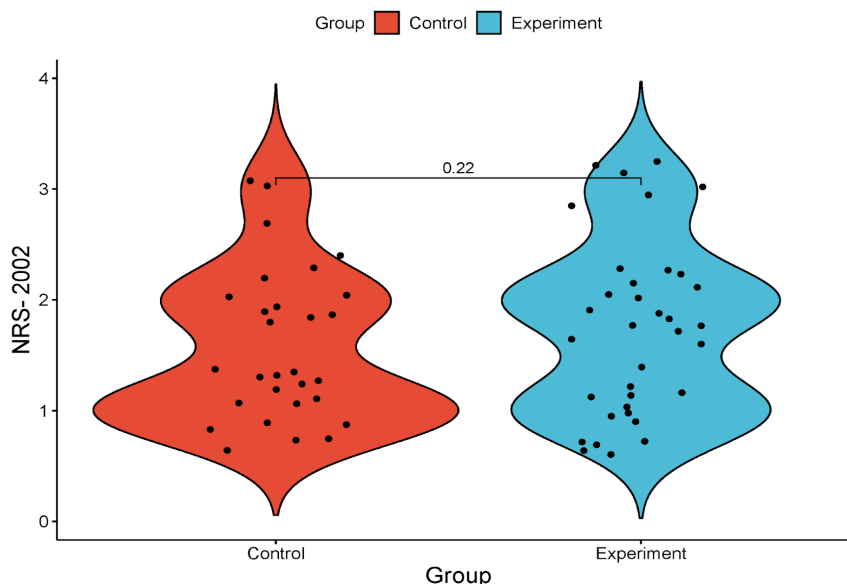


Рисунок 4.15 – Статистическое сравнение контрольной и основной группы в зависимости от NRS статуса пациентов (t-test)

Распределение пациентов по нутритивному риску NRS и PNI в НМЛР и других диагностически специфичных группах равномерное, статистически не отличается от других диагнозов в диагностически специфичных группах (t-test).

4.3. Оценка питательного статуса и влияние его компенсации на течение заболевания у больных раком почки

Проанализирован нутритивный риск пациентов с раком почки в обеих группах. Было отмечено, что на старте лечения не было достоверного различия между группами ($p=0,87$).

При анализе распределения NRS после проведенного лечения и комплекса реабилитации в зависимости от группы достоверно отмечалось смещение негативного NRS в контрольной группе и увеличение доли легкой и средней нутритивной недостаточности в основной.

На Рисунке 4.16 отображено распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком почки до проведения иммунотерапии в сочетании с реабилитационным комплексом.

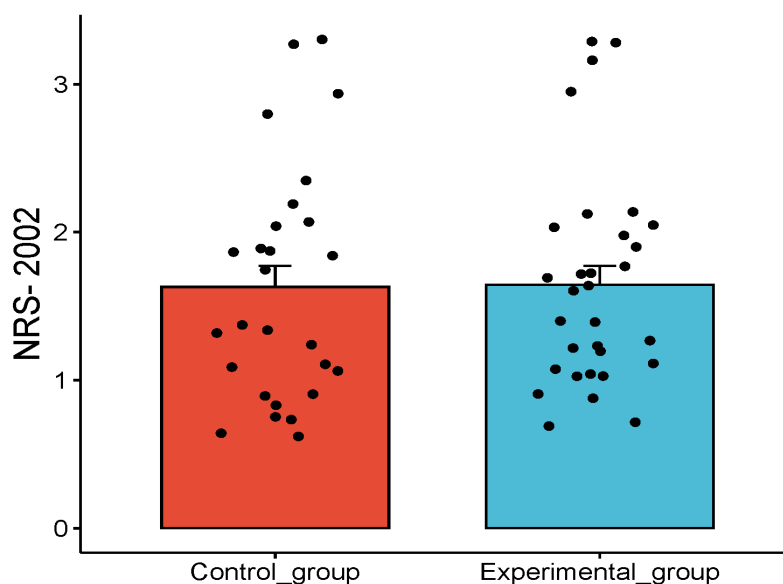


Рисунок 4.16 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком почки до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

На Рисунке 4.17 отображено распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком почки после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса.

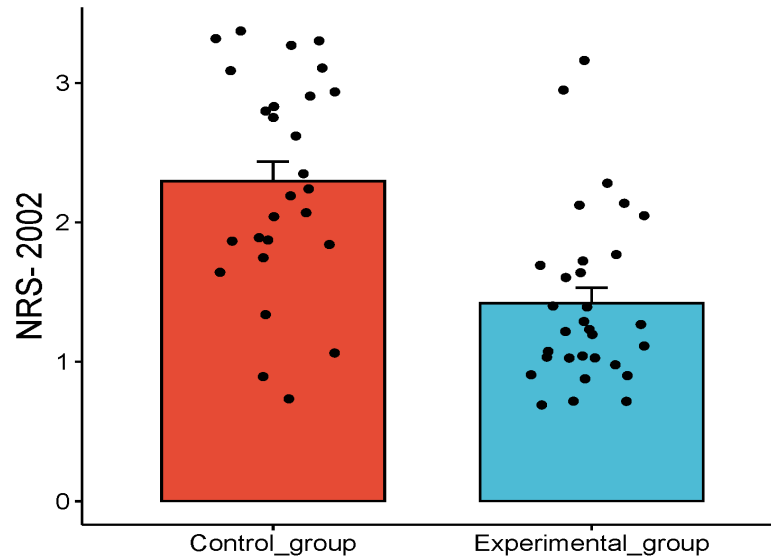


Рисунок 4.17 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком почки после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

Оценивая распределение объективных ответа на лечение (ЧОО% или ORR%), можно увидеть, что логичной закономерности – «худший ответ – худшее NRS» не было выявлено в отличие от основной группы пациентов с раком почки.

На Рисунках 4.18 и 4.19 отображено распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов с раком почки до начала иммунотерапии.

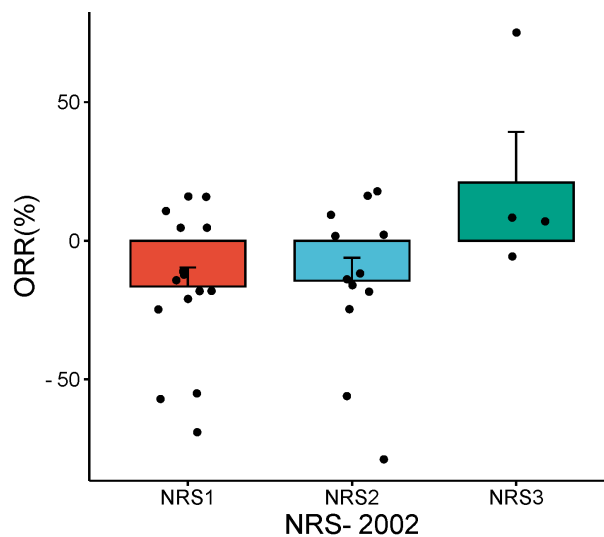


Рисунок 4.18 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска до лечения у пациентов с раком почки основной группы

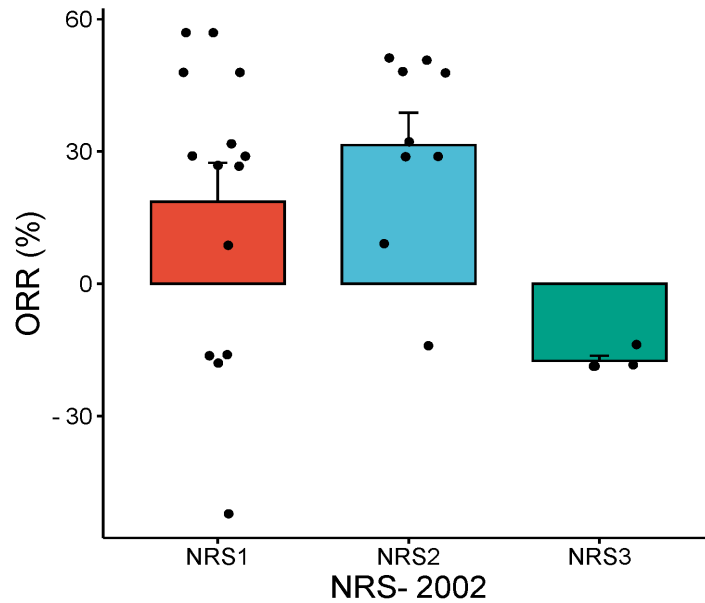


Рисунок 4.19 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска до лечения у пациентов контрольной группы

4.3.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с раком почки

В анализе прогностического нутритивного индекса в популяциях пациентов с раком почки было отмечено отсутствие различий выборок относительно распределения PNI в двух группах ($p=0,92$) (Рисунок 4.20).

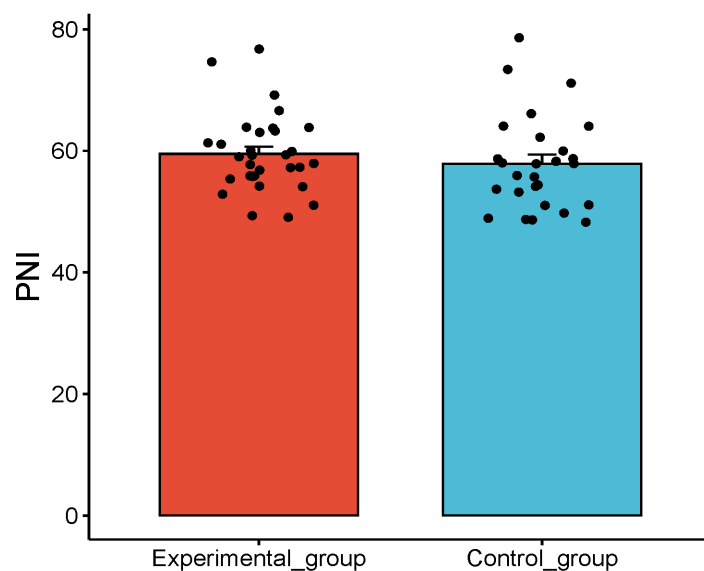


Рисунок 4.20 – Распределение PNI в контрольной и экспериментальных группах пациентов с раком почки

Наиболее низкие значения PNI соответствуют худшему NRS статусу в группе контроля ($p=0,031$) и в основной группе ($p=0,02$) (Рисунок 4.21, Рисунок 4.22).

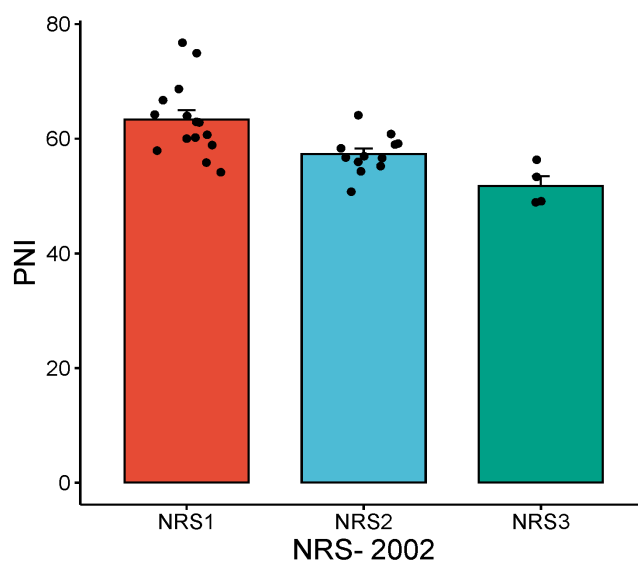


Рисунок 4.21 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в основной группе пациентов с раком почки

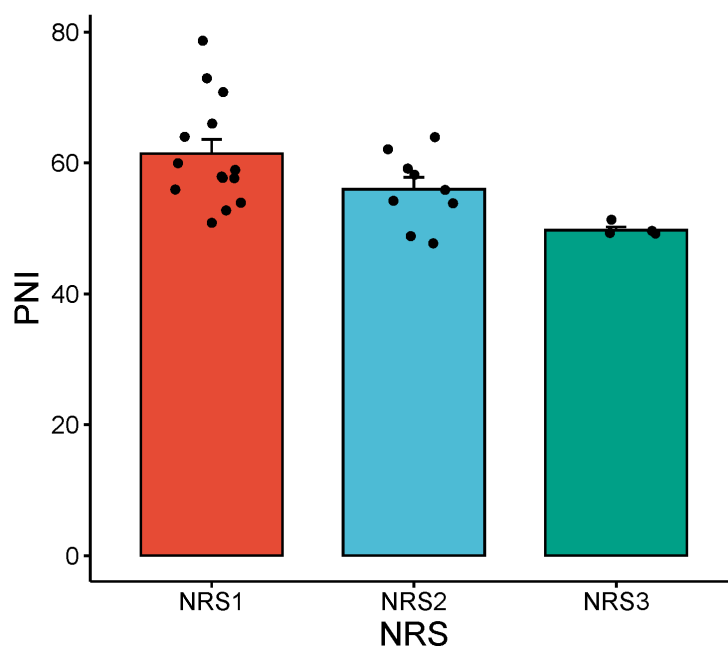


Рисунок 4.22 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в группе контроля пациентов с раком почки

При анализе соответствия PNI статуса и частоты объективных ответов достоверных взаимосвязей не обнаружено.

4.4. Эффективность комплексной оценки питательного статуса и влияние его коррекции на течение заболевания у больных раком желудка

Для пациентов со злокачественными новообразованиями желудка характерны специфические жалобы, такие как отсутствие аппетита, тошнота, изжога, диспепсия, затруднение приема пищи, нарушение функции депонирования, а при стенозе пищеводно-желудочного перехода и полная невозможность глотания, и отказ от еды. Предшествующая химиотерапия усугубляет диспепсические явления и за счет этого практически у всех пациентов с распространенным раком желудка развивается нутритивная недостаточность.

Комплексная оценка нутритивного статуса проводилась всем пациентам с раком желудка на первом визите и в дальнейшем, при каждой последующей явке в период проведения иммунотерапии.

В соответствии с назначенной нутритивной терапией пациенты основной группы в добавлении к иммунотерапии получали белково-насыщенное высокоэнергетическое питание, в среднем $1,4 \pm 0,06$ г/кг белка в сутки.

Оценивалась динамика массы тела и индекса массы тела при включении комплекса реабилитационных программ (Таблица 4.6 и Таблица 4.7).

Таблица 4.6 – Масса тела ($M \pm SD$, кг) обследованных с раком желудка ($n=32$)

Периоды наблюдения	Основная группа ($n=18$)	Контрольная группа ($n=14$)
Исходно	$71,2 \pm 11,8$	$72,3 \pm 12,8$
Через 3 мес.	$73,2 \pm 14,8^*$	$76,3 \pm 13,7^{**}$

Примечание: * – разница достоверна ($p=0,002$) относительно исходного значения и рассчитана при помощи точного критерия Фишера; ** – разница достоверна ($p=0,018$) относительно показателя основной группы и рассчитана при помощи точного критерия Фишера

В основной группе пациенты с раком желудка ($n=18$) получали нутритивную поддержку на фоне иммунотерапии. До начала лечения средняя масса тела составляла $71,2 \pm 11,8$ кг. На момент контрольного обследования через 3 месяца она была $73,2 \pm 14,8$ кг. Таким образом удалось не только стабилизировать массу

тела, но и прирост составил $2,5 \pm 3,2$ кг, что свидетельствует о положительном влиянии нутритивной поддержки и дополнительного комплекса реабилитации на процессы метаболизма на фоне проведенной иммунотерапии. Различия были статистически достоверными ($p=0,005$).

В контрольной группе пациентов с раком желудка ($n=14$), которым проводилась иммунотерапия без программ комплексной реабилитации, средняя масса тела составила $72,3 \pm 12,8$ кг. На момент контрольного обследования через 3 месяца она была $71,6 \pm 12,5$ кг. Таким образом было отмечено уменьшение массы тела на $1,5 \pm 3,2$ кг, но различия были статистически недостоверными ($p=0,5$).

После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($73,2 \pm 14,8$ кг и $71,6 \pm 12,5$ кг, $p=0,002$).

В Таблице 4.7 представлены результаты сравнительного анализа динамики индекса массы тела в группах сравнения.

Таблица 4.7 – Индекс массы тела ($M \pm SD$, кг/м²) обследованных с раком желудка ($n=32$)

Периоды наблюдения	Основная группа ($n=18$)	Контрольная группа ($n=14$)
Исходно	$24,4 \pm 4,8$	$25,4 \pm 4,7$
Через 3 мес.	$25,3 \pm 4,8$	$25,2 \pm 4,1$

При оценке индекса массы тела отмечалась тенденция к увеличению в основной группе и стабилизация в контрольной группе.

До начала проведения иммунотерапии в основной группе средний индекс массы тела (ИМТ) составлял $24,4 \pm 4,8$ кг/м², после лечения — $25,3 \pm 4,8$ кг/м². Наблюдаемые различия в ИМТ не имеют статистической значимости. В группе контроля ИМТ остался практически неизменным, составляя $25,4 \pm 4,7$ кг/м² до начала иммунотерапии и $25,2 \pm 4,1$ кг/м² после. Предварительный уровень ИМТ в основной и контрольной группах был сопоставим ($p = 0,42$), и через 3 месяца разница не была статистически значимой ($p = 0,11$).

При анализе распределения нутритивного риска NRS-2002 в контрольной и основной группах как до, так и после лечения не выявлено значимых ассоциаций ($p=0,54$ и $p=0,45$).

На Рисунке 4.23 продемонстрировано распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком желудка до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса.

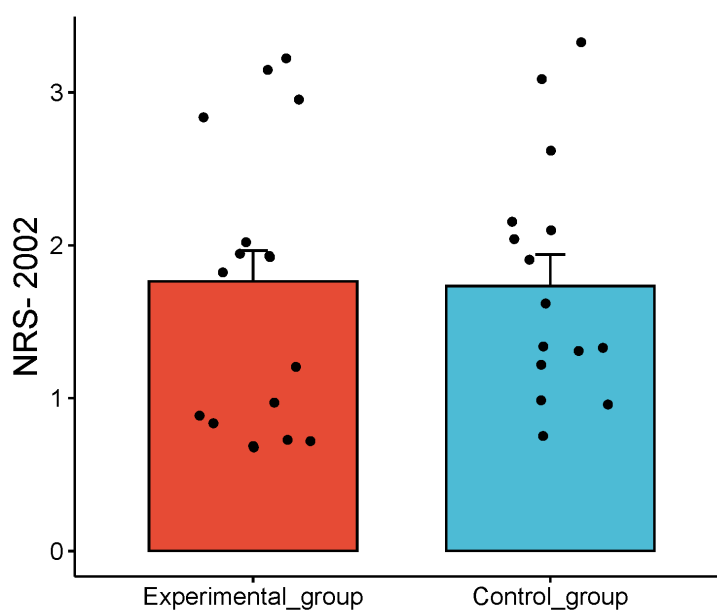


Рисунок 4.23 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком желудка до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

На Рисунке 4.24 продемонстрировано распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком желудка после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса.

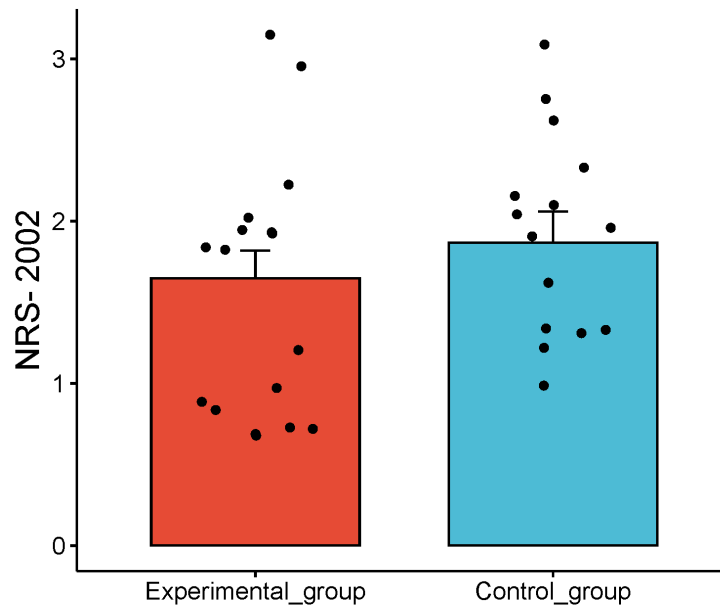


Рисунок 4.24 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) среди пациентов с раком желудка до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса

Не выявлено статистически значимых ассоциаций с частотой общего ответа на лечения и нутритивным риском (NRS-2002).

На Рисунке 4.25 отображено распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов основной группы с раком желудка до лечения.

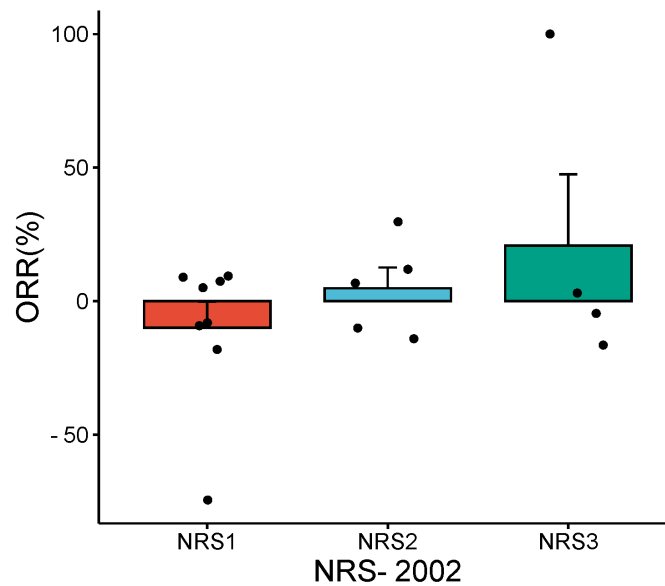


Рисунок 4.25 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов основной группы с раком желудка до лечения

На Рисунке 4.26 отображено распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов контрольной группы с раком желудка до лечения.

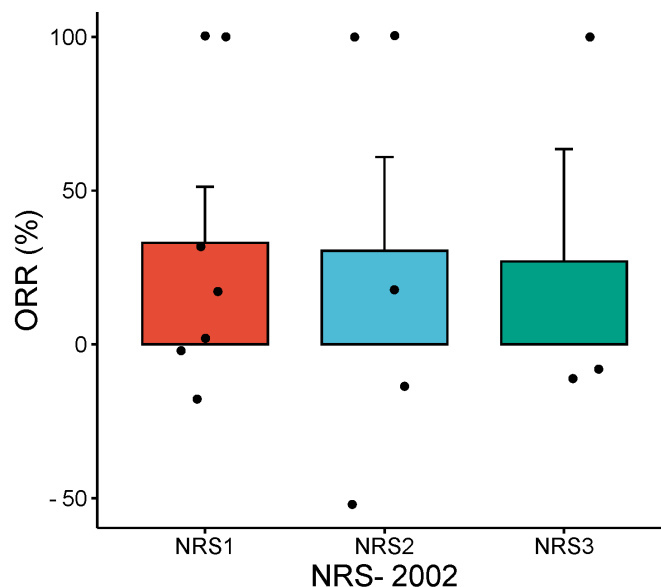


Рисунок 4.26 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов контрольной группы с раком желудка до лечения

При анализе распределения PNI в контрольной и экспериментальной группах не обнаружено статистических различий. Персонализированный индекс нутритивного риска PNI был определен на основании подсчета лейкоцитов и уровня альбумина.

На Рисунке 4.27 представлено распределение PNI в основной и контрольной группах пациентов с раком желудка.

Анализ распределения значений PNI в зависимости от NRS статуса и ORR в основной и контрольной группах пациентов не выявил статистически значимых ассоциаций.

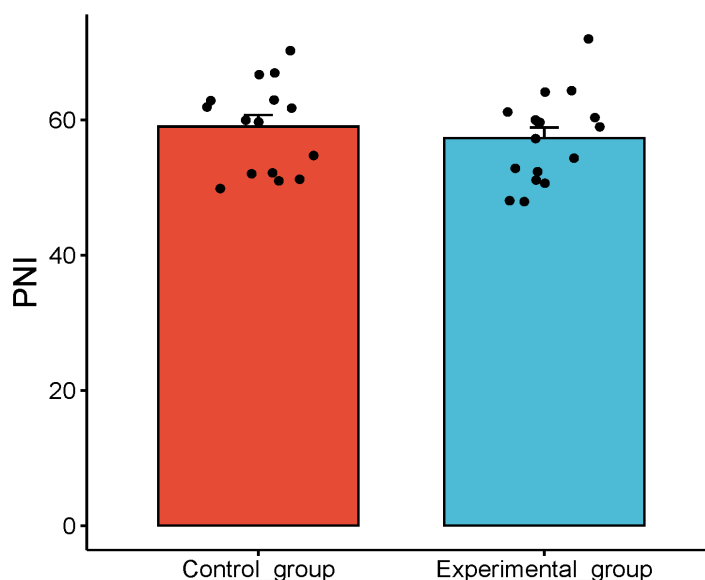


Рисунок 4.27 – Распределение PNI в основной и контрольной группах пациентов с раком желудка

4.4.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с раком желудка

Для оценки состояния больных и определения нутритивного дефицита оценивались лабораторные показатели: уровень гемоглобина, лейкоцитов и альбумина.

В Таблице 4.8 представлены результаты изучения динамики лабораторных показателей крови в группах сравнения пациентов с раком желудка.

Было доказано, что после проведенной терапии средняя концентрации гемоглобина у пациентов основной группы была достоверно выше показателя контроля ($117,9 \pm 13,8$ г/л и $109,0 \pm 22,9$ г/л, $p = 0,02$).

Оценивая влияние НП на средний уровень лейкоцитов, у пациентов основной группы достоверных различий не было выявлено. После иммунотерапии средняя концентрация лейкоцитов у пациентов основной группы была достоверно выше показателя контроля ($6,3 \pm 1,1 \times 10^9$ /л и $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,016$).

При сравнении уровня сывороточного альбумина до лечения у пациентов обеих групп не было выявлено различий. Правильно подобранный комплекс реабилитационных программ, включающий нутритивную поддержку, позволил

повысить средний уровень альбумина в основной группе. Различия после лечения были достоверны по сравнению с контрольной группой ($37,6 \pm 7,7$ г/л и $35,9 \pm 8,6$ г/л, и $p=0,001$).

Таблица 4.8 – Динамика показателей лабораторного исследования крови у обследованных с раком желудка ($n=32$)

Показатели (ед. изм.)	Основная группа ($n=18$)	Контрольная группа ($n=14$)
<i>Гемоглобин (г/л):</i>		
до	$110,5 \pm 15,8$	$108,9 \pm 24,1$
после	$117,9 \pm 13,8$	$109,0 \pm 22,9$ **
<i>Лейкоциты ($\times 10^9$/л):</i>		
до	$6,1 \pm 1,1$	$5,9 \pm 1,3$
после	$6,3 \pm 1,1$	$5,5 \pm 1,3$ **
<i>Альбумин (г/л):</i>		
до	$35,7 \pm 7,8$	$36,8 \pm 9,6$
после	$37,6 \pm 7,7$	$35,9 \pm 8,6$

Примечание: * – разница достоверна ($p=0,002$) относительно исходного значения и рассчитана при помощи точного критерия Фишера; ** – разница достоверна ($p=0,018$) относительно показателя основной группы после лечения и рассчитана при помощи точного критерия Фишера

4.5. Результаты комплексной оценки нутритивного статуса и его коррекции у больных опухолями головы и шеи

Оценив распределение нутритивного риска (NRS-2002) до и после лечения, в экспериментальной группе значимо ($p=0,037$) изменилось распределение нутритивного риска в сторону уменьшения тяжелой нутритивной недостаточности и высокого нутритивного риска.

На Рисунке 4.28 представлено распределение нутритивного риска (NRS-2002) до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса у пациентов с ОГШ.

На Рисунке 4.29 представлено распределение нутритивного риска (NRS-2002) после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса у пациентов с ОГШ.

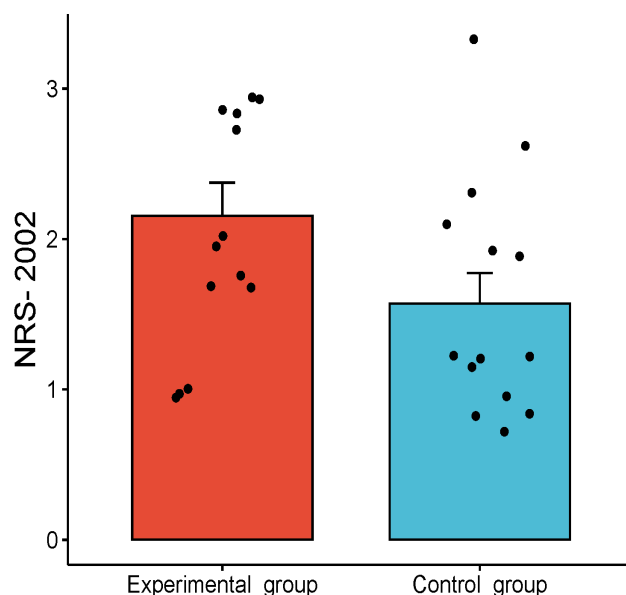


Рисунок 4.28 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) до проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса у пациентов с ОГШ

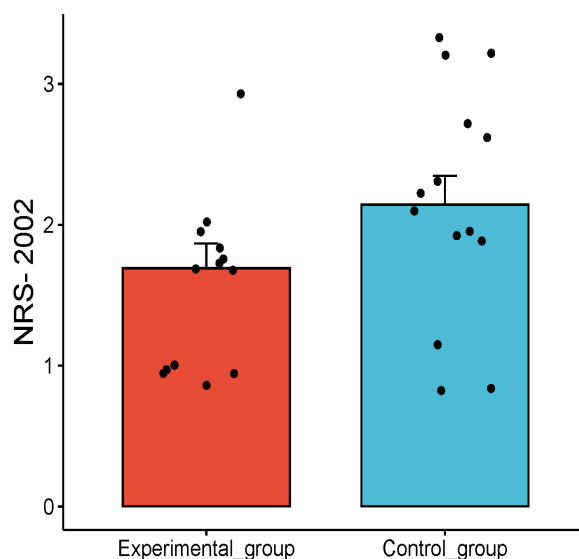


Рисунок 4.29 – Распределение нутритивного риска (NRS-2002) после проведения иммунотерапии и реабилитационного комплекса у пациентов с ОГШ

При анализе распределения частоты объективного ответа в зависимости от нутритивного риска, не обнаружено взаимосвязи NRS-2002 значений и ORR (%).

На Рисунке 4.30 представлено распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска на момент начала лечения у пациентов основной группы с ОГШ.

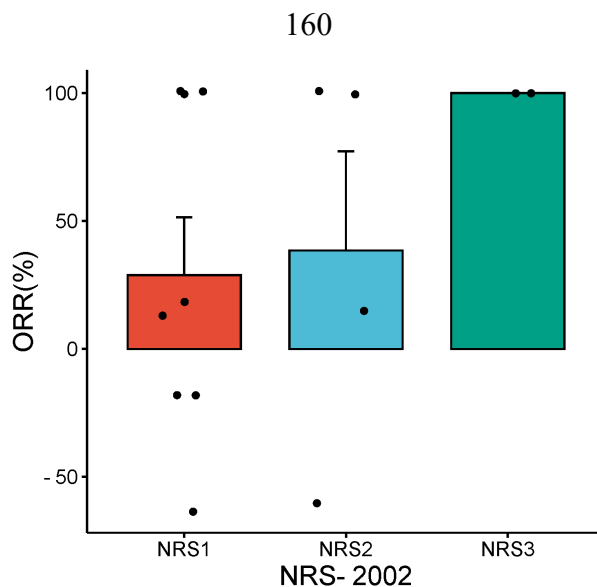


Рисунок 4.30 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска на момент начала лечения у пациентов основной группы с ОГШ

На Рисунке 4.31 представлено распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска на момент начала лечения у пациентов контрольной группы с ОГШ.

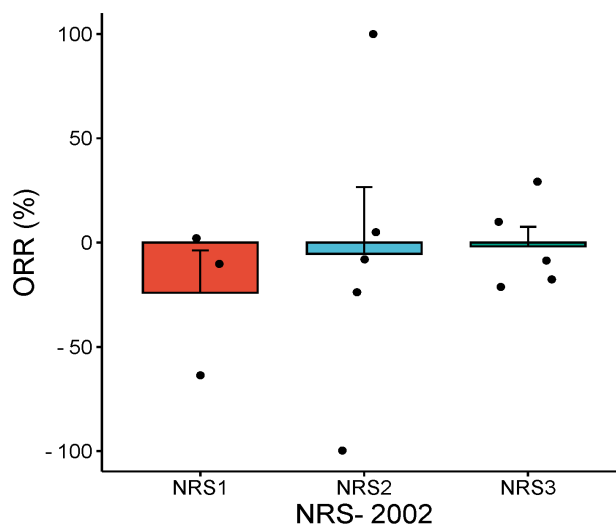


Рисунок 4.31 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска на момент начала лечения у пациентов контрольной группы с ОГШ

4.5.1. Оценка динамики лабораторных показателей для диагностики и контроля нутритивных нарушений среди пациентов с опухолями головы и шеи

При рассмотрении распределения PNI статуса в контрольной и основной группах не было выявлено статистически значимой разницы. Выборки репрезентативны ($p=0,81$).

На Рисунке 4.32 представлено распределение PNI в контрольной и основной группах пациентов с ОГШ.

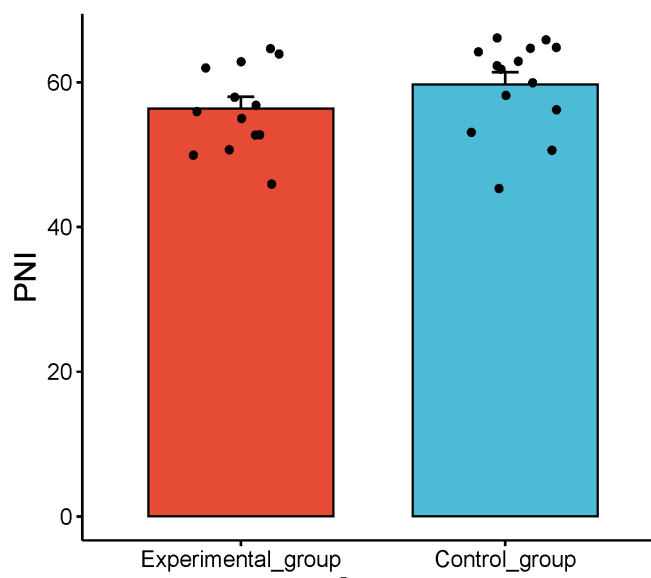


Рисунок 4.32 – Распределение PNI в контрольной и основной группах пациентов с ОГШ

На Рисунке 4.33 представлено распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в основной группе пациентов с ОГШ.

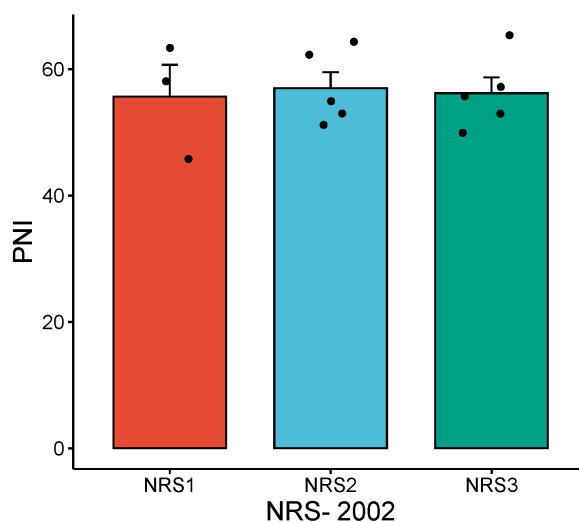


Рисунок 4.33 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в основной группе пациентов с ОГШ

На Рисунке 4.34 представлено распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в контрольной группе пациентов с ОГШ.

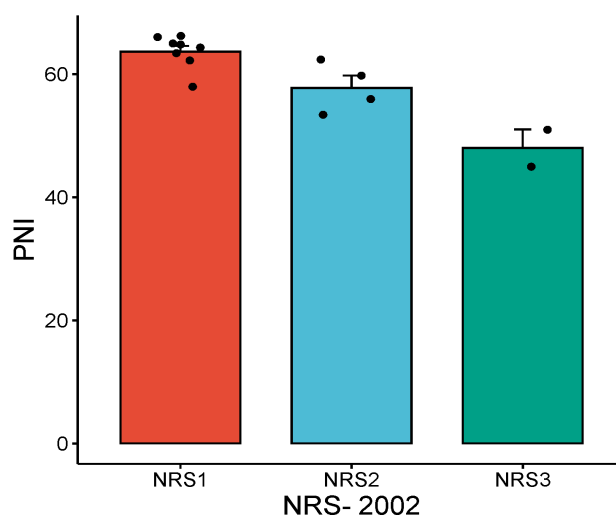


Рисунок 4.34 – Распределение значений PNI в зависимости от NRS статуса в контрольной группе пациентов с ОГШ

Анализ распределения частоты объективных ответов на лечение в зависимости от стартового PNI не выявил статистически значимых взаимосвязей пациентов с ОГШ.

Итак, при добавлении к иммунотерапии белково-насыщенного высокоэнергетического питания в основной группе у пациентов с меланомой

(n=48) на момент контрольного обследования через 3 месяца средняя масса тела составляла $80,2 \pm 14,8$ кг, в то время как исходно показатели были $75,2 \pm 14,8$ кг, различия достоверны ($p=0,002$). В контрольной группе отмечался незначительный прирост массы тела без достижения достоверности различий. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($80,2 \pm 14,8$ кг и $76,3 \pm 13,7$ кг, $p=0,018$). При сравнении распределения нутритивного риска по NRS-2002 после лечения, в группе, которая получила реабилитационный комплекс зафиксированы достоверно более выраженные показатели ($p = 0,038$). При анализе объективных ответов на проводимое лечение в обеих группах во взаимосвязи с PNI, в контрольной группе худший PNI в основном был ассоциирован с прогрессированием заболевания ($p=0,026$), а в основной группе мы отмечаем лучшие общие результаты лечения у пациентов с исходным низким PNI, что связано с проводимой нутритивной поддержкой и реабилитацией на протяжении исследования. После проведенной терапии средняя у пациентов основной группы концентрация следующих лабораторных показателей крови была достоверно выше показателя контроля: гемоглобин ($123,2 \pm 13,8$ г/л и $114,0 \pm 22,9$ г/л, $p = 0,037$), лейкоциты у пациентов основной группы была достоверно выше показателя контроля ($5,2 \pm 1,1 \times 10^9$ /л и $4,2 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,001$), лимфоциты ($1,3 \pm 0,4 \times 10^9$ /л и $1,0 \pm 0,4 \times 10^9$ /л, $p = 0,004$), общий белок ($69,3 \pm 10,3$ г/л и $163,6 \pm 7,7$ г/л, $p = 0,003$).

В основной группе пациентов с раком легких (n=35), которым была назначена нутритивная поддержка на фоне иммунотерапии, средняя масса тела через 3 месяца составляла $83,5 \pm 13,8$ кг, что было достоверно больше исходного значения ($82,3 \pm 12,8$ кг, $p=0,005$). В контрольной группе документирована потеря массы тела без достижения достоверности различий. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($83,5 \pm 13,8$ кг и $83,5 \pm 13,8$ кг, $p=0,02$). Результаты комплексной оценки нутритивного риска и влияние его коррекции на течение заболевания у пациентов с НМЛР свидетельствуют об отсутствии статистического различия между показателями основной и контрольной групп относительно распределения

нутритивного риска, оцененного по NRS-2002 ($p=0,087$). Результаты комплексной оценки нутритивного риска и влияние его коррекции на течение заболевания у пациентов с НМЛР свидетельствуют об отсутствии статистического различия между показателями основной и контрольной групп относительно распределения нутритивного риска, оцененного по NRS-2002 ($p=0,087$). Однако отмечался тренд ухудшения NRS статуса в контрольной группе. Среди контрольной и экспериментальной групп не было различий по распределению PNI. Все пациенты перешли порог $PNI=51$. Отмечался тренд соответствия более низких абсолютных значений PNI тяжелой степени нутритивной недостаточности. Распределение пациентов по нутритивному риску NRS и PNI в НМЛР и других диагностически специфичных группах равномерное, статистически не отличается от других диагнозов в диагностически специфичных группах (t-test).

У пациентов с раком почки при анализе распределения NRS после проведенного лечения и комплекса реабилитации в зависимости от группы достоверно отмечалось смещение негативного NRS в контрольной группе и увеличение доли легкой и средней нутритивной недостаточности в основной. В анализе прогностического нутритивного индекса в популяциях пациентов с раком почки мы отметили отсутствие различий выборок относительно распределения PNI в двух группах ($p=0,92$). Наиболее низкие значения PNI соответствуют худшему NRS статусу в контрольной группе ($p=0,031$) и основной группе ($p=0,02$). При анализе соответствия PNI статуса и частоты объективных ответов достоверных взаимосвязей не обнаружено.

При добавлении белково-энергетического питания в основной группе у пациентов с раком желудка ($n=18$) через 3 месяца после лечения средняя масса тела была $73,2 \pm 14,8$, и различия достоверно ($p=0,005$) больше исходного показателя – $71,2 \pm 11,8$. При этом наблюдалась тенденция к потере массы тела в контрольной группе в среднем на $1,5 \pm 3,2$ кг, различия не достоверны. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($73,2 \pm 14,8$ кг и $71,6 \pm 12,5$ кг, $p=0,002$). При анализе распределения нутритивного риска NRS-2002 в контрольной и экспериментальных

группах как до, так и после лечения не выявлено значимых ассоциаций ($p=0,54$ и $p=0,45$). Не выявлено статистически значимых ассоциаций с частотой общего ответа на лечения и нутритивным риском (NRS-2002). При изучении распределения индекса питательного состояния (PNI) в группах контроля и основной группе не было обнаружено статистически значимых различий. Анализ распределения значений PNI в зависимости от статуса числа рейтингов дискомфорта (NRS) и объективной регрессии опухоли (ORR) (%) в основной и контрольной группах пациентов также не выявил статистически значимых связей. Таким образом, было установлено, что у пациентов в основной группе после проведения терапии наблюдалось статистически значимое увеличение среднего уровня гемоглобина по сравнению с контрольной группой ($117,9 \pm 13,8$ г/л и $109,0 \pm 22,9$ г/л, $p = 0,02$). В то же время, не было обнаружено значимого влияния нутритивной поддержки на средний уровень лейкоцитов у пациентов в основной группе. Средняя концентрация лейкоцитов у пациентов основной группы после проведения иммунотерапии была выше, чем в контрольной группе, существовали статистически значимые различия. ($6,3 \pm 1,1 \times 10^9$ /л и $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,016$). Правильно подобранный комплекс реабилитационных программ, включающий нутритивную поддержку, способствовал повышению уровня альбумина в основной группе, на момент окончания лечения различия стали достоверными в сравнении с показателем контрольной группы ($37,6 \pm 7,7$ г/л и $35,9 \pm 8,6$ г/л, и $p=0,001$).

У пациентов с опухолями головы и шеи, оценив распределение нутритивного риска (NRS-2002) до и после лечения, в экспериментальной группе значимо ($p=0,037$) изменилось распределение нутритивного риска в сторону уменьшения тяжелой нутритивной недостаточности и высокого нутритивного риска. При анализе распределения частоты объективного ответа в зависимости от нутритивного риска, не обнаружено взаимосвязи NRS-2002 значений и ORR (%). При рассмотрении распределения PNI статуса в контрольной и основной группах не было выявлено статистически значимой разницы. Анализ распределения частоты объективных ответов на лечение в зависимости от стартового PNI не выявил статистически значимых взаимосвязей пациентов с ОГШ.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМПЛЕКСНОЙ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММОЙ

5.1. Оценка результатов противоопухолевой иммунотерапии у больных меланомой

Эффективность иммунотерапии в настоящем исследовании изучалась у 90 пациентов с распространенной меланомой. У 33 (36,7%) больных на фоне проводимого противоопухолевого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 22 (24,4%) больных, полный ответ – у 16 (17,7%) больных меланомой. У 19 (21,1%) наблюдали прогрессирование заболевания (Рисунок 5.1), из них 5 (5,5%) больных умерли.

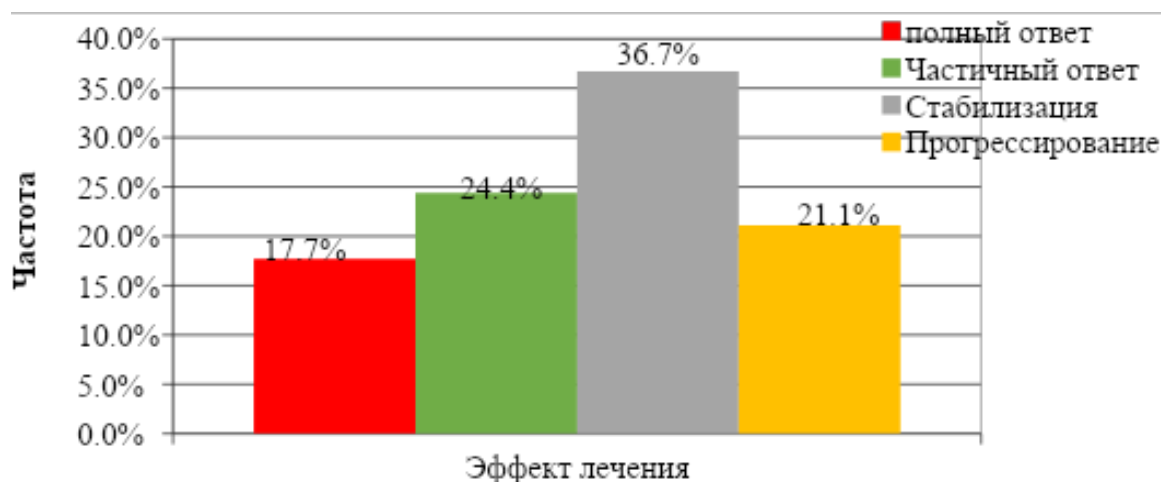


Рисунок 5.1 – Эффективность проведенного лечения у больных меланомой

При проведении сравнительного анализа эффекта иммунотерапии в основной и контрольной группе были зарегистрированы следующие данные: стабилизация заболевания была зарегистрирована у 17 (35,4%) пациентов основной группы и у 16 (38,1%) пациентов контрольной группы; частота случаев прогрессирования заболевания в обеих группах была сопоставима: 9 (18,8%) случаев в основной группе и 10 (23,8%) случаев в контрольной группе (Таблица 5.1) [25].

По результатам настоящего исследования можно сделать выводы о том, что иммунотерапия обладает значимой клинической эффективностью в качестве противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с диссеминированной меланомой. Полученные данные позволяют предположить, что на эффективность иммунотерапии в нашем исследовании повлиял факт включения программ комплексной реабилитации как методики, улучшающей переносимость лечения, качество жизни и положительно влияющей на клиническую симптоматику у пациентов с метастатической меланомой.

Таблица 5.1 – Характеристика ответов на терапию у обследованных с меланомой (n=90) по RECIST 1.1

Ответ на терапию	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=42)	
	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	9	18,7	7	16,7
Частичный ответ	13	27,1	9	21,4
Стабилизация	17	35,4	16	38,1
Прогрессирование	9	18,8	10	23,8

При анализе объективного ответа на лечение (ORR, %) и нутритивной недостаточности на момент начала лечения можно увидеть, что в контрольной группе отмечается тенденция распределения худших ответов в сторону NRS2 и 3, хотя статистически этот тренд недостоверен $p=0,82$, а в экспериментальной группе такого тренда не наблюдалось, что можно связать с проводимой реабилитационной поддержкой и нутритивной коррекцией (Рисунки 5.2–5.5).

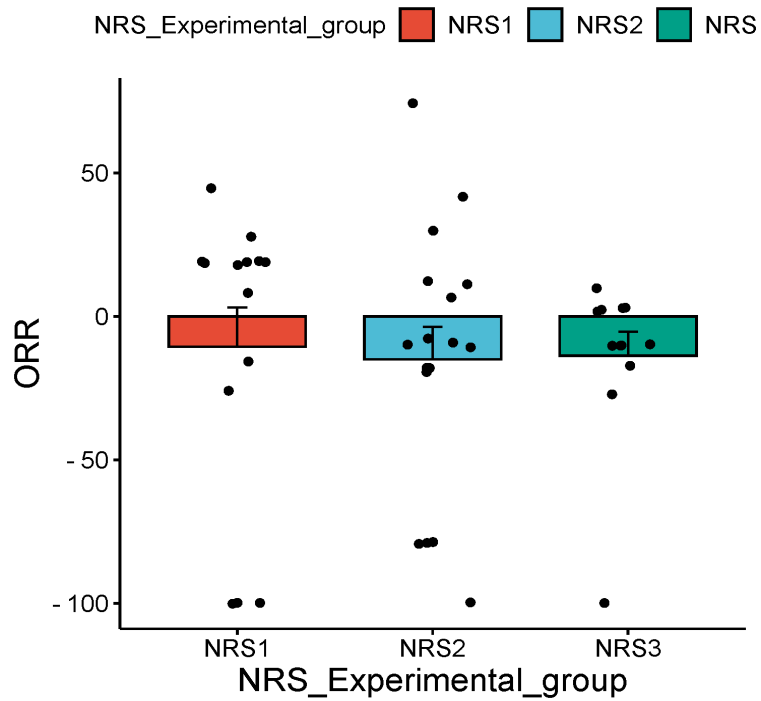


Рисунок 5.2 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска на момент начала лечения у пациентов основной группы с меланомой

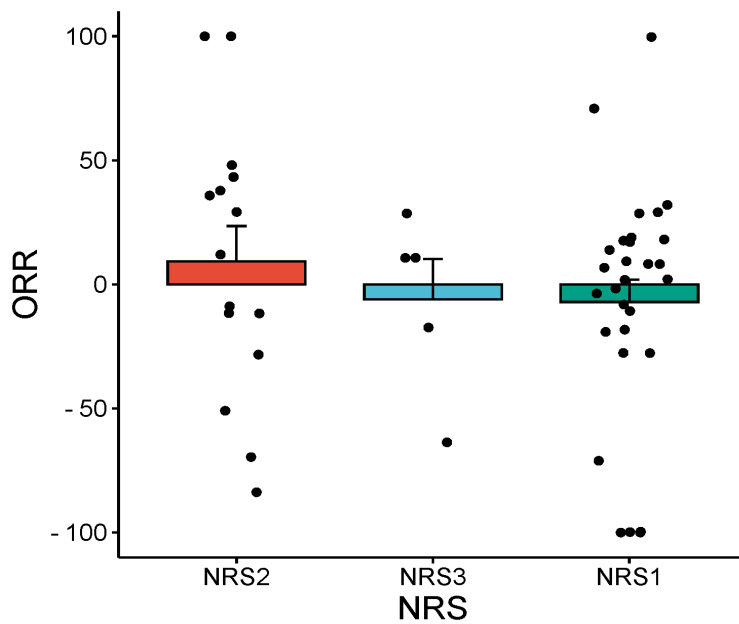


Рисунок 5.3 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска на момент начала лечения у пациентов контрольной группы с меланомой

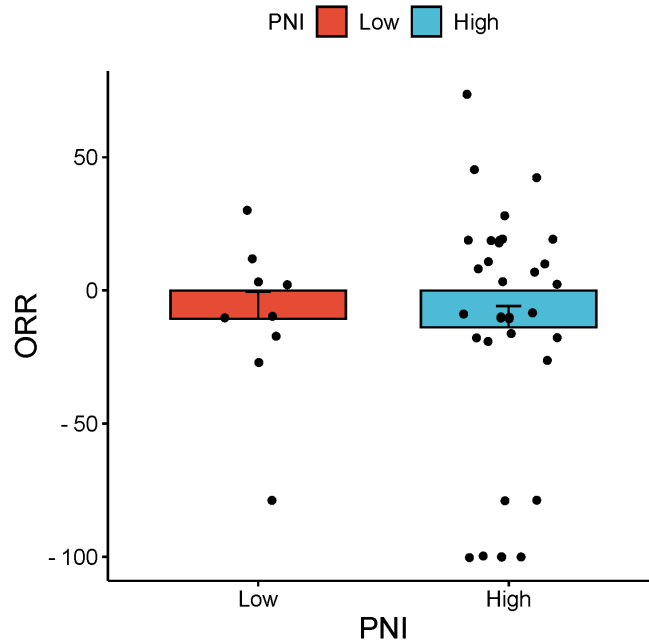


Рисунок 5.4 – Распределение частоты объективных ответов в зависимости от стартового PNI у пациентов основной группы

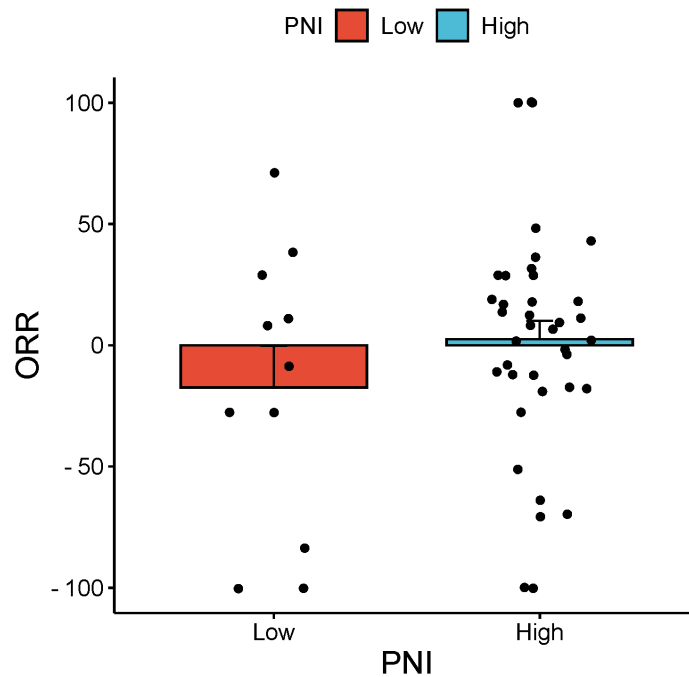


Рисунок 5.5 – Распределение частоты объективных ответов в зависимости от стартового PNI у пациентов контрольной группы

Эффективность противоопухолевого лечения была выше в группе с использованием реабилитационных программ, возможно за счет снижения нежелательных явлений, улучшения общего состояния больных и проведения лечения строго в срок, без отсрочек лечения из-за токсичности.

5.1.1. Сравнительный анализ профиля нежелательных явлений иммунотерапии у пациентов с меланомой

В процессе иммунотерапии нежелательные эффекты были зафиксированы у 34 (70,8%) пациентов в основной группе и у 35 (83,3%) пациентов в контрольной группе, преимущественно в форме событий I–II степеней выраженности. Среди таких нежелательных явлений в обеих группах наблюдались астения, гипотиреоз и расстройства желудочно-кишечного тракта.

В экспериментальной группе (n=48) тяжелых нежелательных явлений (IV степени) отмечено не было. Все зафиксированные НЯ по критериям СТСАЕ 5.0 относились к I–II степеням выраженности.

Среди пациентов контрольной группы (n=42), получавших иммунотерапию без применения программ комплексной реабилитации, процент пациентов, у которых наблюдались изменения лабораторных показателей от исходных значений до III или IV степени тяжести, составил: снижение числа лимфоцитов у 4 пациентов (9,5%), снижение концентрации гемоглобина у 2 пациентов (4,8%), снижение числа нейтрофилов у 1 пациента (2,4 %), снижение числа тромбоцитов у 1 пациента (2,4%), повышение активности АСТ – у 2 (4,8%)%, повышение активности АЛТ – у 2 (4,8%), повышение активности щелочной фосфатазы – у 1 (2,4)%, повышение концентрации билирубина – у 1 (2,4%), снижение концентрации альбумина – у 4 (9,5%), повышение концентрации креатинина – у 1 (2,4%), увеличение концентрации глюкозы – у 2 (4,8%).

Частота возникновений нежелательных явлений на фоне иммунотерапии представлена в Таблице 5.2.

У 4 (4,4%) пациентов в обеих группах, получивших ниволумаб, развился иммуноопосредованный пневмонит, в том числе 1 степени тяжести у 2 (4,1%) пациентов основной группы и 2 степени тяжести у 2 (4,8%) пациентов из группы контроля. Медиана времени до развития пневмонита составила 3,5 месяца. Медиана продолжительности составила 2,0 месяца. Завершения иммунотерапии в связи с пневмонитом не потребовалось. Пневмонит разрешился у всех пациентов.

Таблица 5.2 – Частота нежелательных реакций на фоне иммунотерапии у пациентов с меланомой (n=90)

Нежелательное явление	Абс. (%)	
	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)
Любое	34 (70,8)	35 (83,3)
Астения	27 (56,3)	34 (81)
Диарея	10 (20,1)	12 (28,6)
Боль и вздутие живота	5 (10,4)	3 (7,1)
Гипотиреоз	14 (29,2)	9 (21,4)
Головная боль, головокружения	6 (12,5)	14 (33,3)
Тошнота	2 (4,2)	4 (9,5)

У 2 (2,2%) пациентов, получивших иммунотерапию, развился колит, в т. ч. 2 степени тяжести у 1 (2,1%) пациентки основной группы и 1 (2,4%) пациента группы контроля. Медиана времени до развития колита составила 4,7 месяца, медиана его продолжительности составила 1,0 месяца. Завершения иммунотерапии в связи с колитом потребовалось у 1 (2,4%) пациентки в группе контроля. Колит разрешился у 2 пациентов, осложнения не наблюдались.

У 1 (2,08%) пациента из основной группы, получивших иммунотерапию, развился гепатит 1 степени тяжести. Медиана времени до развития гепатита составила 3,8 месяца, медиана продолжительности составила 1,1 месяца. Завершения иммунотерапии ниволумабом в связи с гепатитом не потребовалось, гепатит разрешился.

У 2 (4,1%) пациентов в основной группе, получивших ниволумаб, развился гипертиреоз, в т. ч. 1 степени тяжести и у 2 (4,8%) пациентов в группе контроля 1 и 2 степени тяжести. Медиана времени до развития гипертиреоза составила 1,5 месяца, а медиана его продолжительности 1,6 месяца. Завершение лечения ниволумабом в связи с гипертиреозом потребовалось у 1 пациента в контрольной группе.

Частота возникновений иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне иммунотерапии представлена в Таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Частота иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне иммунотерапии у обследованных с меланомой

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=42)
пневмонит	2 (4,1%)	2 (4,8%)
колит	1(2,1%)	1(2,4%)
гепатит	1(2,1%)	-
гипертириоз	2(4,1%)	2(4,8%)

Полученные результаты свидетельствуют, что внедрение комплексных программ реабилитации позволяет снизить частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений на 12,5%.

5.2. Оценка эффективности иммунотерапии у больных раком легкого

Эффект настоящего лечения оценен у 69 больного раком легкого.

У 35 (50,7%) больных в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 17 (24,6%) больных, полный ответ не получен (Рисунок 5.6).

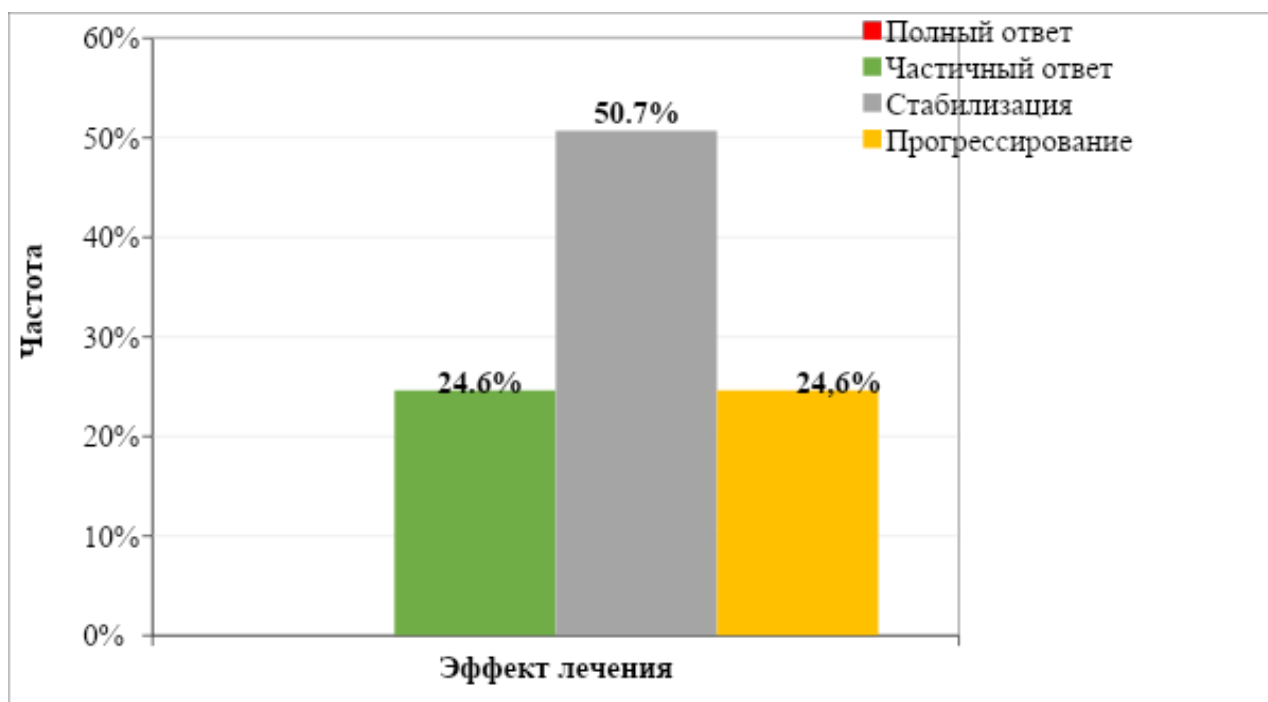


Рисунок 5.6 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных раком легкого

У 17 (24,6%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 10 (14,5%) больных умерли.

При проведении сравнительного анализа эффекта иммунотерапии в основной и контрольной группе было зарегистрировано увеличение количества частичных ответов в группе основной (28,6% против 20,6%), более высокий уровень стабилизации заболевания (54,3% против 47,1%), и сопоставимые показатели прогрессирования процесса (25,7% против 23,5%). Различия статистически недостоверны (Таблица 5.4). Минимальное время наблюдения за больными составило 12 месяцев.

Таблица 5.4 – Характеристика ответов у пациентов с раком легких на терапию по RECIST 1.1

Ответ на терапию	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=34)	
	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	-	-	-	-
Частичный ответ	10	28,6	7	20,6
Стабилизация	19	54,3	16	47,1
Прогрессирование	9	25,7	8	23,5

При анализе взаимосвязи объективного ответа на лечение и нутритивного риска NRS не было выявлено достоверной взаимосвязи, только в обеих группах отмечался тренд лучшего ответа у пациентов с NRS1 (Рисунки 5.7–5.9).

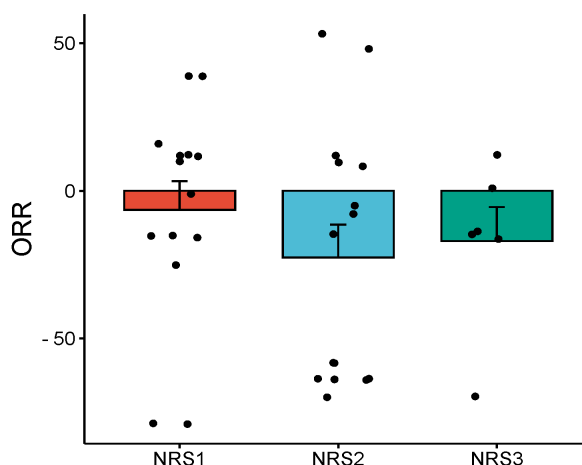


Рисунок 5.7 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов основной группы с раком легкого на момент начала лечения

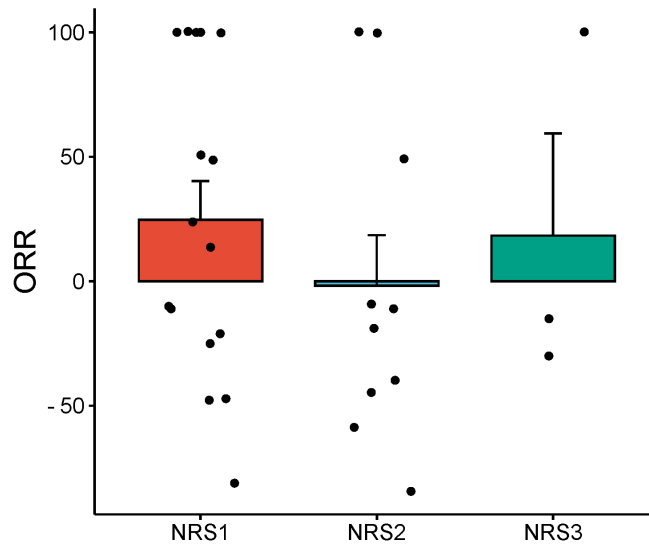


Рисунок 5.8 – Распределение объективного ответа в зависимости от нутритивного риска у пациентов контрольной группы с раком легкого на момент начала лечения

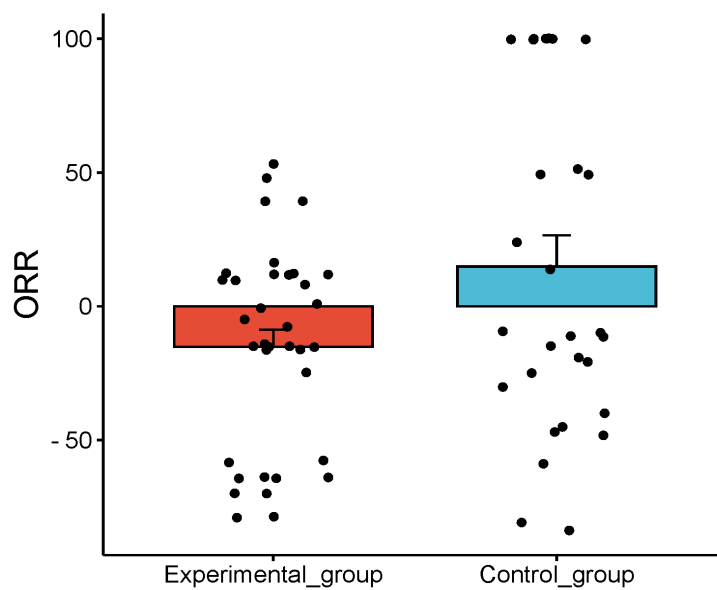


Рисунок 5.9 – Статистическое различие по частоте объективного ответа между двумя группами

Выводы настоящего исследования свидетельствуют о значимости иммунотерапии в лечении пациентов с распространенным раком легких. Полученные данные сравнительного анализа подчеркивают важное влияние программ комплексной реабилитации на улучшение переносимости лечения, качества жизни и облегчение клинических симптомов у пациентов с метастатическим раком легких.

5.3. Сравнительная оценка результатов иммунотерапии у пациентов с раком почки

Эффект настоящего лечения оценен у 58 больного раком почки. У 35 (60,3%) больных в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 8 (13,8%) больных, полный ответ не получен (Рисунок 5.10). У 15 (25,9%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 8 (13,8%) больных умерли.

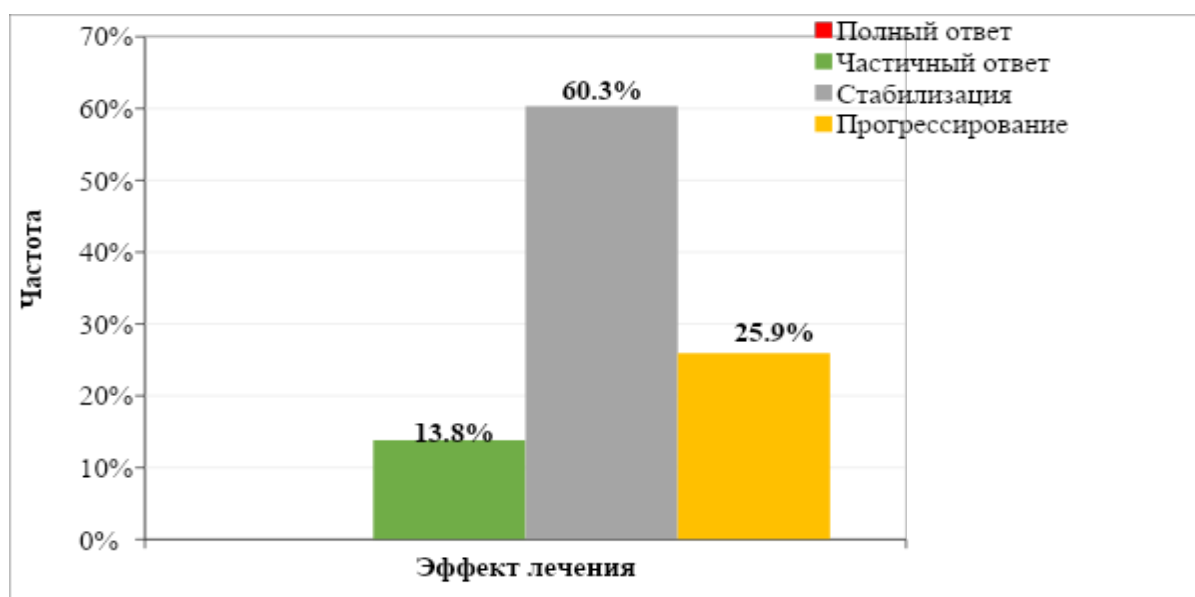


Рисунок 5.10 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных раком почки

В ходе проведения сравнительного анализа эффекта иммунотерапии в экспериментальной и контрольной группах при оценке частоты объективных ответов зарегистрирован более высокий уровень частичных регрессов заболевания в группе с реабилитационным комплексом (27,3% против 14,3%), но одинаковая частота стабилизации процесса (60% против 60,7%) и прогрессирования процесса (26,7% против 25%) (Таблица 5.5). Различия между группами статистически недостоверны.

Таблица 5.5 – Характеристика ответов на терапию у больных раком почки по RECIST 1.1

Ответ на терапию	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=28)	
	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	-	-	-	-
Частичный ответ	4	27,3	4	14,3
Стабилизация	18	60	17	60,7
Прогрессирование	8	26,7	7	25

5.4. Сравнительный анализ эффективности иммунотерапии у больных раком желудка

Появление иммунотерапии позволило улучшить результаты лечения пациентов с диссеминированным раком желудка, что подтверждают результаты международных клинических исследований.

В настоящей работе противоопухолевый эффект был оценен у 32 больных раком желудка. Медиана наблюдения составила 12,5 месяцев (диапазон 2,5–17,9). У 20 (62,5%) больных в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 3 (9,4%) больных, полный ответ не был зарегистрирован (Рисунок 5.11). У 9 (28,1%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 7 (21,8%) больных умерли.

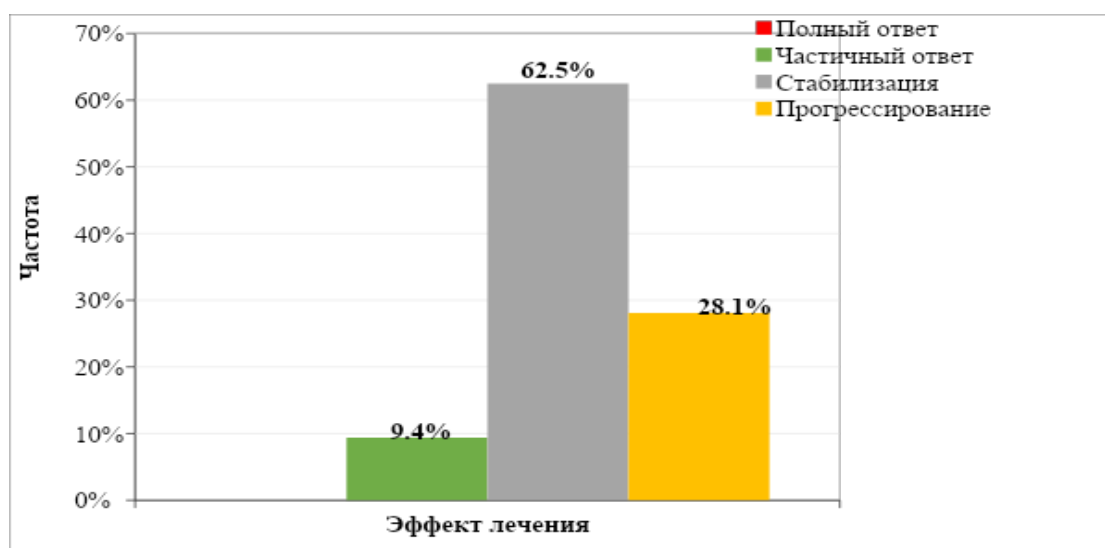


Рисунок 5.11 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных раком желудка

Проводя сравнительный анализ эффекта иммунотерапии в основной и контрольной группах, были отмечены следующие результаты. В обеих группах полного ответа на иммунотерапию не было зарегистрировано. Вероятно, это связано с распространенностью опухолевого процесса и проведением иммунотерапии у пациентов с раком желудка уже в 3 и более линии терапии, когда были исчерпаны возможности химиотерапии. При этом обращало внимание увеличение в основной группе по сравнению с группой контроля количества случаев стабилизации процесса (66,7% против 57,1%), более высокий уровень частичных регрессов заболевания (11,1% против 7,14%) и более низкий уровень прогрессирования процесса (22,2% против 35,7%) (Таблица 5.6). Различия статистически недостоверны. Минимальное время наблюдения за больными составило 6 мес.

Таблица 5.6 – Характеристика ответов на терапию по RECIST 1.1. у обследованных с раком желудка (n=32)

Ответ на терапию	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=14)	
	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	0	0	0	0
Частичный ответ	2	11,1	1	7,14
Стабилизация	12	66,7	8	57,1
Прогрессирование	4	22,2	5	35,7

5.4.1. Анализ профиля нежелательных явлений иммунотерапии у больных метастатическим раком желудка

Оценка токсичности иммунотерапии

В процессе лекарственной терапии нежелательные явления были зарегистрированы у 13 пациентов (72,2%) в основной группе и у 13 пациентов (92,8%) в контрольной группе. В основной группе (n=18) серьезных нежелательных реакций IV степени выраженности в период лечения зарегистрировано не было. В контрольной группе (n=14) был зафиксирован 1 случай анемии 4 степени, потребовавшей госпитализации в стационар и проведению гемотрансфузии.

Проанализировав результаты настоящего исследования, было получено, что наиболее часто у пациентов с распространенным раком желудка в обеих группах на фоне иммунотерапии регистрировались усталость, тошнота, миалгия, повышение уровня аспартат- и аланинаминотрансферазы.

Все регистрируемые побочные реакции в основной группе относились к I–II степеням выраженности по критериям СТСАЕ 5.0.

В Таблице 5.7 представлены частоты НЯ на фоне иммунотерапии.

Таблица 5.7 – Частота нежелательных явлений на фоне иммунотерапии у обследованных с раком желудка (n=32)

Нежелательное явление	Абс. (%)	
	Основная группа (n=18)	Контрольная группа (n=14)
Любое	13(72,2)	13 (92,8)
Артралгия	1 (5,6)	3 (21,4)
Усталость	5 (27,8)	10 (71,4)
Миалгия	1 (5,6)	4 (28,6)
Тошнота	8 (44,4)	11 (78,6)
Диарея	2 (11,1)	2 (14,3)
Повышение АЛТ/АСТ	2 (11,1)	3 (21,4)
Головная боль	2 (11,1)	3 (21,4)
Пирексия	-	1 (7,14)
Кожный зуд	1 (5,6)	1 (7,14)
Гепатит	-	1 (7,14)

У 1 (7,14%) пациента в контрольной группе развился иммуноопосредованный гепатит 2 степени тяжести, который был купирован приемом глюкокортикостероидов.

Медиана времени до развития гепатита составила 2,1 месяца продолжительностью 1,2 месяца. Прекращение иммунотерапии в связи с гепатитом не потребовалось.

У 1 (5,6%) пациента из основной группы и 1 (7,14%), получивших иммунотерапию, развился кожный зуд 1 степени тяжести. Медиана продолжительности составила 1,2 месяца. Прекращение терапии ниволумабом в связи с кожным зудом не потребовалось, кожный зуд разрешился.

Проводя сравнительную оценку нежелательных явлений от проведения иммунотерапии в двух группах, было отмечено то, что в основной группе на фоне комплексной реабилитации достоверно ($p=0,02$) реже регистрировались такие нежелательные явления как усталость у 5 (27,8%) пациентов по сравнению с 10 (71,4%) в группе контроля, артралгия у 1 (5,6%) против 3 (21,4%) и миалгия у 1 (5,6%) против 4 (28,6%) соответственно. Данные различия, вероятно, связаны с влиянием физических упражнений и магнитотерапии, входящих в состав комплексной программы реабилитации, проводимой у пациентов основной группы.

Среди пациентов основной группы, получавших иммунотерапию с нутритивной поддержкой, реже, чем в контрольной группе, регистрировалась тошнота у 8 (44,4 %) против 11 (78,6) соответственно ($p=0,013$).

5.5. Оценка результатов иммунотерапии у больных с опухолями головы и шеи

В настоящем исследовании у больных с опухолями головы и шеи стабилизация была получена у 14 (51,9%) пациентов, частичный ответ – у 3 (11,1%) больных, полный ответ – у 1 (3,7%) пациента и прогрессирование – у 9 (33,3%) больных (Рисунок 5.12), из них 8 (29,6%) умерли.

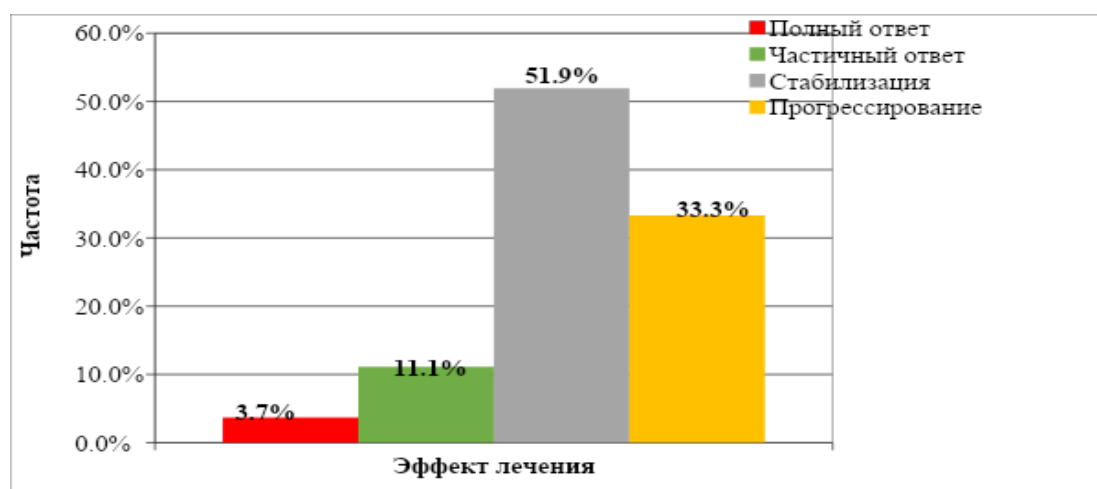


Рисунок 5.12 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных опухолями головы и шеи

При проведении сравнительного анализа эффекта иммунотерапии в основной и контрольной группе были отмечены следующие результаты. Полный ответ на иммунотерапию среди обследованных было документировано только у 1 пациента основной группы (7,1%), частичный ответ имели 2 пациента основной группы (14,3%) и 1 человек в контрольной группе (7,7%). Стабилизация процесса была выявлена в 50,0% случаев в основной группе и 53,8% – контрольной, прогрессирование – в 28,6% и 38,5% случаев, соответственно (Таблица 5.8). Различия статистически недостоверны. Минимальное время наблюдения за больными составило 6 месяцев.

Таблица 5.8 – Характеристика ответов на терапию по RECIST 1.1

Ответ на терапию	Основная группа (n=14)		Контрольная группа (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%
Полный ответ	1	7,14	-	-
Частичный ответ	2	14,3	1	7,7
Стабилизация	7	50	7	53,8
Прогрессирование	4	28,6	5	38,5

Итак, эффективность иммунотерапии в настоящем исследовании была оценена у 90 больных меланомой. У 33 (36,7%) больных в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 22 (24,4%) больных, полный ответ – у 16 (17,7%) больных меланомой. У 19 пациентов (21,1%) отмечалось ускоренное развитие заболевания, из которых 5 (5,5%) больных умерли. Эффективность терапии против опухолей была более высокой в группе, где использовались программы реабилитации, вероятно, за счет уменьшения нежелательных побочных эффектов, улучшения общего состояния больных и точного следования лечебному плану, без отсрочек из-за токсичности. Частота нежелательных явлений в процессе проведения лекарственной терапии составила 70,8% у пациентов основной группы и 83,3% у пациентов контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют, что проведенная реабилитация уменьшила частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений на 12,5%.

Эффект настоящего лечения оценен у 69 больного раком легкого. У 35 (50,7%) больных в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 17 (24,6%) больных, полный ответ не получен. У 17 (24,6%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 10 (14,5%) больных умерли.

Эффект настоящего лечения оценен у 58 больного раком почки. У 35 (60,3%) больных в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 8 (13,8%) больных, полный ответ не получен. У 15 (25,9%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 8 (13,8%) больных умерли.

В настоящей работе противоопухолевый эффект был оценен у 32 больных раком желудка. Медиана наблюдения составила 12,5 месяцев (диапазон 2,5–17,9). У 20 (62,5%) больных в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 3 (9,4%) больных, полный ответ не был зарегистрирован. У 9 (28,1%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 7 (21,8%) больных умерли. В обеих группах полного ответа на иммунотерапию не было зарегистрировано. Вероятно, это связано с распространенностью опухолевого процесса и проведению иммунотерапии у пациентов с раком желудка уже в 3 и более линии терапии, когда были исчерпаны возможности химиотерапии. При этом обращало внимание увеличение в основной группе по сравнению с контрольной количества случаев стабилизации процесса (66,7% против 57,1%), более высокий уровень частичных регрессов заболевания (6,25% против 7,14%), и более низкий уровень прогрессирования процесса (22,2% против 35,7%). Различия статистически недостоверны. Инцидент нежелательных явлений в процессе лекарственной терапии составил 72,2% у пациентов основной группы и 92,8% у пациентов контрольной группы. В основной группе (n= 18) серьезных побочных явлений IV степени выраженности в период иммунотерапии зарегистрировано не было. В контрольной группе (n=14) был зафиксирован 1 случай анемии 4 степени, потребовавшей госпитализации в стационар и проведению гемотрансфузии. Проводя сравнительную оценку нежелательных явлений от проведения иммунотерапии в двух группах было выявлено что, в основной группе на фоне

комплексной реабилитации достоверно ($p=0,02$) реже регистрировались такие нежелательные явления как усталость у 5 (27,8%) пациентов по сравнению с 10 (71,4%) в группе контроля, артралгия у 1 (5,6%) против 3 (21,4%) и миалгия у 1 (5,6%) против 4 (28,6%) соответственно. Среди пациентов основной группы, получавших иммунотерапию с нутритивной поддержкой, реже, чем в контрольной группе, регистрировалась тошнота: у 8 (44,4 %) против 11 (78,6) соответственно ($p=0,013$).

В результате лечения по поводу прогрессирования заболевания (настоящее исследование) больных опухолями головы и шеи стабилизация получена у 14 (51,9%) пациентов, частичный ответ – у 3 (11,1%) больных, полный ответ – у 1 (3,7%) пациента и прогрессирование – у 9 (33,3%) больных, из них 8 (29,6%) умерли. Полный ответ на иммунотерапию среди обследованных был документирован только у 1 пациента основной группы (7,1%), частичный ответ имели 2 пациента основной группы (14,3%) и у 1 человека в контрольной группе (7,7%). Стабилизация процесса была выявлена в 50,0% случаев в основной группе и 53,8% – контрольной, прогрессирование – в 28,6% и 38,5% случаев, соответственно.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

6.1. Влияние комплексной реабилитации на качество жизни у больных с меланомой

Оценка качества жизни при помощи опросника EORTC QLQ-C30 была выполнена 90 обследованным с меланомой. Средний показатель качества жизни до настоящего исследования варьировал от 67 до 103 баллов, составив в среднем $83,6 \pm 2,9$ балла, а после – от 70 до 128 баллов и среднее на уровне $90,5 \pm 4,0$ балла ($p < 0,0001$) (Рисунок 6.1).

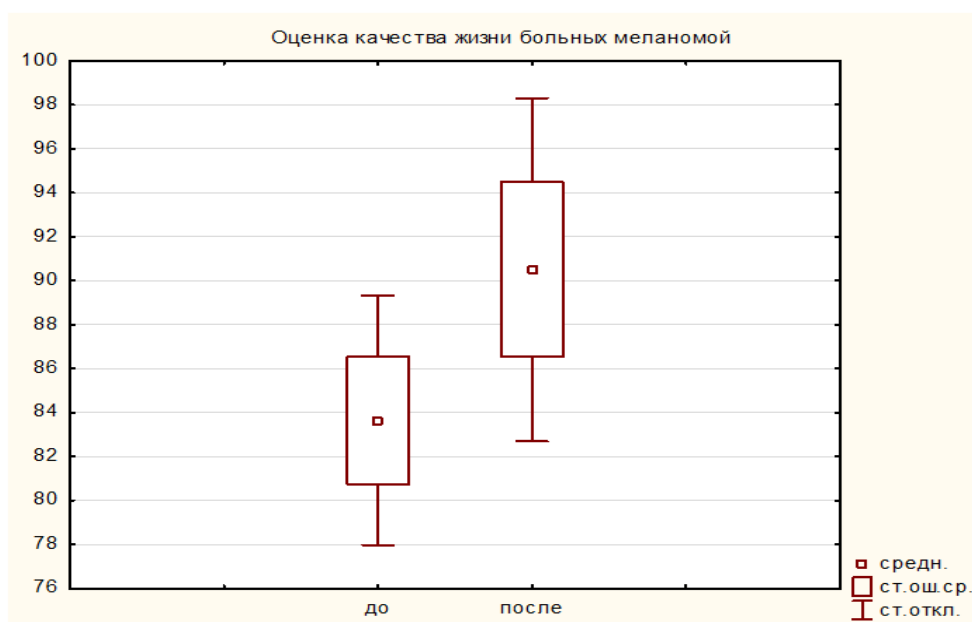


Рисунок 6.1 – Распределение показателя качества жизни до и после проводимого лечения больных меланомой по поводу прогрессирования заболевания

Результаты сравнительной оценки качества жизни пациентов до лечения и после его окончания представлены в Таблице 6.1.

После проведенного лечения были обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами в показателях общего состояния здоровья ($91,4 \pm 3,1$ – основная группа и $90,5 \pm 4,4$ – контрольная группа) и физического

функционирования ($82,5 \pm 1,81$ – основная группа и $93,8 \pm 2,7$ – контрольная группа). Пациенты основной группы продемонстрировали улучшение по симптоматическим шкалам, однако без достижения статистически достоверного различия.

Таблица 6.1 – Показатели качества жизни у пациентов с меланомой до и после комплексной терапии

Компоненты	Основная группа (n=48)		Контрольная группа (n=42)	
	до	после	до	после
<i>Функциональные шкалы</i>				
Физическое функционирование	$82,5 \pm 1,8$	$94,9 \pm 2,1^*$	$81,7 \pm 4,2$	$93,8 \pm 2,7$
Эмоциональное функционирование	$76,5 \pm 3,1$	$88,3 \pm 4,5$	$77,3 \pm 4,5$	$87,6 \pm 3,6$
Рольное функционирование	$84,8 \pm 1,4$	$92,4 \pm 3,3$	$84,4 \pm 1,7$	$91,8 \pm 2,3$
Когнитивное функционирование	$85,7 \pm 3,1$	$90,2 \pm 2,1$	$85,9 \pm 2,4$	$89,5 \pm 3,7$
Социальное функционирование	$90,1 \pm 6,2$	$92,6 \pm 4,7$	$91,4 \pm 3,6$	$91,8 \pm 7,1$
<i>Симптомы</i>				
Слабость	$22,3 \pm 2,2$	$13,2 \pm 2,7$	$23,1 \pm 2,8$	$14,3 \pm 2,3$
Боль	$13,1 \pm 3,7$	$10,3 \pm 1,9$	$13,8 \pm 1,9$	$10,9 \pm 2,5$
Одышка	$2,3 \pm 0,7$	$1,8 \pm 2,2$	$1,9 \pm 2,3$	$1,7 \pm 1,8$
Нарушение сна	$7,7 \pm 1,8$	$6,2 \pm 6,7$	$8,1 \pm 2,3$	$6,7 \pm 1,3$
Тошнота и рвота	$3,1 \pm 5,2$	$2,5 \pm 0,8$	$3,2 \pm 2,9$	$2,4 \pm 1,1$
Потеря аппетита	$8,3 \pm 2,9$	$5,4 \pm 6,2$	$8,1 \pm 3,4$	$5,6 \pm 4,5$
Запор	$5,6 \pm 2,3$	$4,4 \pm 1,6$	$5,1 \pm 4,5$	$4,5 \pm 1,3$
Диарея	$4,2 \pm 2,1$	$2,2 \pm 3,5$	$3,9 \pm 5,6$	$2,7 \pm 6,2$
Общее состояние здоровья	$80,7 \pm 8,4$	$91,4 \pm 3,1^*$	$80,2 \pm 7,3$	$90,5 \pm 4,4$

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы после лечения (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$)

6.2. Оценка влияния медицинской реабилитации на качество жизни у больных раком легкого

Оценка качества жизни выполнена у 69 больных раком легкого. Качество жизни до настоящего исследования составило $88,4 \pm 4,0$ балла, а после $94,1 \pm 3,7$ баллов, различия статистически значимы ($p = 0,005$) (Рисунок 6.2).

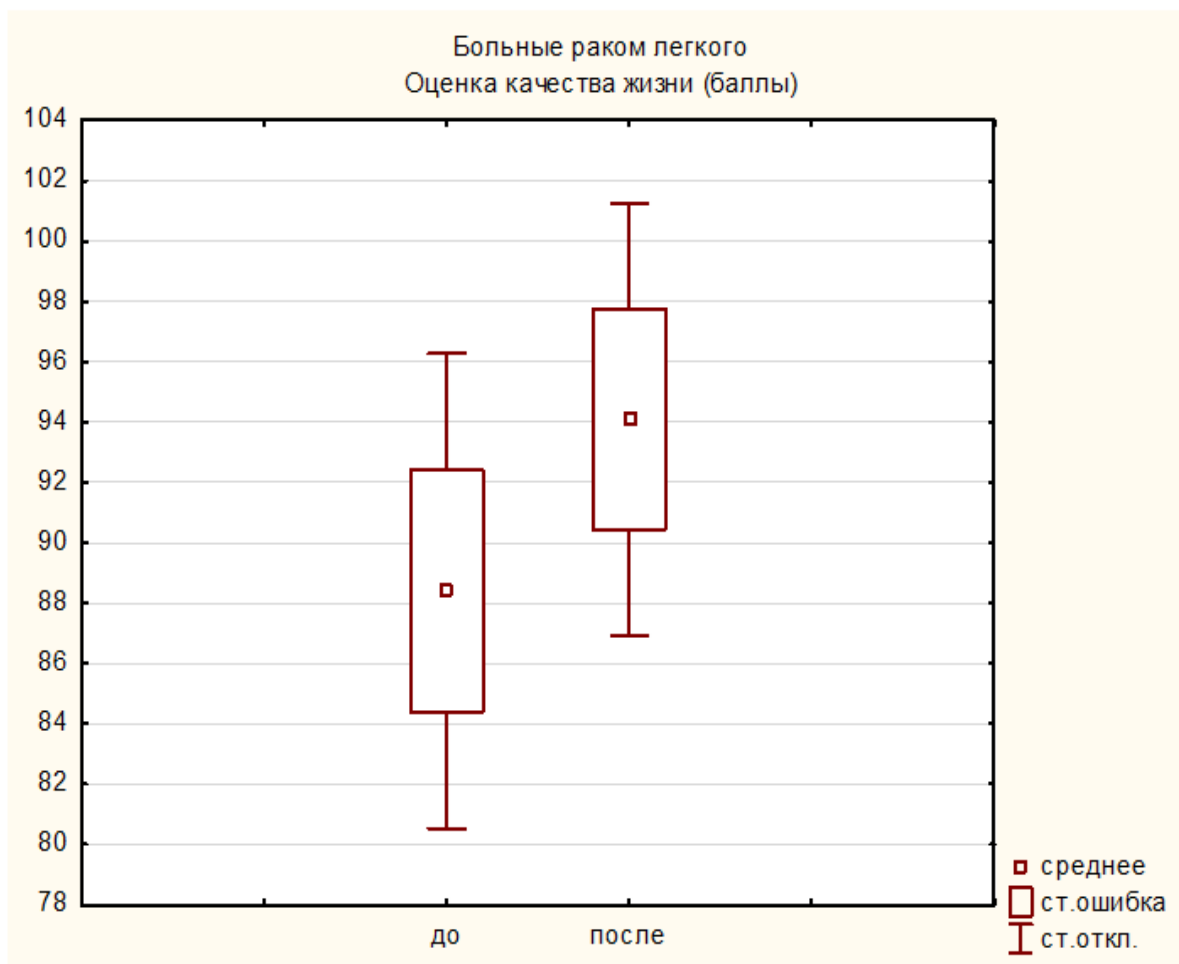


Рисунок 6.2 – Динамика качества жизни больных раком легкого в результате лечения по поводу прогрессирования заболевания

Результаты сравнительной оценки качества жизни пациентов до лечения и после его окончания представлены в Таблице 6.2.

По показателю физического функционирования получены статистические различия ($p < 0,05$) между группами после проведенного лечения ($88,2 \pm 6,7$ – основная группа и $81,7 \pm 4,1$ – контрольная группа). В основной группе наблюдалась положительная динамика по симптоматическим шкалам, однако без достижения статистически достоверного различия.

Таблица 6.2 – Показатели качества жизни у пациентов с раком легкого до и после комплексной терапии

Компоненты	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=34)	
	до	после	до	после
<i>Функциональные шкалы</i>				
Физическое функционирование	70,9 ± 4,3	88,2 ± 6,7*	69,4 ± 5,6	81,7 ± 4,1
Эмоциональное функционирование	61,5 ± 2,4	89,7 ± 4,9	62,3 ± 4,8	88,9 ± 5,5
Рольное функционирование	76,2 ± 3,9	91,6 ± 5,8	76,8 ± 2,7	92,3 ± 4,9
Когнитивное функционирование	80,3 ± 7,2	89,8 ± 6,1	81,1 ± 5,9	87,2 ± 4,3
Социальное функционирование	84,7 ± 5,6	93,1 ± 7,1	83,5 ± 3,5	93,3 ± 8,3
<i>Симптомы</i>				
Слабость	26,8 ± 2,5	17,3 ± 1,8	27,3 ± 4,8	19,4 ± 3,5
Боль	16,3 ± 8,2	9,1 ± 2,4	17,5 ± 6,3	10,2 ± 2,7
Одышка	24,9 ± 7,1	22,3 ± 6,7	25,7 ± 5,9	24,8 ± 6,2
Нарушение сна	5,1 ± 3,8	3,2 ± 2,1	5,8 ± 4,2	5,4 ± 2,9
Тошнота и рвота	1,9 ± 1,7	1,4 ± 2,4	1,8 ± 2,6	1,3 ± 3,5
Потеря аппетита	18,9 ± 4,8	10,3 ± 3,4	16,5 ± 5,1	12,7 ± 2,3
Запор	4,8 ± 3,7	3,2 ± 2,4	4,5 ± 4,2	3,9 ± 3,3
Диарея	5,3 ± 1,5	4,2 ± 3,1	6,7 ± 2,9	4,6 ± 3,5
Общее состояние здоровья	66,8 ± 7,4	83,1 ± 8,7	65,3 ± 5,6	81,2 ± 7,3

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы после лечения (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$)

6.3. Результаты влияния проведения комплексной реабилитации на качество жизни у больных раком почки

Оценка качества жизни выполнена у 58 больных раком почки. Качество жизни до настоящего исследования составило $86,2 \pm 2,6$ балла, а после $92,4 \pm 3,8$ баллов, различия статистически значимы ($p = 0,011$).

Результаты сравнительной оценки качества жизни пациентов до лечения и после его окончания представлены в Таблице 6.3.

Статистически значимые различия зафиксированы ($p < 0,05$) между группами после проведенного лечения по показателю общего здоровья ($78,3 \pm 7,8$ – основная группа и $75,2 \pm 8,6$ – контрольная группа) и болевым синдромом ($12,7 \pm 3,2$ –

основная группа и $10,1 \pm 2,9$ – контрольная группа). В основной группе отмечается общее улучшение по симптоматическим шкалам, но статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 6.3 – Показатели качества жизни у пациентов с раком почки до и после комплексной терапии

Компоненты	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=28)	
	до	после	до	после
<i>Функциональные шкалы</i>				
Физическое функционирование	$71,3 \pm 3,7$	$78,2 \pm 5,3$	$71,2 \pm 3,1$	$76,3 \pm 4,4$
Эмоциональное функционирование	$80,7 \pm 2,5$	$84,6 \pm 4,3$	$79,5 \pm 4,3$	$82,3 \pm 6,1$
Рольное функционирование	$83,6 \pm 7,1$	$89,4 \pm 5,3$	$82,5 \pm 7,2$	$88,4 \pm 4,1$
Когнитивное функционирование	$79,3 \pm 4,2$	$88,1 \pm 5,7$	$79,9 \pm 2,5$	$86,7 \pm 3,9$
Социальное функционирование	$83,6 \pm 8,6$	$90,2 \pm 6,4$	$82,2 \pm 3,4$	$89,1 \pm 7,1$
<i>Симптомы</i>				
Слабость	$31,5 \pm 3,4$	$26,7 \pm 2,1$	$32,1 \pm 2,7$	$28,3 \pm 2,4$
Боль	$15,3 \pm 2,8$	$12,7 \pm 3,2^*$	$17,3 \pm 4,1$	$10,1 \pm 2,9$
Одышка	$11,2 \pm 3,7$	$7,1 \pm 5,3$	$12,1 \pm 4,9$	$6,6 \pm 5,1$
Нарушение сна	$13,1 \pm 4,8$	$8,9 \pm 3,4$	$14,2 \pm 1,8$	$9,7 \pm 4,2$
Тошнота и рвота	$5,8 \pm 6,3$	$2,9 \pm 4,1$	$6,3 \pm 2,3$	$3,7 \pm 3,5$
Потеря аппетита	$12,2 \pm 3,7$	$11,5 \pm 2,7$	$13,4 \pm 2,8$	$12,1 \pm 3,2$
Запор	$4,2 \pm 4,3$	$2,1 \pm 3,5$	$4,8 \pm 2,5$	$2,6 \pm 2,8$
Диарея	$11,3 \pm 1,9$	$9,2 \pm 5,4$	$12,1 \pm 4,9$	$9,8 \pm 4,1$
Общее состояние здоровья	$70,4 \pm 6,4$	$78,3 \pm 7,8^*$	$71,3 \pm 5,6$	$75,2 \pm 8,6$

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы после лечения (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$)

6.4. Влияние комплексной реабилитации на качество жизни у больных раком желудка

Оценка качества жизни выполнена у 32 больных раком желудка. Качество жизни до настоящего исследования составило $88,3 \pm 1,8$ балла, а после $97,1 \pm 1,9$ баллов, различия статистически значимы ($p = 0,001$).

Результаты сравнительной оценки качества жизни пациентов до лечения и после его окончания представлены в Таблице 6.4.

Статистически значимые различия получены ($p < 0,05$) между группами после проведенного лечения по показателю потери аппетита ($25,3 \pm 8,1$ – основная группа и $29,9 \pm 9,4$ – контрольная группа) и диареи ($10,1 \pm 7,3$ – основная группа и $14,3 \pm 8,2$ – контрольная группа). В основной группе отмечается общее положительное направление по симптоматическим шкалам, однако статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 6.4 – Показатели качества жизни у пациентов с раком желудка до и после комплексной терапии

Компоненты	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=14)	
	до	после	до	после
<i>Функциональные шкалы</i>				
Физическое функционирование	$75,2 \pm 3,6$	$83,3 \pm 2,5$	$76,4 \pm 1,9$	$82,5 \pm 2,8$
Эмоциональное функционирование	$83,4 \pm 4,2$	$91,1 \pm 5,7$	$82,7 \pm 6,3$	$92,2 \pm 5,4$
Рольное функционирование	$84,1 \pm 1,9$	$86,5 \pm 4,2$	$83,4 \pm 5,2$	$86,1 \pm 3,5$
Когнитивное функционирование	$83,7 \pm 6,1$	$89,3 \pm 3,4$	$82,2 \pm 5,3$	$87,8 \pm 2,8$
Социальное функционирование	$84,5 \pm 7,2$	$93,1 \pm 4,5$	$84,6 \pm 4,2$	$93,9 \pm 6,3$
<i>Симптомы</i>				
Слабость	$22,5 \pm 3,1$	$18,3 \pm 2,5$	$23,2 \pm 3,5$	$20,1 \pm 1,9$
Боль	$26,3 \pm 4,6$	$17,4 \pm 2,1$	$26,1 \pm 6,7$	$18,1 \pm 3,3$
Одышка	$7,3 \pm 6,2$	$4,5 \pm 3,6$	$7,9 \pm 5,3$	$4,7 \pm 4,5$
Нарушение сна	$8,2 \pm 1,9$	$7,1 \pm 2,8$	$8,7 \pm 8,2$	$7,9 \pm 3,5$
Тошнота и рвота	$22,4 \pm 1,3$	$18,7 \pm 3,7$	$23,9 \pm 4,7$	$19,5 \pm 5,1$
Потеря аппетита	$32,5 \pm 4,3$	$25,3 \pm 8,1^*$	$34,1 \pm 3,5$	$29,9 \pm 9,4$
Запор	$19,7 \pm 4,2$	$12,4 \pm 3,1$	$18,6 \pm 2,3$	$13,1 \pm 5,6$
Диарея	$17,3 \pm 1,5$	$10,1 \pm 7,3^*$	$16,3 \pm 4,3$	$14,3 \pm 8,2$
Общее состояние здоровья	$73,2 \pm 5,3$	$82,5 \pm 6,1$	$72,4 \pm 3,8$	$81,2 \pm 6,9$

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы после лечения (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$)

6.5. Сравнительная оценка влияния программы реабилитации на качество жизни у больных с опухолями головы и шеи

Оценка качества жизни выполнена у 27 больных с опухолями головы и шеи. Качество жизни до настоящего исследования составило $86,6 \pm 1,2$ балла, а после $95,3 \pm 1,6$ баллов, различия статистически значимы ($p=0,011$).

Результаты сравнительной оценки качества жизни пациентов до лечения и после его окончания представлены в Таблице 6.5.

Таблица 6.5 – Показатели качества жизни у пациентов с опухолями головы и шеи до и после комплексной терапии

Компоненты	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=14)	
	до	после	до	после
<i>Функциональные шкалы</i>				
Физическое функционирование	$67,2 \pm 4,6$	$82,4 \pm 3,7$	$65,8 \pm 5,2$	$82,5 \pm 2,8$
Эмоциональное функционирование	$81,2 \pm 2,4$	$90,3 \pm 4,5$	$82,4 \pm 1,9$	$92,2 \pm 5,4$
Рольное функционирование	$85,3 \pm 3,7$	$93,5 \pm 4,1$	$86,2 \pm 1,8$	$86,1 \pm 3,5$
Когнитивное функционирование	$81,8 \pm 1,8$	$88,1 \pm 2,4^*$	$82,5 \pm 4,2$	$84,8 \pm 2,8$
Социальное функционирование	$83,4 \pm 4,4$	$94,2 \pm 3,1$	$84,1 \pm 2,8$	$93,9 \pm 6,3$
<i>Симптомы</i>				
Слабость	$17,2 \pm 2,5$	$14,2 \pm 3,2$	$18,1 \pm 4,6$	$15,5 \pm 3,8$
Боль	$18,1 \pm 3,9$	$14,3 \pm 2,5$	$17,4 \pm 3,2$	$14,4 \pm 2,1$
Одышка	$4,8 \pm 4,3$	$3,2 \pm 6,4$	$5,1 \pm 2,5$	$3,9 \pm 5,2$
Нарушение сна	$21,7 \pm 5,2$	$16,3 \pm 4,3$	$23,2 \pm 4,1$	$18,1 \pm 3,7$
Тошнота и рвота	$9,3 \pm 5,1$	$4,6 \pm 1,9$	$8,8 \pm 3,7$	$5,3 \pm 2,3$
Потеря аппетита	$5,1 \pm 2,8$	$2,8 \pm 3,6$	$4,7 \pm 6,3$	$3,1 \pm 5,1$
Запор	$10,4 \pm 4,2$	$7,3 \pm 2,8$	$11,5 \pm 3,1$	$8,1 \pm 1,9$
Диарея	$5,8 \pm 5,1$	$3,2 \pm 2,4$	$6,5 \pm 4,6$	$3,3 \pm 3,1$
Общее состояние здоровья	$74,2 \pm 5,3$	$89,3 \pm 4,8$	$75,5 \pm 2,8$	$87,1 \pm 4,3$

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями основной группы и контрольной группы после лечения (критерий Манна-Уитни, $p<0,05$)

Анализ полученных данных указывает на обнаружение статистически значимых различий между группами ($p<0,05$) в отношении когнитивной функции

после проведения лечения ($88,1 \pm 2,4$ в основной группе и $84,8 \pm 2,8$ в контрольной группе). В группе основного лечения отмечается улучшение показателей по симптоматическим шкалам, хотя статистически значимых отличий не выявлено.

Итак, конечные результаты исследования показали, что средний показатель качества жизни у пациентов с меланомой перед началом исследования варьировался в диапазоне от 67 до 103 баллов, средний показатель составил $83,6 \pm 2,9$ балла. После проведения исследования этот показатель колебался от 70 до 128 баллов и достиг $90,5 \pm 4,0$ балла ($p < 0,0001$). Дополнительно, результаты анализа показали статистически значимые различия между группами по показателям общего состояния здоровья ($91,4 \pm 3,1$ в основной группе и $90,5 \pm 4,4$ в контрольной группе) и физического функционирования ($82,5 \pm 1,81$ в основной группе и $93,8 \pm 2,7$ в контрольной группе) после проведенного лечения.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами после лечения подтверждаются анализом данных, относящимся к общему состоянию здоровья ($91,4 \pm 3,1$ – основная группа и $90,5 \pm 4,4$ – контрольная группа) и физического функционирования ($82,5 \pm 1,81$ – основная группа и $93,8 \pm 2,7$ – контрольная группа).

Данные о симптоматических шкалах у пациентов основной группы свидетельствуют о положительной динамике, однако статистически достоверных различий не наблюдается.

Оценка качества жизни выполнена у 69 больных раком легкого. Качество жизни до настоящего исследования составило $88,4 \pm 4,0$ балла, а после $94,1 \pm 3,7$ баллов, различия статистически значимы ($p = 0,005$). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) в физическом функционировании между группами после проведенного лечения подтверждаются анализом данных ($88,2 \pm 6,7$ – основная группа и $81,7 \pm 4,1$ – контрольная группа).

В основной группе пациентов отмечена улучшающаяся тенденция по симптоматическим шкалам, хотя статистически значимые различия не подтверждены.

Оценка качества жизни выполнена у 58 больных раком почки. Качество жизни до настоящего исследования составило $86,2 \pm 2,6$ балла, а после $92,4 \pm 3,8$ баллов, различия статистически значимы ($p=0,011$). Полученный анализ данных указывает на наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) между группами после проведенного лечения по показателям общего здоровья ($78,3 \pm 7,8$ – в основной группе и $75,2 \pm 8,6$ – в контрольной группе) и уровню болевого синдрома ($12,7 \pm 3,2$ – в основной группе и $10,1 \pm 2,9$ – в контрольной группе). У пациентов из основной группы отмечается улучшение симптоматических шкал, хотя статистически значимых различий не достигнуто.

Оценка качества жизни выполнена у 32 больных раком желудка. Перед проведением исследования уровень жизни составлял $88,3 \pm 1,8$ балла, а после его завершения увеличился до $97,1 \pm 1,9$ балла, с достоверными статистическими различиями ($p=0,001$). Анализ данных подтверждает наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) между группами после лечения в отношении потери аппетита ($25,3 \pm 8,1$ – основная группа и $29,9 \pm 9,4$ – контрольная группа) и диареи ($10,1 \pm 7,3$ – основная группа и $14,3 \pm 8,2$ – контрольная группа). Анализ данных пациентов с опухолями головы и шеи указывает на статистически значимые различия между группами после лечения в отношении когнитивного функционирования. Следует отметить, что пациенты из основной группы продемонстрировали позитивную динамику по симптоматическим шкалам, хотя статистически значимых различий не было достигнуто.

Результаты показали, что у пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика по симптоматическим шкалам, однако статистически значимых различий не выявлено.

Проведенный анализ данных у пациентов с опухолями головы и шеи показал статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами после проведенного лечения в отношении когнитивного функционирования ($88,1 \pm 2,4$ – основная группа и $84,8 \pm 2,8$ – контрольная группа). У пациентов, получавших комплексную реабилитацию, отмечается положительная динамика симптомов, не достигающая статистической значимости.

ГЛАВА 7. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ КОМПОНЕНТОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОТЕРАПИЮ

7.1. Количественная оценка биохимического маркера sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных с различной локализацией опухоли и практически здоровых людей

Концентрации sPD-L1 исследованы в сыворотке крови 153 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 65 больных онкологическими заболеваниями (1 скрининг), у 58 пациентов (2 скрининг) и у 33 больных (3 скрининг). Результаты представлены в Таблице 7.1.

Концентрация sPD-L1 в сыворотке крови здоровых людей контрольной группы варьировала в широких пределах от 0 до 149 пг/мл. У пациентов со злокачественными опухолями концентрации белка колебались практически в тех же пределах от 1,0 до 123 пг/мл.

Таблица 7.1 – Концентрации sPD-L1 в сыворотке крови общей группы больных онкологическими заболеваниями и у практически здоровых людей

Группа	Измерение	N	sPD-L1, пг/мл		
			Пределы	Медиана; квартили	M±m
⁰ Контроль		153	0-149	14,7; 6,4–29,2	27,2±2,7
Больные (общая группа)	1 скрининг	65	1,0-46,0	7,7; 5,7–12,8	10,2±0,9
	2 скрининг	58	2,6-123	10,5; 6,9–13,9	13,9±2,2
	3 скрининг	33	2,5-101	9,3; 6,4–13,0	13,8±3,1
p	Mann-Whitney U-Test: p _{0vs1} =0,023; p _{0vs2} =0,09; p _{0vs3} =0,087; Wilcoxon Matched Pairs Test: p _{1vs2} =0,0004; p _{1vs3} =0,0045;				

Концентрация сывороточного sPD-L1 в контрольной группе составила 14,7 пг/мл, а среднее значение было равно 27,2±2,7 пг/мл. Содержание этого белка у онкологических пациентов с метастазами было в два раза ниже, чем у контрольной группы. Медианные значения уровня sPD-L1 в сыворотке крови

здоровых людей и онкологических больных в начальном скрининге различались значительно и составили 14,7 и 7,7 пг/мл соответственно ($p=0,023$). Также была выявлена существенная тенденция к снижению содержания sPD-L1 при 2 и 3 скринингах по сравнению с контрольным значением (медианные значения составили 10,5 пг/мл и 9,3 пг/мл соответственно; $p=0,09$).

В группе пациентов с онкологическими заболеваниями в сравнении со здоровым контролем содержание сывороточного sPD-L1 в динамике заметно повышалось. Получены значимые различия в динамике как между 1 и 2 измерениями (1 и 2 скринингами) ($p=0,0004$), так и при 1 и 3 измерениях ($p=0,0045$). Различия в содержания маркера в точках 1 и 3 были статистически незначимы ($p=0,5$).

Из 58 динамических наблюдений концентраций сывороточного sPD-L1 (скрининг 2) в 44 (75,9%) случаях выявлено повышение белка и в 13 (22,4%) – его снижение, у 1 больного значение sPD-L1 не изменилось. Повышение белка колебалось от 1,1 до 10,6 раза, составив по медиане 1,5 раза. Снижение белка колебалось от 1,1 до 5,9 раз, составив по медиане 1,4 раза.

Из 33 динамических наблюдений концентраций сывороточного sPD-L1 (3 скрининг) в 24 (72,7%) наблюдениях выявлено повышение белка и в 8 (24,2%) – его снижение, у 1 пациента уровень маркера не изменился. Повышение уровня белка в сыворотке крови колебалось от 1,1 до 4,6 раз, составив по медиане 1,9 раза. Снижение концентрации маркера колебалось от 1,1 до 3,6 раз, составив по медиане 1,6 раза. Таким образом, примерно у 3/4 пациентов динамические концентрации сывороточного sPD-L1 (2 и 3 скрининги) повышались в результате проводимой терапии.

Изучили связь концентраций сывороточного sPD-L1 в сыворотке крови с полом обследованных, данные представлены в Таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Концентрации sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных и здоровых людей с учетом их пола

Группа	Измерение	Пол	N	sPD-L1, пг/мл		
				Пределы	Медиана; квартили	M±m
Контроль		⁰¹ Муж.	47	0–56,6	9,2; 3,5–16,5	11,1±1,5
		⁰² Жен.	106	0–149	18,5; 7,3–49,5	34,4±3,7
Больные (общая группа)	1 скрининг	¹¹ Муж.	36	1,0–46,0	7,7; 5,5–12,7	10,3±1,4
		¹² Жен.	29	2,8–24,7	7,4; 5,9–13,4	10,1±1,2
	2 скрининг	²¹ Муж.	32	3,4–123	10,8; 7,1–14,0	16,2±3,8
		²² Жен.	26	2,6–27,9	10,2; 6,7–13,8	11,2±1,3
	3 скрининг	³¹ Муж.	20	2,5–101	8,4; 5,1–14,2	15,8±5,1
		³² Жен.	13	5,3–18,9	10,2; 8,1–12,7	10,6±1,1
p	Mann-Whitney U-Test: p _{01vs02} =0,0002; p _{11vs12} =0,9; p _{21vs22} =0,38; p _{31vs32} =0,36; p _{02vs12} =0,0011; p _{02vs22} =0,013; p _{02vs32} =0,09; p _{01vs11,21,31} >0,05.					

Данные показывают, что в контрольной группе уровни маркера значительно ниже у мужчин (медиана 9,2 пг/мл) по сравнению с женщинами (18,5 пг/мл) (p=0,0002) (Рисунок 7.1).

Таким образом, концентрации сывороточного sPD-L1 в контроле и в общей группе онкологических больных мужского пола не отличались на всем протяжении исследования (p>0,05). Концентрации sPD-L1 в сыворотке крови здоровых людей и онкологически больных женщин значимо различались: 1 скрининг – p=0,0011, 2 скрининг – p=0,013, 3 скрининг – сильная тенденция к различию, p=0,09.

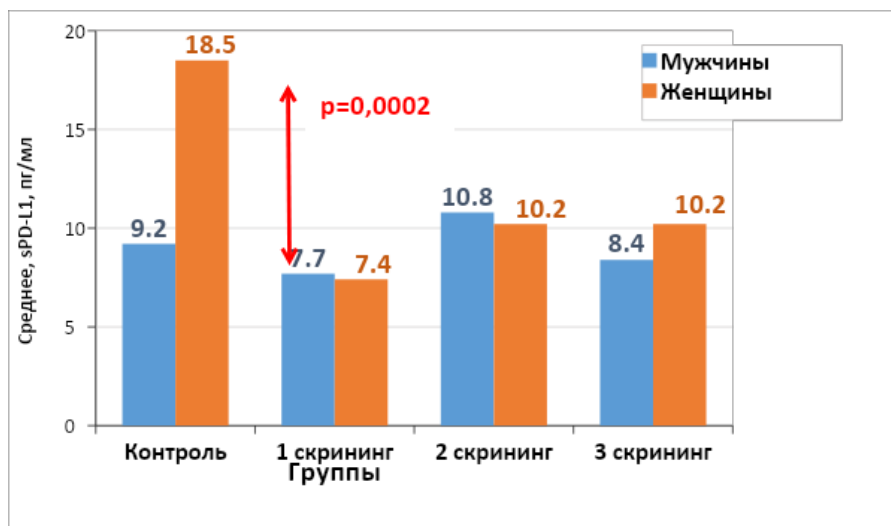


Рисунок 7.1 – Медианы концентрации sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных, а также у здоровых людей в зависимости от пола обследованных

Проведен анализ связей между уровнем сывороточного sPD-L1 и возрастом у обследованных пациентов и здоровых людей. Полученные данные не указывают на наличие корреляционной связи между этими показателями ни в группе контроля ($r_s=0,06$), ни в группе пациентов с онкологическими заболеваниями: на первом скрининге - $r_s=-0,14$; $p>0,05$; на втором скрининге - $r_s=0,05$; $p>0,05$; на третьем скрининге - $r_s=0,29$; $p>0,05$. Кроме того, медианы уровней белка у пациентов в возрасте до 50 лет и старше 50 лет оказались сходными и составили 7,6 и 7,7 пг/мл соответственно ($p>0,05$).

Следовательно, возраст и пол не играют существенной роли при анализе уровня концентрации sPD-L1 у пациентов с онкологическими заболеваниями во время лечения и наблюдения за динамикой заболевания.

7.1.1. Содержание sPD-L1 в сыворотке крови онкологических пациентов в зависимости от основных клиничко-морфологических факторов заболевания

Был проведен анализ связи между уровнями sPD-L1 в сыворотке крови пациентов с онкологическими заболеваниями и критериями распространенности заболевания в соответствии с системой TNM.

Проведенный анализ связи уровня концентрации sPD-L1 в сыворотке крови онкологических пациентов с критериями распространенности заболевания по системе TNM не показал статистически значимой зависимости при всех трех исследованиях маркера ($p > 0,05$) (Рисунок 7.2).

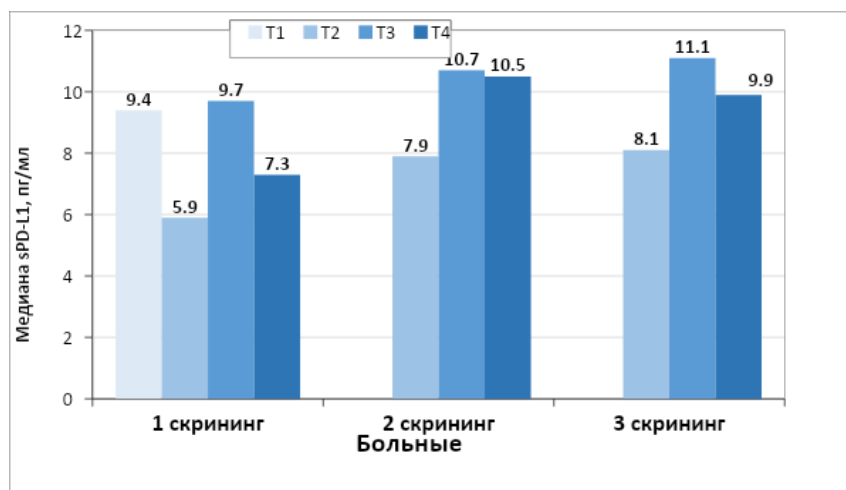


Рисунок 7.2 – Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных, исследованные в динамике в зависимости от критерия распространенности заболевания T

При всех 3-х динамических исследованиях маркера наблюдали наименьшие медианы концентрации sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных с критерием N0 и наибольшие – при критерии N1, различия были статистически значимы при 1 скрининге 1 ($p = 0,0024$), данные представлены на Рисунке 7.3.

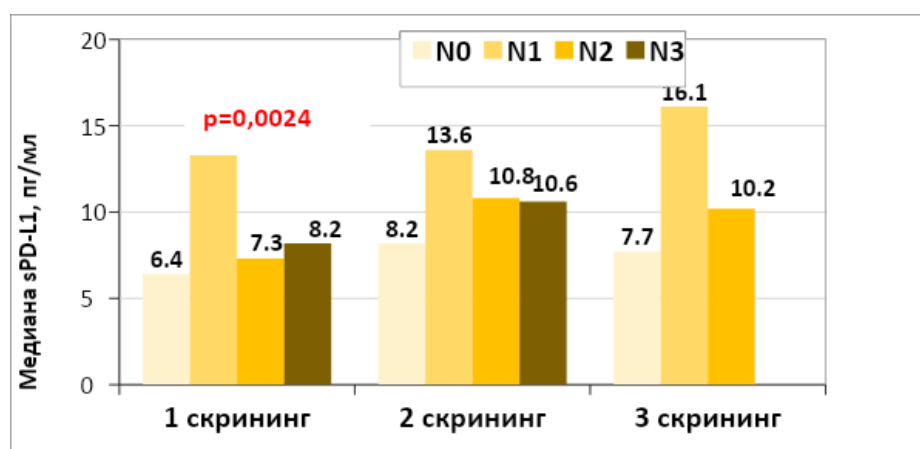


Рисунок 7.3 – Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных, исследованные в динамике в зависимости от наличия регионарных метастазов

Наблюдали значимое увеличение медиан концентрации sPD-L1 в сыворотке крови больных с критерием распространенности заболевания М при динамическом исследовании маркера в 1 и 2 скринингах (соответственно $p=0,0049$ и $p=0,049$) (Рисунок 7.4).

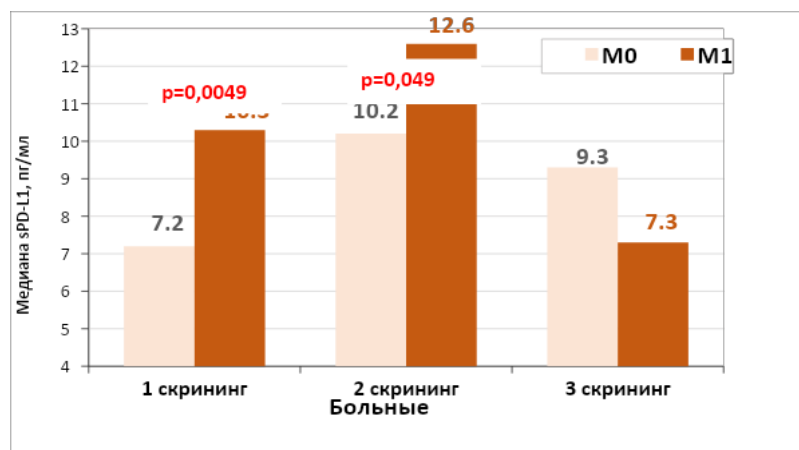


Рисунок 7.4 – Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных, изученных в динамике с учетом критерия распространенности заболевания М

Был проведен анализ связи концентраций sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных в зависимости от стадии заболевания.

Наблюдали заметное повышение медиан концентрации sPD-L1 в сыворотке крови больных по мере увеличения стадии заболевания, при 2 скрининге различия были значимы (повышение с 6,9 до 13,7 пг/мл, $p=0,02$) (Рисунок 7.5).

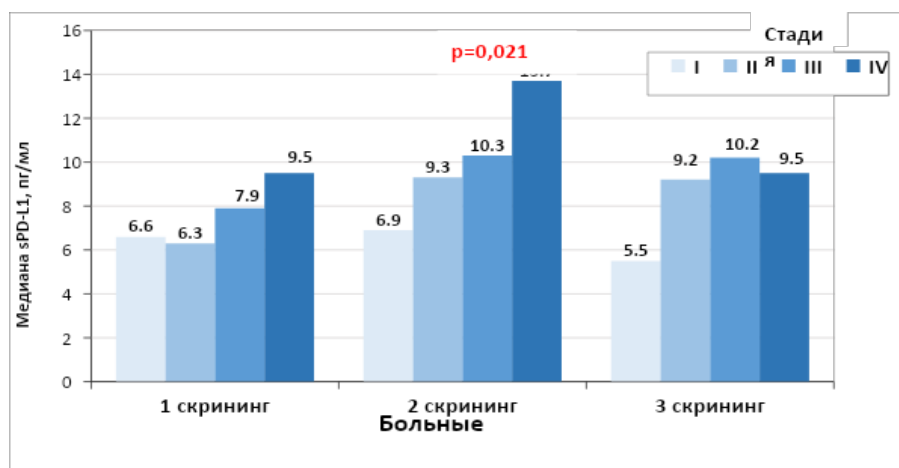


Рисунок 7.5 – Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных, изученные в динамике с учетом стадии заболевания

В сводной Таблице 7.3 представлены результаты анализа взаимосвязи уровней sPD-L1 в сыворотке крови у пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Наименьшие значения концентраций были отмечены при благоприятной высокой степени дифференцировки опухоли, тогда как наибольшие значения наблюдались при неблагоприятной низкой степени дифференцировки опухоли. Важно отметить, что различия между группами оказались статистически не значимыми (Рисунок 7.6).

Таблица 7.3 – Концентрации sPD-L1 в сыворотке крови больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группа	Измерение	G	N	sPD-L1, пг/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	G1	4	6,7	5,7–7,4
		G2	46	7,7	5,4–12,6
		G3	14	11,3	6,5–21,2
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,3		
	2 скрининг	G1	4	7,6	6,7–8,6
		G2	40	10,6	6,8–14,0
		G3	13	11,1	8,3–14,3
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,3		
	3 скрининг	G1	2	5,9	4,5–7,3
		G2	23	9,3	6,9–13,1
		G3	7	9,5	5,0–22,0
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,35		

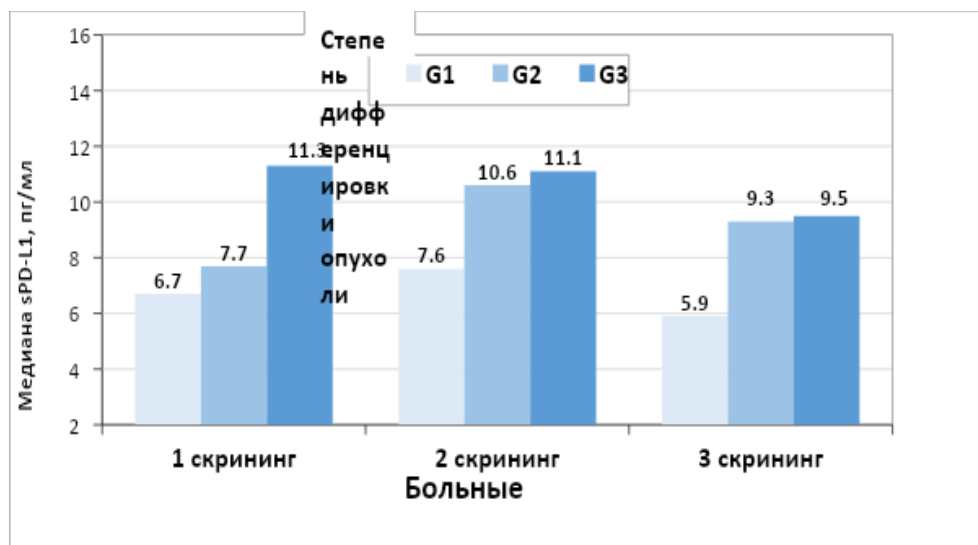


Рисунок 7.6 – Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови больных, измеренные в динамике, с учетом степени дифференцировки опухоли

Проводилась оценка концентрации sPD-L1 в сыворотке крови пациентов с онкологическими заболеваниями в группах с учетом динамики проводимой терапии (Таблица 7.4). Не было обнаружено статистически значимой связи концентраций sPD-L1 в сыворотке крови пациентов с эффектом лечения как исходно, так и в динамике.

Не зафиксировано корреляционной зависимости между эффективностью химиотерапии и динамикой концентраций sPD-L1 ($r_s = 0$) при 1 и 2 скринингах. При 3 скрининге выявлена слабая обратная зависимость между вышеуказанными факторами ($r_s = -0,35$; $p > 0,05$). Таким образом, динамические концентрации сывороточного sPD-L1 не обладали предсказательной способностью эффективности проводимого лечения пациентов.

Таблица 7.4 – Динамическая связь уровней PD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных с эффективностью химиотерапии

Измерение	Эффект лечения	N	sPD-L1, пг/мл	
			Медиана	Квартили
1 скрининг	Стабилизация	26	7,4	5,2–10,2
	Частичный эффект	15	7,4	6,3–14,8
	Прогрессирование	24	8,8	5,8–14,8
	p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,8		
2 скрининг	Стабилизация	23	8,4	6,5–10,9
	Частичный эффект	15	12,6	8,0–15,2
	Прогрессирование	20	10,9	7,6–15,5
	p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,9		
3 скрининг	Стабилизация	14	9,4	5,5–11,1
	Частичный эффект	12	9,9	7,7–17,2
	Прогрессирование	7	5,1	4,5–13,4
	p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,9		

* 1 – стабилизация, 2 – частичный эффект, 3 – прогрессирование

Не обнаружено статистически значимой связи концентраций sPD-L1 в сыворотке крови пациентов с наличием нутритивной недостаточности как исходно, так и в динамике, данные представлены в Таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Динамика концентраций sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных в зависимости от степени нутритивной недостаточности

Измерение	Нутритивная недостаточность	N	sPD-L1, пг/мл	
			Медиана	Квартили
1 скрининг	Нет	31	8,2	5,4–14,8
	Средняя	22	7,3	5,4–12,6
	Тяжелая	12	6,4	5,9–9,0
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,4			
2 скрининг	Нет	25	12,5	8,3–15,2
	Средняя	21	8,8	6,7–12,8
	Тяжелая	12	9,2	6,9–13,0
	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,2			
3 скрининг	Нет	14	10,0	5,3–22,0
	Средняя	12	8,7	8,7–14,2
	Тяжелая	7	9,2	5,5–10,2
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,7			

Провели анализ сывороточных концентраций sPD-L1 у онкологических больных с метастазами в зависимости от морфологического строения опухоли (Таблица 7.6). Получены статистически значимые различия концентраций маркера у больных с разными гистологическими опухолями как до лечения ($p=0,0075$), так и в динамике проводимой терапии ($p=0,028$). Так, при 1 скрининге наименьшие медианы сывороточного sPD-L1 выявлены в группе больных меланомой кожи (6,0–8,4 пг/мл), а наибольшие – в группе больных раком почки (11,5–15,5 пг/мл).

В группе больных меланомой при анализе динамики исследуемого маркера установлено статистически значимое повышение медианы сывороточного sPD-L1 как при 2 скрининге по сравнению с таковой до лечения (7,0 и 6,0 пг/мл соответственно, $p=0,014$), так и при 3 скрининге (8,4 пг/мл против 6,0 пг/мл, $p=0,023$). Также значимое повышение медианы белка при 2 скрининге выявлено в группе больных раком головы и шеи (11,5 против 7,5 пг/мл, $p=0,022$). Следует также отметить незначимое повышение медиан sPD-L1 в динамике у больных раком легкого.

Следовательно, на начальном этапе исследования (1 скрининг) у пациентов с разными типами злокачественных опухолей наблюдались статистически значимые различия в концентрации сывороточного sPD-L1, а также отмечалась различная динамика изменений этого маркера в разных группах.

Таблица 7.6 – Динамические концентрации sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от локализации опухоли

Измерение	Диагноз	N	sPD-L1, пг/мл	
			Медиана	Квартили
1 скрининг	Меланома	23	6,0	4,7–7,7
	Голова-шея	11	7,5	5,4–12,6
	Желудок	7	12,8	7,4–16,6
	Почка	8	14,9	9,0–22,6
	Легкое	8	8,8	6,9–17,3
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,0075			
2 скрининг	Меланома	20	7,0	5,4–10,8
	Голова-шея	10	11,5	7,9–13,9
	Желудок	7	14,3	10,2–21,0
	Почка	6	11,5	10,3–13,4
	Легкое	7	11,1	7,3–13,8
	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,16			
3 скрининг	Меланома	14	8,4	5,5–10,2
	Голова-шея	3	4,5	4,5–6,9
	Желудок	3	6,4	4,2–13,4
	Почка	1	15,5*	
	Легкое	5	12,7	9,5–18,9
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,028			

* абсолютное значение

Рассчитали коэффициенты соотношения концентраций sPD-1/sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных с разными нозологическими формами опухолей и с подтвержденными метастазами в сравнении и таковыми в группе контроля (Таблица 7.7).

Таблица 7.7 – Коэффициенты соотношения концентраций sPD-1/sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных общей группы и у практически здоровых людей

Группа	Измерение	N	sPD-1/sPD-L1	
			Пределы	Медиана; квартили
⁰ Контроль		148	0,3–245	2,7; 1,3–5,8
Больные (общая группа)	1 скрининг	65	0,1–68,2	6,0; 3,4–9,9
	2 скрининг	58	0–34,6	5,2; 2,2–10,6
	3 скрининг	33	0–21,4	4,7; 2,9–6,8
p	Mann-Whitney U-Test: p _{0vs1} <0,0001; p _{0vs2} =0,006; p _{0vs3} =0,047; Wilcoxon Matched Pairs Test: p _{1vs2} =0,46; p _{1vs3} =0,0015;			

Получены значимые различия в показателях коэффициента соотношения sPD-1/sPD-L1 у онкологических больных в сравнении с контролем на всех этапах скрининга. При этом наблюдали значимое снижение показателя соотношения sPD-1/sPD-L1 при 3 скрининге по сравнению с 1 скринингом.

7.1.2. Концентрация sPD-L1 в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от характера опухоли

Также проведен анализ маркера sPD-L1 у пациентов с меланомой кожи [18], в результате которого была оценена связь исходных концентраций sPD-L1 с морфологическим вариантом опухоли. Медианная концентрация белка составила 6,4 (24,6–8,0 пг/мл) у 6 пациентов с эпителиоидноклеточным гистологическим вариантом меланомы и 5,9 (4,8–7,3) пг/мл у 15 пациентов с пигментным вариантом меланомы. Различия между группами не являются статистически значимыми ($p > 0,05$). К сожалению, другие варианты гистологического строения меланомы были представлены единичными наблюдениями, поэтому сопоставление с ними не выполняли. Незначимы были и различия медиан sPD-L1 в малочисленных группах больных меланомой с различной локализацией опухоли ($p > 0,05$).

У больных меланомой выявлена слабая прямая корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sPD-L1: при 1 скрининге ($r_s = 0,37$; $p > 0,05$), при 2 скрининге ($r_s = 0,4$; $p > 0,05$), при 3 скрининге 3 ($r_s = 0,41$; $p > 0,05$).

Таким образом, подводя итоги анализа концентраций sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных при динамическом наблюдении и лечении следует отметить:

- медиана sPD-L1 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 14,7 пг/мл. Медиана sPD-L1 в общей группе онкологических больных (1 скрининг) была значимо ниже, чем в контроле (7,7 пг/мл, $p = 0,023$). В дальнейшем (2 и 3 скрининги) медианы sPD-L1 также были заметно ниже, чем в контроле и составили 10,5 пг/мл и 9,3 пг/мл соответственно (тенденция к различию, $p = 0,09$).

- По сравнению с 1 скринингом медиана маркера значительно увеличилась как при 2 скрининге ($p=0,0004$), так и при 3 скрининге ($p=0,0045$). Частота повышения концентраций сывороточного sPD-L1 относительно исходного уровня (1 скрининг) во время лечения составила 75,9% (2 скрининг) и 72,7% (3 скрининг).
- Были обнаружены статистически значимые различия в концентрациях sPD-L1 в сыворотке крови между здоровыми мужчинами (с медианой 9,2 пг/мл) и женщинами (18,5 пг/мл), ($p=0,0002$). Не было обнаружено различий в уровнях исследуемого маркера между мужчинами и женщинами с различными онкологическими заболеваниями.
- Концентрации sPD-L1 в сыворотке крови не коррелировали с возрастом у обследованных, включая как здоровых людей, так и пациентов с онкологическими заболеваниями.
- Медианы sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных не отражали критерий T системы TNM во всех 3-х его динамических замерах (скринингах).
- Меньшие медианы sPD-L1 выявлены в подгруппах с критерием N0 по сравнению с N1, однако статистически значимо бóльшие медианы маркера обнаружены в подгруппах с критерием M1 (1 скрининг – 10,3 пг/мл против 7,2 пг/мл, $p=0,0049$; 2 скрининг – 12,6 пг/мл против 10,2 пг/мл, $p=0,049$).
- Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных с I стадией опухолевого процесса во всех подгруппах были наименьшими. Медианы sPD-L1 у больных при 2 скрининге статистически значимо повышались при увеличении стадии заболевания с 6,9 пг/мл до 13,7 пг/мл, ($p=0,021$).
- При всех динамических измерениях наименьшие уровни sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных выявлены при высокой степени дифференцировки опухоли ($p>0,05$).
- Концентрации sPD-L1 не отражали эффект химиотерапии и степень нутритивной недостаточности.

- Не установлено значимых различий содержания сывороточного sPD-L1 в группах без нарушений общего и биохимического анализов крови, а также ЭКГ во всех 3-х скринингах.
- Статистически значимо меньшая медиана sPD-L1 выявлена у больных меланомой кожи при 1 скрининге (6,0 пг/мл), а наибольшая – у больных раком почки (14,9 пг/мл) ($p=0,0075$).
- У больных меланомой выявлена слабая незначимая прямая корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sPD-L1 (1 скрининг - $r_s=0,37$; $p>0,05$; 2 скрининг - $r_s=0,4$; $p>0,05$; 3 скрининг - $r_s=0,41$; $p>0,05$).

Таким образом, концентрации sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных с подтвержденными метастазами в результате проводимого лечения значимо повышались у 3/4 пациентов, особенно при неблагоприятных клинических факторах – II–IV стадии, критерии M1 системы TNM, степени дифференцировки опухоли G2–G3, оставаясь при этом значительно более низкими, чем в контроле. Концентрации sPD-L1 слабо отражали эффективность проводимой химиотерапии.

7.2. Содержание биохимического маркера В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных и здоровых людей

В Таблице 7.8 представлены результаты исследования В7-Н3 в сыворотке крови 20 практически здоровых людей, которые составляют группу контроля, а также у 60 онкологических больных (1 скрининг), у 34 онкологических больных (2 скрининг) и у 34 онкологических больных (3 скрининг). У здоровых людей из группы контроля концентрации В7-Н3 в сыворотке крови колебались в узком диапазоне от 9,1 до 24,8 нг/мл, и распределение белка соответствовало нормальному распределению Гаусса.

Медиана и среднее значение белка в этой группе были близки и равнялись соответственно 13,9 нг/мл и $15,0 \pm 1,2$ пг/мл; верхнее значение 95% доверительного интервала равнялась 24,2 нг/мл и это значение было нами принято за «пороговое». В то же время значения сывороточного В7-Н3 в общей группе онкологических

больных с подтвержденными метастазами колебались в более широких пределах от 10,7 до 203 нг/мл и характеризовались существенно бóльшей частотой выявления «высоких» значений сывороточного маркера В7-НЗ.

Так, частота повышенных концентраций маркера в сыворотке крови онкологических больных относительно указанного порога (24 нг/мл) при 1 скрининге равнялась 66,7% (40 из 60), при 2 скрининге составила 52,9% (18 из 34), а при 3 скрининге снизилась до 50,0% (17 из 34). Таким образом, от половины до 2/3 пациентов имели повышенные относительно контроля концентрации исследуемого белка в сыворотке крови.

Таблица 7.8 – Концентрации В7-НЗ в сыворотке крови общей группы онкологических больных и у практически здоровых людей

Группа	Измерение	N	В7-НЗ, нг/мл		
			Пределы	Медиана; Квартили	M±m
⁰ Контроль		20	9,1–24,8	13,9; 10,3–19,9	15,0±1,2
Больные (общая группа)	1 скрининг	60	10,7–203	28,8; 22,4–43,9	35,7±3,6
	2 скрининг	34	12,0–53,2	24,2; 18,0–29,7	26,1±1,8
	3 скрининг	34	13,4–60,3	23,5; 18,3–31,7	26,6±1,9
p	Mann-Whitney U-Test: $p_{0vs1}<0,0001$; $p_{0vs2}<0,0001$; $p_{0vs3}<0,0001$; Wilcoxon Matched Pairs Test: $p_{1vs2}=0,086$; $p_{1vs3}=0,17$.				

Так, медианы В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных независимо от времени выполнения исследования (1, 2, 3 скрининги) статистически высокозначимо были выше, чем в группе контроля, составив 28,8 нг/мл, 24,2 нг/мл, 23,5 нг/мл против 13,9 нг/мл соответственно ($p<0,0001$).

Выявлена сильная тенденция к снижению медиан концентрации сывороточного В7-НЗ в результате проведения лечения с 28,8 нг/мл при 1 скрининге до 24,2 нг/мл ($p=0,089$) при 2 скрининге, однако при 3 скрининге медиана маркера почти не изменилась и составила 23,5 нг/мл ($p=0,17$).

Из 34 динамических наблюдений концентраций сывороточного В7-НЗ (2 скрининг) в 22 (64,7%) наблюдениях выявлено снижение белка относительно 1 скрининга и в 12 (35,3%) – его повышение. Повышение белка колебалось от 1,1

раза до 2,7 раз, составив по медиане 1,2 раза. Снижение уровней белка колебалось от 1,1 раза до 5,9 раз, составив по медиане 1,3 раза (Рисунок 7.7).

Из 34 динамических наблюдений концентраций сывороточного В7-НЗ (3 скрининг) в 21 (61,8%) наблюдении выявлено снижение концентрации белка относительно 1 скрининга и в 13 (38,2%) – его повышение. Снижение концентрации маркера у онкологических больных в сыворотке крови колебалось от 1,1 до 4,6 раз, составив по медиане 1,3 раза. Повышение уровня белка колебалось от 1,1 до 2,3 раз, составив по медиане 1,3 раза.

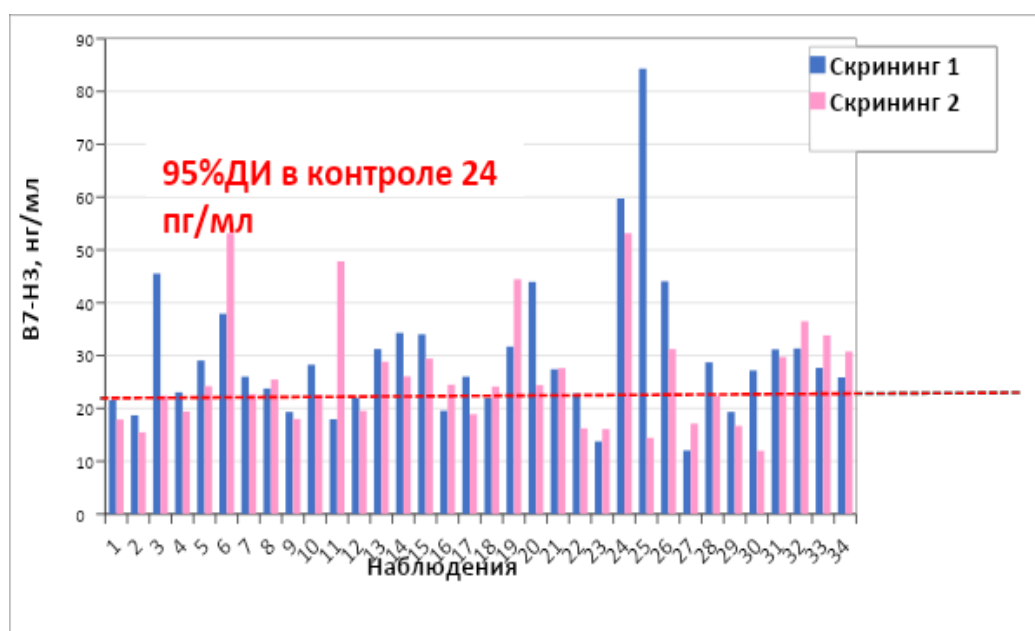


Рисунок 7.7 – Концентрации В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных в динамике (1 и 2 скрининги)

Таким образом, почти у 2/3 пациентов динамические концентрации сывороточного В7-НЗ снижались в результате проводимого лечения (2 скрининг), незначительно меняясь в дальнейшем (3 скрининг), но оставались более высокими в половине наблюдений по сравнению с контролем.

Исследовали связь концентраций В7-НЗ у здоровых людей и онкологических больных с полом обследованных, данные представлены в Таблице 7.9. Не было установлено статистически значимой связи концентраций В7-НЗ в сыворотке крови всех групп обследованных здоровых людей и пациентов с их полом.

Таблица 7.9 – Концентрации В7-Н3 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями, а также у практически здоровых людей с учетом их пола

Группа	Измерение	Пол	N	В7-Н3, нг/мл		
				Пределы	Медиана; Квартили	>24
°Контроль		⁰¹ Муж.	-			
		⁰² Жен.	20	9,0–24,8	13,9; 10,3–19,9	66,7%
Больные (общая группа)	1 скрининг	¹¹ Муж.	34	10,7–203	31,3; 22,0–43,9	64,7%
		¹² Жен.	26	12,0–49,3	28,5; 23,6–34,0	69,2%
	2 скрининг	²¹ Муж.	21	12,0–53,2	24,2; 17,9–33,8	52,4%
		²² Жен.	13	15,5–31,2	24,2; 22,4–27,6	53,9%
	3 скрининг	³¹ Муж.	21	13,4–60,3	24,4; 18,4–33,1	52,4%
		³² Жен.	13	16,9–40,5	22,9; 18,3–26,6	46,2%
p	Mann-Whitney U-Test: p _{11vs12} =0,66; p _{21vs22} =0,99; p _{31vs32} =0,67					

Оценили корреляционные зависимости концентраций сывороточного В7-Н3 с возрастом обследованных здоровых людей и онкологических больных разных групп. Так, в группе контроля установлена значимая обратная корреляционная связь между указанными показателями ($r_s = -0,55$; $p < 0,05$), стало быть, обследованным более старшего возраста соответствовали более низкие значения белка. Так, медиана белка у 12 обследованных моложе 45 лет составила 16,8 (12,2–21,7) нг/мл, тогда как у 8 обследованных от 45 лет и старше – 11,0 (10,3–12,3) нг/мл ($p = 0,16$).

В группе пациентов с онкологическими заболеваниями (1 скрининг) не установлено корреляционной зависимости между концентрацией В7-Н3 в сыворотке крови и их возрастом ($r_s = 0,15$; $p > 0,05$), зависимость была слабой, но значимой при 2 скрининге ($r_s = 0,35$; $p < 0,05$) и отсутствовала при 3 скрининге ($r_s = 0,14$; $p > 0,05$). Медианы концентраций белка в группах больных в возрасте моложе и старше 50 лет при 1 скрининге были сопоставимы, составив 29,9 и 28,6 нг/мл соответственно, при 2 скрининге – 20,6 и 24,3 нг/мл соответственно ($p = 0,16$) и при 3 скрининге – 28,0 и 23,5 нг/мл соответственно ($p = 0,6$).

Следовательно, возраст и пол не имеют существенного влияния на анализ концентраций В7-Н3 при оценке данного маркера у группы пациентов с онкологическими заболеваниями.

7.2.1. Содержание В7-НЗ в сыворотке крови пациентов с онкологическими заболеваниями в зависимости от ключевых клинико-морфологических факторов заболевания

Проанализировали влияние уровней В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности заболевания по системе TNM. Регистрировали увеличение медиан концентрации В7-НЗ в сыворотке крови онкологических пациентов по мере увеличения критерия распространенности заболевания Т при 2 и 3 скринингах, различия статистически значимы ($p < 0,05$). При этом медианы В7-НЗ при 2 и 3 скринингах и критерии Т1–Т2 были наиболее близки к таковой у практически здоровых людей группы контроля (Рисунок 7.8).

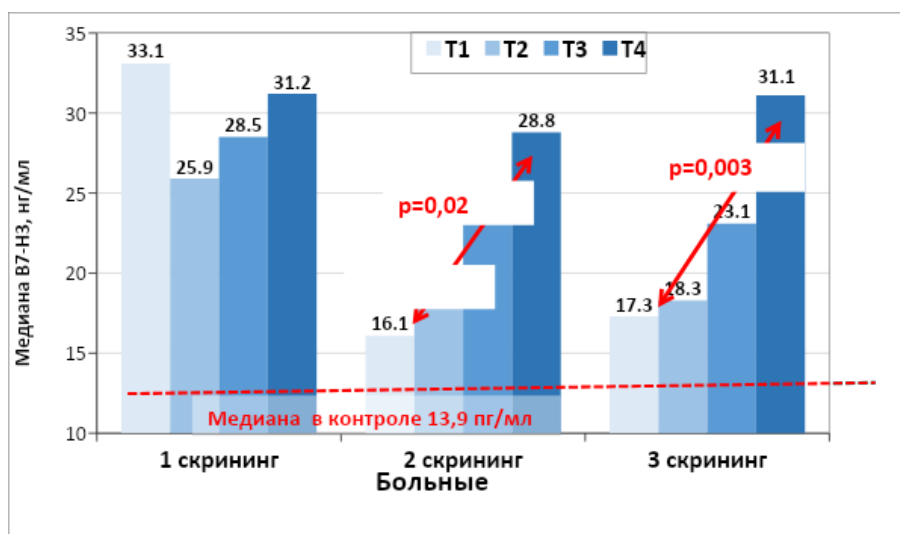


Рисунок 7.8 – Медианы концентраций В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике с учетом критерия распространенности заболевания Т

Оценили частоту повышенных относительно контроля концентраций В7-НЗ (более 24 нг/мл) в сыворотке крови онкологических больных с учетом критерия Т. Следует отметить, заметное увеличение частоты выявления повышенных значений маркера при увеличении критерия Т (2 скрининг, $p=0,27$) и статистически значимое увеличение частоты (3 скрининг, $p=0,035$) (Рисунок 7.9).

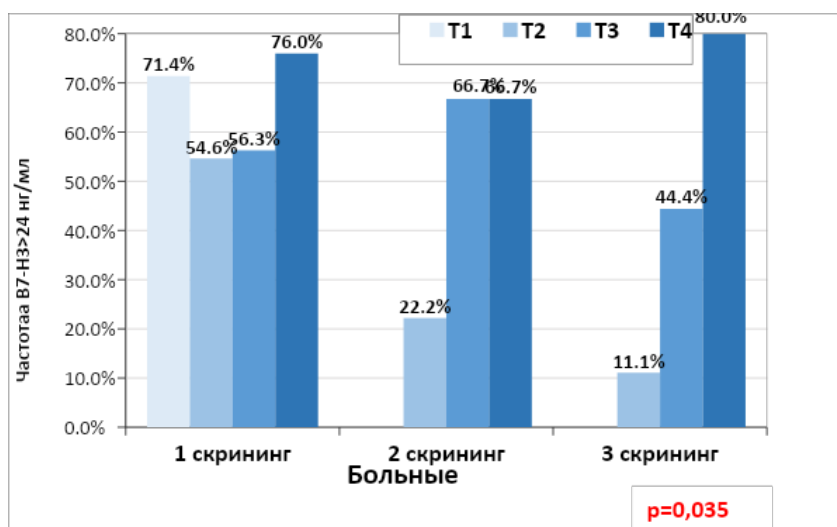


Рисунок 7.9 – Частота выявления значений В7-НЗ > 24 пг/мл в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике в зависимости от критерия распространенности заболевания Т

Изучили связь концентраций В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности опухолевого процесса N системы TNM.

Наблюдали статистически значимое увеличение медиан концентрации В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных по мере увеличения критерия распространенности заболевания N (1 скрининг, p=0,02). При 2 и 3 скринингах наименьшие медианы маркера выявлены в группе пациентов с критерием N0 (Рисунок 7.10).

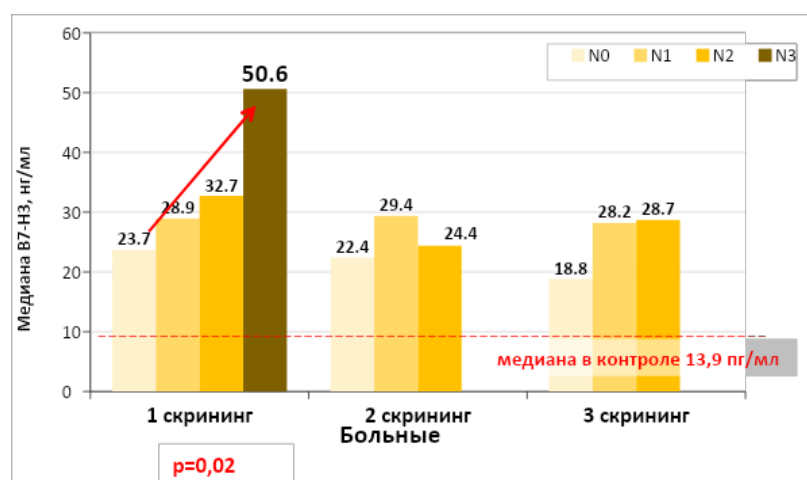


Рисунок 7.10 – Медианы концентраций В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных, исследованные в динамике с учетом критерия распространенности заболевания N

Частота выявления повышенных относительно контроля значений сывороточного В7-Н3 (выше 24 нг/мл) статистически значимо повышалась по мере увеличения критерия N при 1 скрининге ($p=0,02$) и незначимо повышалась при 2 и 3 скринингах (Рисунок 7.11).

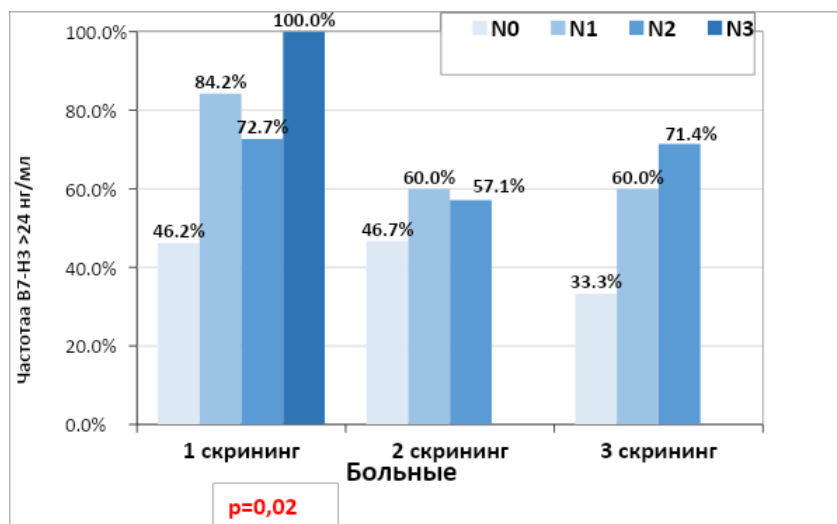


Рисунок 7.11 – Частота выявления значений В7-Н3 >24 нг/мл в сыворотке крови онкологических больных, обследованных в динамике в зависимости от критерия распространенности заболевания N

Изучили связь концентраций В7-Н3 в сыворотке крови больных с опухолями в зависимости от критерия распространенности заболевания M системы TNM. Была зафиксирована выраженная тенденция к увеличению медиан концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных с критерием распространенности заболевания M1 (1 скрининг, $p=0,05$). Было выявлено статистически значимое увеличение частоты повышенных значений маркера относительно контроля (полученного в первом скрининге) при наличии удаленных метастазов (M1), по сравнению с отсутствием метастазов (M0) (87,5% против 50,1%, $p=0,039$). В то же время, при проведении второго и третьего скринингов не было обнаружено различий в медианных значениях данного белка и частоте обнаружения повышенных значений относительно контроля в зависимости от критерия M (Рисунок 7.12).

Таким образом, связь уровней сывороточного В7-Н3 у онкологических больных с критерием M1 была наиболее выражена при 1 скрининге.

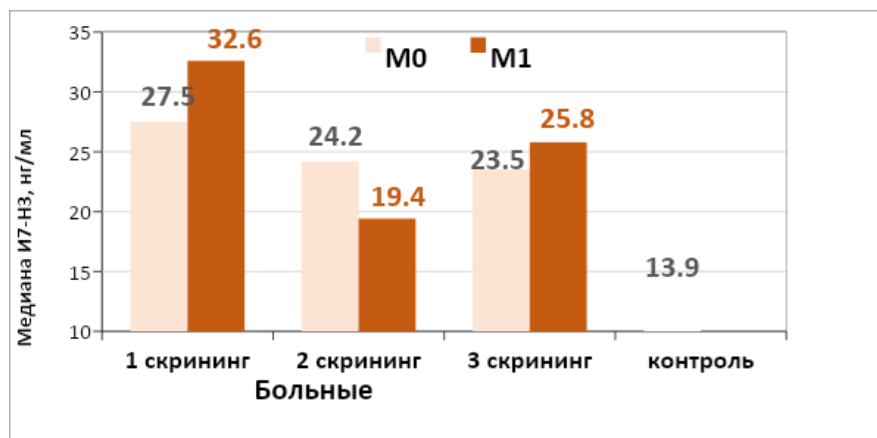


Рисунок 7.12 – Медианы концентраций В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных, обследованных в динамике лечения с учетом критерия распространенности заболевания М

Изучили связь концентраций В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от стадии заболевания. Наблюдали статистически значимые различия медиан концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных по мере увеличения стадии опухолевого процесса при 1 скрининге ($p=0,033$) и сильную тенденцию к повышению медиан маркера при увеличении стадии (3 скрининг, $p=0,1$) (Рисунок 7.13).

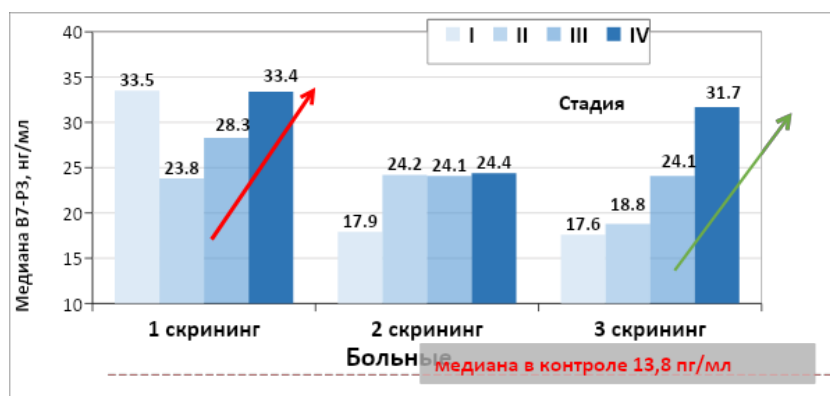


Рисунок 7.13 – Медианы концентраций В7-Н3 в сыворотке крови онкобольных, измеренные в динамике в зависимости от стадии заболевания

Наибольшая частота выявления повышенных относительно контроля значений сывороточного В7-Н3 (более 24 нг/мл) установлена при 1 скрининге у больных с IV стадией опухолевого процесса (94,1%, $p=0,02$) и при 3 скрининге (71,4%). Стало быть, IV стадия опухоли характеризовалась высокой частотой

повышенных относительно контрольной группы значений сывороточного В7-НЗ (Рисунок 7.14).

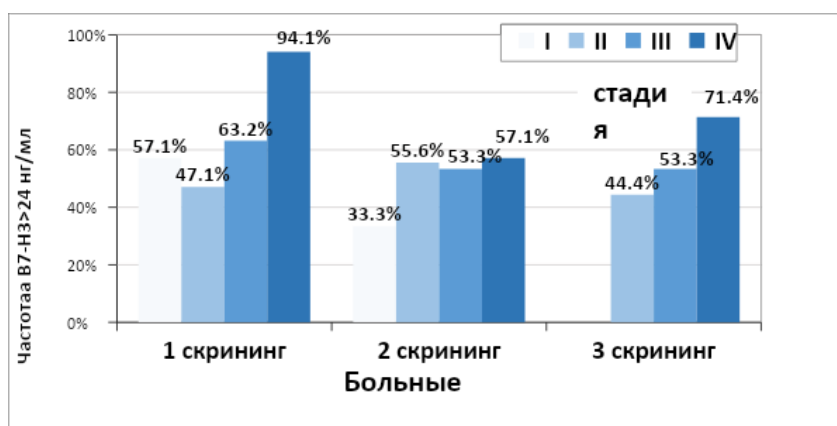


Рисунок. 7.14 – Частота выявления значений В7-НЗ > 24 нг/мл в сыворотке крови онкологических больных, измеренных в динамике с учетом стадии опухолевого процесса

Оценили связь концентраций В7-НЗ в сыворотке крови общей группы онкологических больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли (Таблица 7.10). Не было установлено связи концентраций В7-НЗ в сыворотке крови пациентов с критерием G как до лечения, так и в динамике.

Таблица 7.10 – Концентрации В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике, в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группа	Измерение	G	N	В7-НЗ, нг/мл		
				Медиана	Квартили	> 24
Больные (общая группа)	1 скрининг	G1	2	28,0	22,0–34,0	1 из 2
		G2	44	29,0	22,2–43,9	65,9%
		G3	13	27,6	22,9–31,7	69,2%
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,86			
	2 скрининг	G1	2	26,8	24,1–29,4	2 из 2
		G2	24	24,3	18,7–29,8	54,2%
		G3	7	19,5	17,1–44,5	42,9%
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,9			
	3 скрининг	G1	2	25,9	23,1–28,7	1 из 2
		G2	24	23,5	18,2–30,5	50,0%
G3		7	33,1	16,9–41,9	57,1%	
p		Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,78				

Оценили концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных в группах с различной динамикой и эффективностью проведенного лечения (Таблица 7.11).

Выявлено статистически значимое увеличение концентраций В7-Н3 в сыворотке крови пациентов с прогрессированием заболевания как исходно (1 скрининг – медиана белка 33,5 нг/мл, $p=0,0006$). При 3 скрининге в группе больных с прогрессированием медиана маркера также была наибольшей и составила 33,1 нг/мл, однако различия были статистически незначимы ($p=0,23$). При этом статистически значимо бóльшая частота повышенных значений белка выявлена в группе пациентов с прогрессированием заболевания (1 скрининг 92,0%, $p=0,002$). Такая закономерность получена при 3 скрининге (71,4%, $p=0,28$).

На основании проведенного исследования необходимо заключить, что высокие значения В7-Н3 в сыворотке крови больных с подтвержденными метастазами указывают на меньшую вероятность достижения благоприятного эффекта химиотерапии.

Таблица 7.11 – Концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных в динамике для оценки связи с эффектом лечения

Измерение	Эффект лечения	N	В7-Н3, нг/мл		
			Медиана	Квартили	> 24
1 скрининг	Стабилизация	21	23,8	21,5–32,7	47,6%
	Частичный эффект	14	24,3	17,9–27,7	50,0%
	Прогрессирование	25	33,5	28,4–46,4	92,0%
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: $p=0,0006$				
2 скрининг	Стабилизация	14	24,2	19,4–28,8	57,1%
	Частичный эффект	13	22,7	16,2–31,2	46,2%
	Прогрессирование	7	24,4	22,4–29,7	57,1%
	Kruskal-Wallis ANOVA: $p=0,7$				
3 скрининг	Стабилизация	14	22,5	18,3–28,7	35,7%
	Частичный эффект	13	24,1	17,6–29,9	53,9%
	Прогрессирование	7	33,1	19,7–41,9	71,4%
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: $p=0,23$				

Установлена значимая корреляционная зависимость между величиной динамики роста опухоли и исходными концентрациями В7-Н3 (1 скрининг: $r_s=0,51$;

$p < 0,05$), то есть бóльшим уровням белка чаще соответствовали бóльшие размеры прогрессирования опухоли и наоборот. При 2 скрининге зависимость отсутствовала ($r_s=0,14$; $p>0,05$), как и 3 скрининге ($r_s=0,23$; $p>0,05$).

Таким образом, исходные концентрации сывороточного В7-Н3 обладают некоторой предсказательной способностью дальнейшей динамики процесса и эффективности проводимого лечения.

Не обнаружено статистически значимой связи концентраций В7-Н3 в сыворотке крови пациентов с наличием нутритивной недостаточности как исходно, так и в динамике (Таблица 7.12).

Таблица 7.12 – Концентрации В7-Н3 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в динамике с учетом степени нутритивной недостаточности

Измерение	Нутритивная недостаточность	N	В7-Н3, нг/мл		
			Медиана	Квартили	> 24
1 скрининг	Нет	29	28,3	21,6–43,8	65,5%
	Средняя	22	30,4	23,6–43,9	68,2%
	Тяжелая	9	26,0	23,1–34,3	66,7%
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: $p=0,7$				
2 скрининг	Нет	14	23,5	17,9–29,7	50,0%
	Средняя	13	24,2	22,4–31,3	61,5%
	Тяжелая	7	22,7	16,7–26,1	42,9%
	Kruskal-Wallis ANOVA: $p=0,6$				
3 скрининг	Нет	14	25,5	17,6–33,1	57,1%
	Средняя	13	23,1	18,0–31,1	46,2%
	Тяжелая	7	22,0	18,4–28,6	42,9%
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: $p=0,9$				

Оценили концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от локализации злокачественной опухоли (Таблица 7.13). Не получено статистически значимой связи концентраций белка с локализацией опухоли как до лечения, так и в динамике.

Однако следует отметить, что наибóльшие медианы маркера выявлены в группе больных раком легкого (38,5 нг/мл, 1 скрининг) и раком желудка (33,4 нг/мл, 1 скрининг). Напротив, наименьшие медианы белка выявлены в группе больных меланомой кожи (26,0 нг/мл, 1 скрининг). Наибóльшая частота выявления

повышенных значений сывороточного В7-Н3 обнаружена у пациентов с диагнозом рак желудка (100%) при всех измерениях.

Таблица 7.13 – Концентрации В7-Н3 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями, измеренные в динамике, в зависимости от локализации опухоли

Измерение	Диагноз	N	В7-Н3, нг/мл		
			Медиана	Квартили	>24
1 скрининг	Меланома	25	26,0	21,6–34,0	52,0%
	Голова-шея	6	29,7	22,0–43,9	66,7%
	Желудок	5	33,4	31,7–43,9	100%
	Почка	7	31,9	22,8–45,3	71,4%
	Легкое	10	38,5	20,9–50,4	70,0%
Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,5					
2 скрининг	Меланома	15	22,7	19,4–28,8	46,7%
	Голова-шея	3	24,1	18,9–24,5	2 из 3
	Желудок	3	27,6	24,5–44,5	3 из 3
	Почка	1	16,2*		0 из 1
	Легкое	5	17,1	16,1–31,2	40,0%
Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,6					
3 скрининг	Меланома	15	19,7	18,0–28,7	40,0%
	Голова-шея	3	24,4	23,1–60,3	2 из 3
	Желудок	3	34,9	26,6–37,5	3 из 3
	Почка	1	17,6*		0 из 1
	Легкое	5	18,4	17,3–40,2	40,0%
Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,36					

*абсолютное значение

При анализе динамики концентраций В7-Н3 в сыворотке крови онкологических пациентов с разной локализацией опухолевого процесса установлено незначимое снижение медиан сывороточного В7-Н3 в группе больных меланомой кожи с 26 нг/мл до 19,7 нг/мл (p=0,09). Заметное снижение маркера отмечено в группе больных раком легкого (с 38,5 до 18,4 нг/мл, p=0,22).

7.2.2. Концентрации В7-Н3 в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от морфологического строения опухоли

Дополнительно в наиболее многочисленной группе больных меланомой кожи рассчитали связь исходных концентраций В7-Н3 с морфологическим вариантом строения опухоли. Медиана белка у 6 больных с эпителиоидноклеточным вариантом меланомы составила 28,6 (26,0–29,1) нг/мл, у 16 больных с пигментным вариантом составила 23,3 (20,2–36,0) нг/мл, различия незначимы ($p=0,5$). Незначимы были и различия медиан белка при 2 измерении (22,7 нг/мл и 22,4 нг/мл соответственно, $n=3$ и 11) и при 3 измерении (24,0 и 18,8 нг/мл соответственно, $n=3$ и 11). Незначимы были и различия медиан В7-Н3 в малочисленных группах больных с различной локализацией опухоли ($p>0,05$). У больных меланомой корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного В7-Н3 отсутствовала при 1 скрининге ($r_s=0,03$; $p>0,05$), но усиливалась при 2 скрининге до значения ($r_s=0,48$; $p>0,05$), и становилась статистически значимой при 3 скрининге ($r_s=0,53$; $p<0,05$).

Таким образом, подводя итоги анализа концентраций В7-Н3, измеренных в сыворотке крови онкологических больных в динамике следует отметить:

- медиана В7-Н3 в сыворотке крови здоровых доноров равнялась 13,9 нг/мл. Медианы В7-Н3 в общей группе онкологических больных независимо от сроков измерения были статистически высокозначимо выше, чем в контроле: 1 скрининг – 28,8 нг/мл, 2 скрининг – 24,2 нг/мл, 3 скрининг – 23,5 нг/мл ($p<0,0001$). Частота выявления уровней В7-Н3 выше порогового уровня контроля (>24 нг/мл; верхний 95% ДИ в контроле), составила 66,7% (1 скрининг), 52,9% (2 скрининг) и 50,0% (3 скрининг).
- Установлена тенденция к снижению медианы сывороточного В7-Н3 при проведении лечения с 28,8 нг/мл (1 скрининг) до 24,2 нг/мл (2 скрининг 2, $p=0,086$) и до 23,5 нг/мл (3 скрининг, $p=0,17$). Частота снижения концентраций сывороточного В7-Н3 при проведении химиотерапии составила 64,7% (2 скрининг 2) и 61,8% (3 скрининг).

- Не выявлено значимой связи медиан концентраций В7-НЗ в сыворотке крови здоровых доноров и онкологических больных с их полом и возрастом.
- При увеличении критерия Т медианы В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных, исследованные в динамике, статистически значимо повышались с 17,9 до 28,8 нг/мл при 1 скрининге ($p=0,02$) и с 17,3 до 31,1 нг/мл при 2 скрининге ($p=0,003$). Частота значений В7-НЗ >24 нг/мл при увеличении критерия Т повышалась с 22,2% до 66,7% (2 скрининг) и с 11,1 до 80,0% (3 скрининг).
- Медианы исходных (1 скрининг) концентраций В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных статистически значимо увеличивались с 23,7 нг/мл при N0 до 50,6 нг/мл при N3 ($p=0,021$), как и частота выявления В7-НЗ >24 нг/мл (с 46,2% до 100%, $p=0,02$). В динамике концентрации В7-НЗ были наименьшими при N0, составив 22,4 нг/мл при 2 скрининге и 18,8 нг/мл при 3 скрининге, а частота значений В7-НЗ >24 нг/мл у больных с N0 также была наименьшей, составив 46,7% и 33,3% соответственно.
- Выявлена сильная тенденция ($p=0,055$) к большей медиане исходных (1 скрининг) концентраций В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных с критерием M1 – 32,6 нг/мл по сравнению с таковой при критерии M0 и равной 27,5 нг/мл. Частота выявления В7-НЗ >24 нг/мл в этих группах равнялись 59,1% и 87,5% соответственно. Динамические уровни В7-НЗ не отражали критерий M.
- Исходные концентрации В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных значимо отражали стадию заболевания ($p=0,033$), увеличиваясь с 23,8 до 33,4 нг/мл. Частота уровней В7-НЗ >24 нг/мл статистически значимо повышалась с 47,1% до 94,1% ($p=0,02$). При 2 скрининге концентрации В7-НЗ слабо отражали стадию заболевания, при 3 скрининге выявлена тенденция к повышению медианы маркера по мере увеличения стадии с 17,6 до 31,7 нг/мл ($p=0,1$) и частоты высоких уровней белка с 0% до 71,4%.
- Не установлено связи уровней В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных со степенью дифференцировки опухоли, критерием ECOG и степенью нутритивной недостаточности.

- Исходные (1 скрининг) концентрации В7-Н3 статистически высокозначимо отражали эффект химиотерапии ($p=0,0006$), медиана маркера при отсутствии прогрессирования заболевания составила 23,8 нг/мл, тогда как у больных с прогрессированием составила 33,5 нг/мл, частота высоких значений белка (>24 нг/мл) равнялась 47,6% и 92,0% соответственно. Концентрации В7-Н3 при 2 скрининге не отражали эффект лечения. При 3 скрининге у больных с отсутствием прогрессирования опухолевого процесса медиана белка равнялась 22,5 нг/мл, а при прогрессировании была незначимо выше – 33,1 нг/мл.
- Установлена значимая корреляционная зависимость между величиной динамики роста опухоли и исходными (1 скрининг) концентрациями В7-Н3 ($r_s=0,51$; $p<0,05$).
- Не обнаружено статистически значимой связи концентраций В7-Н3 с локализацией опухоли как до лечения, так и в динамике. Наибольшие медианы исходных (1 скрининг) концентраций белка установлены в группе больных раком легкого (38,5 нг/мл) и раком желудка (33,4 нг/мл).
- Не установлено значимых различий содержания сывороточного В7-Н3 в группах без нарушений общего и биохимического анализа крови во всех 3-х динамических измерениях маркера. При 3 скрининге у пациентов с нарушениями ЭКГ выявлена сильная тенденция ($p=0,05$) к более высоким концентрациям белка (медиана 25,5 нг/мл), по сравнению с таковой без нарушений (18,8 нг/мл).
- У больных меланомой кожи корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного В7-Н3 отсутствовала при 1 скрининге ($r_s=0$), но была значимой при 3 скрининге ($r_s=0,53$; $p<0,05$).

Таким образом, концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных в результате проводимого лечения значимо снижались у 62–65%, особенно при благоприятных клинических факторах (I–II стадии, критерии T1, N0, M0, малая толщина опухоли), оставаясь, однако, значимо выше, чем в контроле, а также отражали эффективность проводимого лечения.

7.3. Динамика показателей биохимического маркера CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных и здоровых людей группы контроля

Динамическое исследование уровня CD314-1 проведено в сыворотке крови 20 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 онкологических больных с различными опухолями (1 скрининг), у 34 больных (2 скрининг) и у 34 больных (3 скрининг).

Распределение сывороточного CD314-1 как в контроле, так и у онкологических больных значительно отличалось от распределения Гаусса, Концентрация CD314-1 в сыворотке крови здоровых людей группы контроля колебалась в пределах от 0 до 32,6 нг/мл, медиана белка равнялась 1,1 нг/мл (Таблица 7.14). Преобладали значения в диапазоне 0–1,0 нг/мл (45,0%, 9 из 20).

В сыворотке крови онкологических больных концентрация CD314-1 колебалась в пределах от 0 до 36,6 нг/мл, при этом медиана исходных уровней сывороточного CD314-1 (1 скрининг) была статистически значимо ниже, чем в контроле ($p=0,043$) и составила 0,54 нг/мл, при этом частота значений маркера в диапазоне 0-1,0 нг/мл была очень высокой (81,7%, 49 из 60).

При 2 скрининге медиана CD314-1 снижалась до значения 0,49 нг/мл, также статистически значимо отличаясь от таковой в контроле ($p<0,05$). Частота выявления значений CD314-1 $\leq 1,0$ нг/мл снизилась до 67,6%, (23 из 34).

При 3 скрининге медиана сывороточного CD314-1 у онкологических больных увеличивалась до значения 0,74 нг/мл и не отличалась от таковой в контроле ($p=0,16$), при этом динамика концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных не показала статистически значимых различий ($p>0,05$) (Рисунок 7.15). Частота выявления значений CD314-1 $\leq 1,0$ нг/мл снизилась до 58,8%, (20 из 34).

Таблица 7.14 – Концентрации CD314-1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных и у практически здоровых людей

Группа	Измерение	N	CD314-1, нг/мл	
			Пределы	Медиана; квартили
Контроль		20	0–32,6	1,1; 0,49–4,22
Больные (общая группа)	1 скрининг	60	0–12,2	0,54; 0,35–0,91
	2 скрининг	34	0–15,1	0,49; 0–1,47
	3 скрининг	34	0–36,6	0,74; 0,04–1,78
p	Mann-Whitney U-Test: $p_{0vs1}=0,043$; $p_{0vs2}=0,045$; $p_{0vs3}=0,16$; Wilcoxon Matched Pairs Test: $p_{1vs2}=0,79$; $p_{1vs3}=0,47$.			

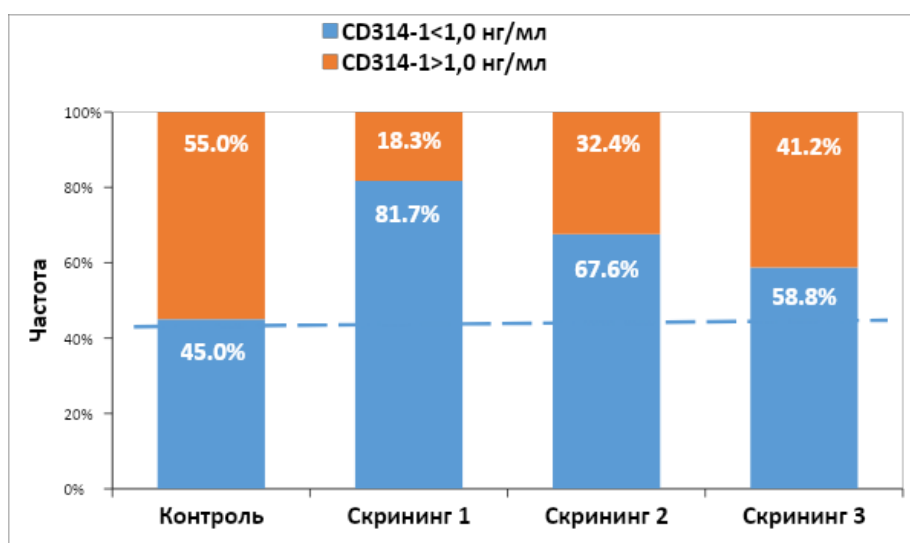


Рисунок 7.15 – Частота выявления концентраций CD314-1 $\leq 1,0$ нг/мл в сыворотке крови обследованных онкологических больных и группы контроля в динамике

Из 34 динамических наблюдений уровней сывороточного CD314-1 (2 скрининг) в 2 (5,9%) не выявили изменения исходных концентраций белка, в 18 (52,9%) наблюдениях обнаружили снижение концентрации белка и в 14 (47,2%) – его повышение. Снижение белка было в пределах 0,04–2,7 нг/мл с медианой снижения 0,4 нг/мл. Повышение белка было в пределах от 0,05 до 8,7 нг/мл с медианой повышения 0,6 нг/мл.

Из 34 динамических наблюдений концентраций сывороточного CD314-1 (3 скрининг) в 2 (5,9%) не выявлено изменений исходных концентраций маркера, в 16 (47,1%) наблюдениях выявлено снижение белка и в 16 (47,1%) – его повышение. Снижение концентрации белка относительно исходного уровня было в пределах 0,1–1,8 нг/мл с медианой снижения 0,4 нг/мл. Повышение белка было в пределах

от 0,06 до 30,5 нг/мл с медианой повышения 0,9 нг/мл, причем различия медиан снижения и повышения белка были статистически значимы ($p=0,034$).

Таким образом, в результате лечения онкологических больных с подтвержденными метастазами почти у половины пациентов концентрации CD314-1 изменились в сторону таковых в контроле. Исследовали связь концентраций сывороточного CD314-1 с полом обследованных, данные представлены в Таблице 7.15.

Не было статистически значимой связи концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических пациентов с их полом (1 и 2 скрининги), однако при 3 скрининге выявлены статистически значимо бóльшие значения исследуемого маркера у женщин по сравнению с таковыми у мужчин. Медианы составили 0,97 против 0,22 нг/мл соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 7.16). Таким образом, концентрации CD314-1 в сыворотке крови в группах обследованных здоровых женщин и больных онкологическими заболеваниями при 3 скрининге были сопоставимы.

Таблица 7.15 – Уровни CD314-1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных и у практически здоровых людей с учетом их пола

Группа	Измерение	Пол	N	CD314-1, нг/мл	
				Пределы	Медиана; Квартили
Контроль		⁰² Жен.	20	0–32,6	1,1; 0,49–4,22
Больные (общая группа)	1 скрининг	¹¹ Муж.	34	0–4,1	0,51; 0,35–0,78
		¹² Жен.	26	0–12,2	0,59; 0,3–1,7
	2 скрининг	²¹ Муж.	21	0–4,4	0,47; 0–1,4
		²² Жен.	13	0–15,1	0,50; 0–2,9
	3 скрининг	³¹ Муж.	21	0–5,7	0,22; 0–0,97
		³² Жен.	13	0–35,6	0,97; 0,77–2,27
p	Mann-Whitney U-Test: $p_{01vs02}=0,25$; $p_{11vs12}=0,4$; $p_{21vs22}=0,55$; $p_{31vs32}=0,048$.				

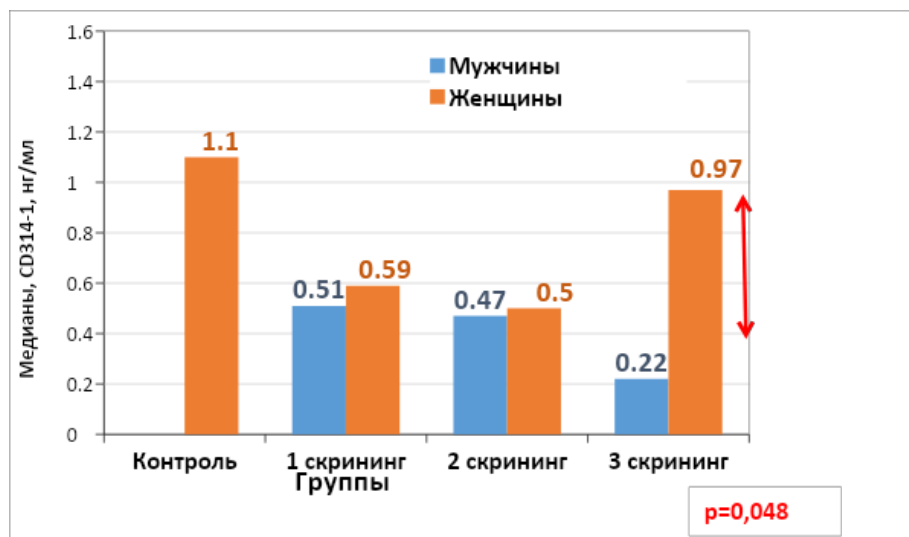


Рисунок 7.16 – Медианы концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных общей группы и в контроле с учетом пола обследованных

Оценили корреляционные зависимости концентраций сывороточного CD314-1 с возрастом обследованных разных групп. Так, в группе контроля корреляционная зависимость между указанными показателями отсутствовала ($r_s=0,05$; $p>0,05$). У 12 обследованных здоровых людей группы контроля в возрасте моложе 45 лет медиана белка составила (1,61; 0,6-4,2 нг/мл), но была заметно ниже у 8 обследованных старше 45 лет (0,75; 0-4,3 нг/мл) ($p=0,26$).

В группе онкологических пациентов также не обнаружена связь между уровнем CD314-1 в сыворотке крови и возрастом пациентов во время первого, второго и третьего скрининга (коэффициент корреляции $r_s=0,08$, $p>0,05$), ($r_s=0,13$, $p>0,05$), ($r_s=0,07$, $p>0,05$) соответственно. У 10 пациентов в возрасте до 50 лет медиана исходных значений маркера составила (0,43; 0,2–0,8 нг/мл), у 50 обследованных в возрасте старше 50 лет (0,55; 0,4–1,0 нг/мл) ($p=0,39$). Не выявлено различий в возрастных группах и повторных измерений уровня сывороточного белка.

7.3.1. Содержание CD314-1 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в зависимости от клинико-морфологических факторов

Изучалась взаимосвязь между уровнями CD314-1 в крови онкологических пациентов и степенью распространенности опухолевого процесса согласно системе TNM. Обнаружено, что в группе пациентов с распространенностью опухолевого процесса T4 медианные значения концентрации CD314-1 в крови оказались ниже по сравнению с другими категориями при всех трех измерениях маркера. Заметное снижение медиан CD314-1 по мере увеличения критерия T наблюдали при 3 скрининге 3, медиана концентрации белка при T2 была сопоставима с таковой в контроле (1,4 и 1,1 нг/мл соответственно), различия были статистически незначимы ($p > 0,05$) (Рисунок 7.17).

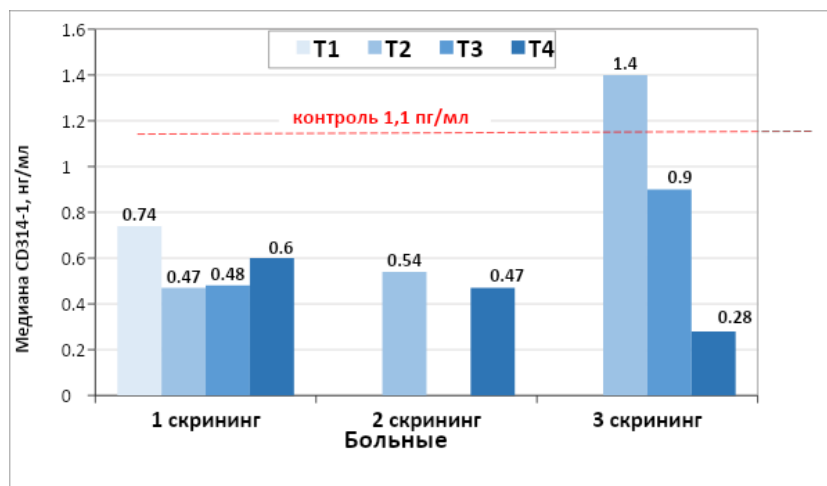


Рисунок 7.17 – Медианы концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных, исследованные в динамике в зависимости от критерия распространенности опухолевого процесса T системы TNM

Изучили связь концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности заболевания N системы TNM.

Не было установлено значимой связи концентраций сывороточного CD314-1 в зависимости от критерия N. Однако при 2 скрининге наблюдали снижение медиан маркера по мере увеличения критерия N, данные представлены на Рисунке 7.18.

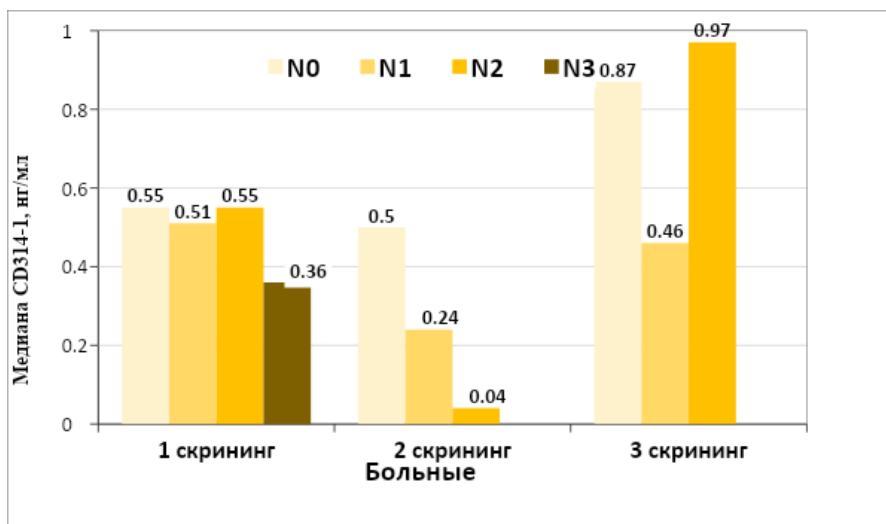


Рисунок 7.18 – Медианы концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных в динамике с учетом критерия распространенности процесса N

Провели оценку связи концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности заболевания M системы TNM. Наблюдали заметное снижение медиан концентрации CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных с критерием распространенности заболевания M1 при всех 3 динамических замерах, однако различия были статистически незначимы ($p > 0,05$) (Рисунок 7.19).

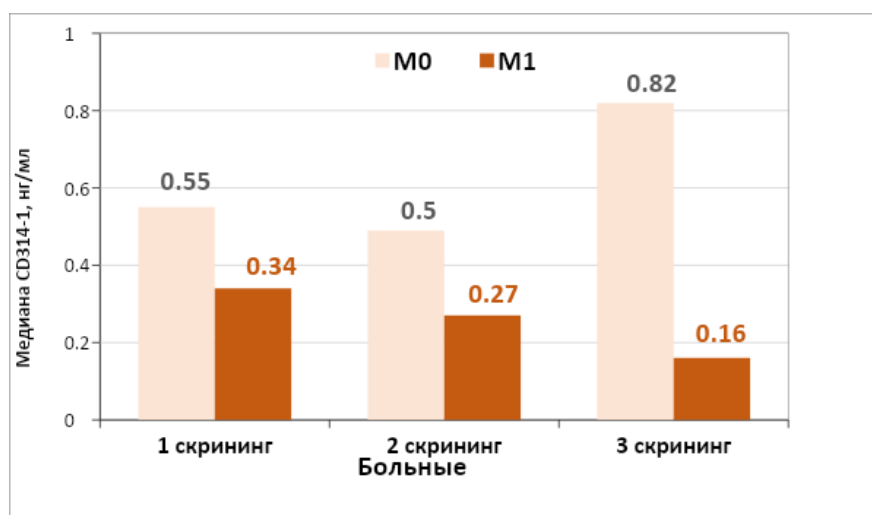


Рисунок 7.19 – Медианы концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкобольных, измеренные в динамике с учетом критерия распространенности опухолевого процесса M

Оценили связь концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от стадии заболевания

Исходные сывороточные концентрации CD314-1 не отражали стадию онкологического заболевания. С приближением к третьему скринингу наблюдалось существенное снижение медианных значений концентрации CD314-1 в сыворотке крови онкологических пациентов в зависимости от стадии заболевания (с 1,8 до 0,28 нг/мл). Однако обнаруженные различия не имели статистической значимости ($p > 0,05$) (Рисунок 7.20).

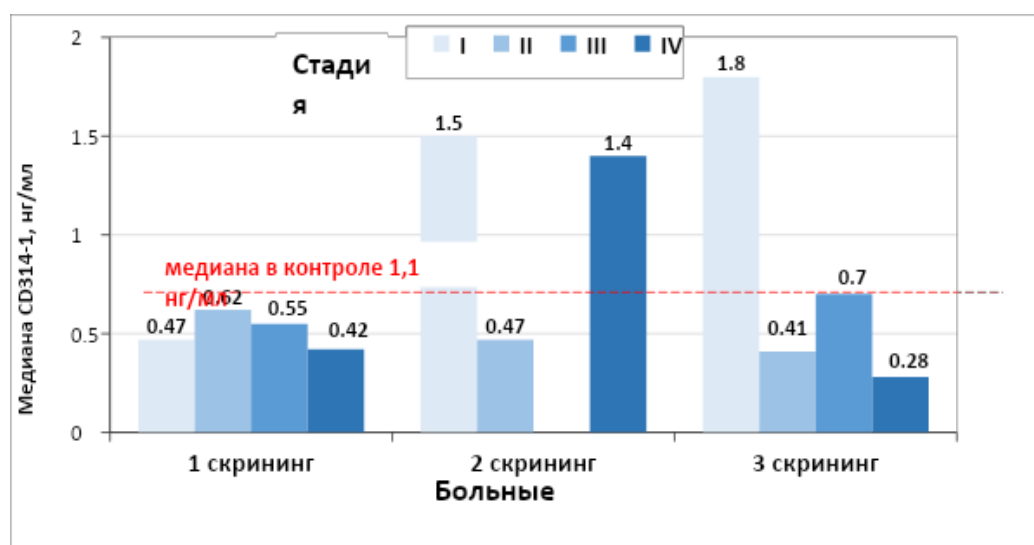


Рисунок 7.20 – Медианы концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике с учетом стадии опухолевого процесса

Не найдено статистически значимой связи между уровнями CD314-1 в сыворотке крови онкологических пациентов и степенью дифференцировки опухоли, как перед началом лечения, так и в процессе его проведения, согласно данным Таблицы 7.16. Однако, наибольшие концентрации белка выявлены у 2-х пациентов с благоприятной высокой степенью дифференцировки G1 (1,6–1,7 нг/мл) и, напротив, наименьшие концентрации белка обнаружены при неблагоприятной низкой степени дифференцировки опухоли G3 (Рисунок 7.21).

Таблица 7.16 – Концентрации CD314-1 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями, исследованные в динамике, в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группа	Измерение	G	N	CD314-1, нг/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	G1	2	1,65	0,8–2,5
		G2	44	0,52	0,4–0,9
		G3	13	0,60	0,2–0,8
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,32		
	2 скрининг	G1	2	1,73	0,5–2,9
		G2	24	0,52	0–1,6
		G3	7	0	0–0,3
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,09		
	3 скрининг	G1	2	1,59	0,9–2,3
		G2	24	0,87	0,1–3,7
		G3	7	0,22	0–0,9
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,16		

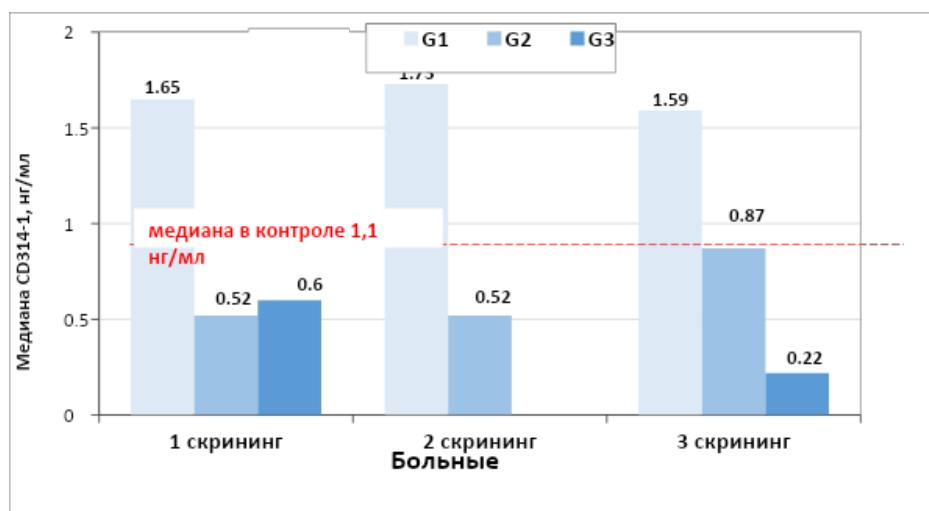


Рисунок 7.21 – Медианы концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных, исследованные в динамике, с учетом степени дифференцировки опухоли

Оценили концентрации CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных в динамике с учетом эффективности проводимой терапии (Таблица 7.17).

Было выявлено отсутствие статистически значимой связи между уровнями CD314-1 в сыворотке крови у пациентов и эффектом химиотерапии как на начальном этапе, так и во время второго скрининга. Тем не менее, в результате третьего скрининга была отмечена самая высокая медиана маркера в группе

пациентов, у которых процесс опухолевого роста стабилизировался (0,94 нг/мл), в то время как наименьшая медиана была зарегистрирована в группе с прогрессированием роста опухоли (0 нг/мл) ($p=0,045$, медианный тест) (Рисунок 7.22). Таким образом, низкие концентрации сывороточного CD314-1 у онкологических больных могут указывать на бóльший риск прогрессирования опухолевого процесса

Таблица 7.17 – Концентрации CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от эффекта лекарственной терапии

Группа	Измерение	Эффект лечения	N	CD314-1, нг/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	1	21	0,55	0,5–0,9
		2	14	0,55	0,4–1,0
		3	25	0,51	0,3–0,8
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: $p=0,85$		
	2 скрининг	1	14	0,52	0–1,5
		2	13	0,54	0–1,8
		3	7	0,47	0–1,4
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: $p=0,7$		
	3 скрининг	1	14	0,94	0,3–1,8
		2	13	0,41	0,04–5,1
		3	7	0	0–0,7
		p	Медианный Test: $p=0,045$		

* 1 – стабилизация, 2 – частичный эффект, 3 – прогрессирование

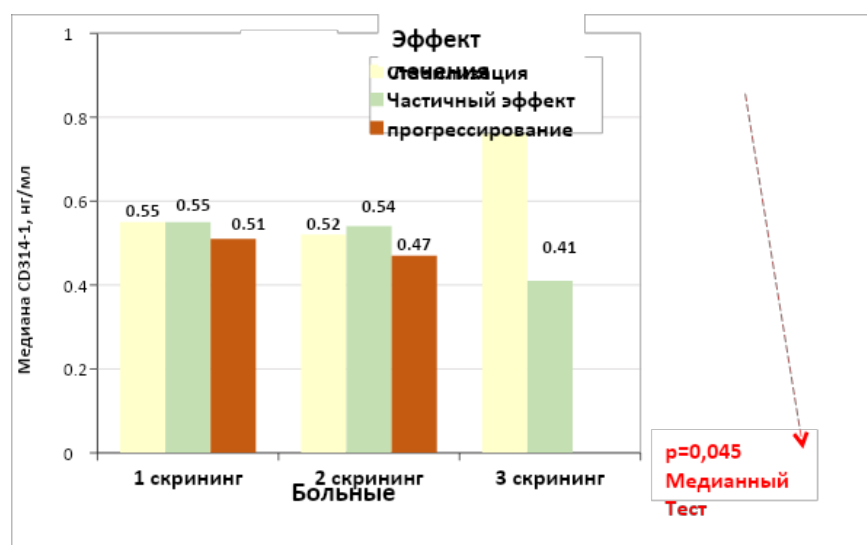


Рисунок 7.22 – Медианы концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных в динамике с учетом эффекта лечения

Не было выявлено корреляционной зависимости между изменением величины роста опухоли и концентрациями CD314-1 ($r_s < 0,1$) как при первом, так и при втором и третьем скринингах.

Не обнаружено статистически значимой связи концентраций CD314-1 в сыворотке крови пациентов с наличием нутритивной недостаточности как исходно, так и в динамике, однако наибольшие медианы маркера выявлены при тяжелой степени нутритивной недостаточности (Таблица 7.18).

Таблица 7.18 – Концентрации сывороточного CD314-1 у больных онкологическими заболеваниями в динамике с учетом степени нутритивной недостаточности

Измерение	Нутритивная недостаточность	N	CD314-1, нг/мл	
			Медиана	Квартили
1 скрининг	Нет	29	0,53	0,2–0,8
	Средняя	22	0,52	0,4–0,8
	Тяжелая	9	0,83	0,5–1,0
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,4			
2 скрининг	Нет	14	0,38	0–1,5
	Средняя	13	0,47	0–0,9
	Тяжелая	7	1,4	0–1,8
	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,5			
3 скрининг	Нет	14	0,74	0–1,0
	Средняя	13	0,41	0,1–1,0
	Тяжелая	7	1,80	0,1–5,7
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,44			

Концентрации CD314-1 в сыворотке крови у онкологических больных были рассчитаны с учетом локализации опухолевого процесса (Таблица 7.19). Не обнаружено статистически значимой связи между концентрациями маркера в сыворотке крови и локализацией опухоли ни до лечения, ни в динамике исследования.

В процессе анализа динамики показателей маркера CD314-1 установлено незначительное увеличение медианы у пациентов с меланомой кожи на третьем скрининге по сравнению с изначальной (с 0,55 нг/мл до 0,77 нг/мл, $p > 0,05$). Тем временем, наблюдалось наибольшее снижение медианы содержания белка у

пациентов с раком легких (с 0,36 нг/мл до 0,04 нг/мл соответственно), однако различия не имели статистической значимости.

Таблица 7.19 – Концентрации CD314-1 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в динамике с учетом локализации опухоли

Измерение	Локализация опухоли	N	CD314-1, пг/мл	
			Медиана	Квартили
1 скрининг	Меланома	25	0,55	0,5–0,7
	Голова-шея	6	0,66	0,4–0,8
	Желудок	5	0,60	0,2–1,3
	Почка	7	0,44	0,4–0,8
	Легкое	10	0,36	0,3–0,8
Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,9				
2 скрининг	Меланома	16	0,47	0–1,5
	Голова-шея	3	0,54	0–2,1
	Желудок	3	0	0–1,4
	Почка	1	2,7*	
	Легкое	5	0,54	0–0,9
Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,8				
3 скрининг	Меланома	15	0,77	0,1–1,8
	Голова-шея	3	0	0–0,9
	Желудок	3	0,22	0–2,2
	Почка	1	5,1*	
	Легкое	5	0,04	0–1,0
Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,48				

* абсолютное значение

7.3.2. Концентрации CD314-1 в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от клиничко-морфологических характеристик опухоли

Дополнительно в наиболее многочисленной группе больных меланомой кожи рассчитали связь исходных концентраций CD314-1 в сыворотке крови с морфологическим вариантом строения опухоли. Медиана белка у 6 больных с эпителиоидноклеточной меланомой равнялась 0,53 (0,2–0,8) нг/мл, у 16 больных с пигментной меланомой составила 0,59 (0,5–1,1) нг/мл, однако выявленные различия незначимы (p=0,9). Незначимы были и различия медиан маркера при 2 измерении (0,5 нг/мл и 0,3 нг/мл соответственно, n=3 и 11) и при 3 измерении (0,97 и 0,41 нг/мл соответственно, n=3 и 11). Незначимы были и различия медиан

концентраций CD314-1 в малочисленных группах больных меланомой с различной локализацией опухоли ($p > 0,05$).

У больных меланомой кожи корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией CD314-1 в сыворотке крови отсутствовала: 1 скрининг ($r_s = 0,08$; $p > 0,05$), 2 скрининг ($r_s = 0,08$; $p > 0,05$), 3 скрининг ($r_s = -0,06$; $p > 0,05$).

Таким образом, проведя анализ динамики концентраций CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных на этапах химиотерапии следует отметить:

- медиана CD314-1 в сыворотке крови здоровых доноров равнялась 1,1 нг/мл. Медиана CD314-1 в общей группе онкологических больных (1 скрининг) была статистически значимо ниже, чем в контроле (0,54 нг/мл, $p < 0,05$), как и при 2 скрининге 2 (0,49 нг/мл, $p < 0,05$). При 3 скрининге медиана маркера вновь повысилась до значения 0,74 нг/мл, различия с контролем статистически незначимы ($p > 0,05$).
- Изменение медианы CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных при 2 и 3 скринингах относительно исходных значений белка (1 скрининг) было незначимо (0,49 и 0,74 нг/мл соответственно, $p > 0,05$). Повышение маркера относительно его исходного уровня до лечения в сыворотке крови установлено у 47,1% пациентов.
- Не выявлено связи концентраций CD314-1 в сыворотке крови как здоровых людей, так и онкологических больных с их возрастом.
- При 3 скрининге выявлена статистически значимо большая медиана CD314-1 в группе женщин (0,97 нг/мл) по сравнению с таковой у мужчин (0,22 нг/мл) ($p < 0,05$).
- Не установлено связи концентраций CD314-1 с критерием распространенности опухолевого процесса T ($p > 0,05$), однако при 3 скрининге медианы маркера заметно снижались с 1,4 нг/мл при T2 до 0,28 нг/мл при T4.
- Не установлено значимой связи концентраций CD314-1 с критерием распространенности опухолевого процесса N ($p > 0,05$). Однако, наименьшие

медианы маркера выявлены при 2 скрининге у пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (0,26 нг/мл).

- Медианы CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных были незначимо ниже при критерии M1 при всех его исследованиях в динамике ($p > 0,05$), снижаясь с 0,34 нг/мл при 1 скрининге до 0,16 нг/мл при 3 скрининге.
- Исходные (1 скрининг) концентрации CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных не отражали стадию заболевания, однако при 3 скрининге наблюдали снижение медиан маркера с 1,8 нг/мл при I стадии до 0,28 нг/мл при IV стадии.
- Выявлено снижение уровней медиан CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных при снижении степени дифференцировки опухоли при всех измерениях, при 2 скрининге установлена сильная тенденция к различию медиан (1,73 нг/мл при G1 и 0 нг/мл при G3, $p = 0,09$).
- Не установлено связи уровней CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных с критерием ECOG и степенью нутритивной недостаточности.
- При 3 скрининге выявлены значимые различия медиан CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных с эффектом лечения (0,94 нг/мл при стабилизации и 0 нг/мл при прогрессировании опухолевого процесса, $p = 0,045$).
- Наименьшая медиана CD314-1 выявлена в группе больных раком легкого (0,36 нг/мл, 1 скрининг и 0,04 нг/мл 3 скрининг), однако различия не значимы ($p > 0,05$).
- У больных меланомой кожи не выявлено корреляционной зависимости между концентрацией CD314-1 в сыворотке крови и толщиной опухоли ($r_s = 0$).
- Не установлено значимых различий в содержании сывороточного CD314-1 в группах без нарушений общего клинического и биохимического анализов крови и с таковыми, тогда как у больных с нарушениями ЭКГ при повторных измерениях белка медианы маркера были статистически значимо ниже (0 нг/мл – 2 скрининг и 0,2 нг/мл – 3 скрининг) ($p < 0,05$).

Таким образом, исходные концентрации CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных с подтвержденными метастазами были значимо ниже,

чем контроле, но в результате проводимого лечения повышались примерно у половины пациентов (47,1%). Наименьшие медианы маркера выявлены после лечения (3 скрининг) при неблагоприятных клинических факторах – IV стадии, M1, низкодифференцированных опухолях G3, у больных мужчин, а также при раке легкого, при нарушениях ЭКГ и при прогрессировании опухолевого процесса.

7.4. Содержание биохимического маркера sULPB в сыворотке крови онкологических больных в динамике и у здоровых людей

Исследование уровней sULPB проведено в сыворотке крови 20 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 онкологических больных с различными опухолями в динамике (1 скрининг), у 34 больных (2 скрининг) и у 34 больных (3 скрининг). Концентрации sULPB в сыворотке крови здоровых людей группы контроля колебались в пределах от 0 до 28,8 нг/мл, медиана маркера равнялась 0,67 нг/мл (Таблица 7.20). Преобладали значения sULPB в диапазоне 0–1,0 нг/мл (60,0%, 12 из 20).

Таблица 7.20 – Концентрации sULPB в сыворотке крови общей группы онкологических больных в динамике и у практически здоровых людей

Группа	Измерение	N	sULPB, нг/мл	
			Пределы	Медиана; квартили
⁰ Контроль		20	0–28,8	0,67; 0,02–1,7
Больные (общая группа)	1 скрининг	60	0–43,0	0,65; 0,01–2,2
	2 скрининг	34	0–53,4	0,10; 0,02–0,8
	3 скрининг	34	0–37,8	0,11; 0,02–0,7
p	Mann-Whitney U-Test: $p_{0vs1}=0,97$; $p_{0vs2}=0,25$; $p_{0vs3}=0,28$; Wilcoxon Matched Pairs Test: $p_{1vs2}=0,04$; $p_{1vs3}=0,027$.			

В сыворотке крови онкологических пациентов уровень sULPB варьировал от 0 до 43,0 нг/мл. Медианное значение на первом скрининге было сравнимо с контрольным значением (0,65 нг/мл, $p>0,05$). Кроме того, частота значений sULPB в диапазоне 0–1,0 нг/мл составляла 63,3% (38 из 60).

При 2 скрининге медиана показателя снижалась до значения 0,1 нг/мл, и также не отличалась значимо от таковой в контроле ($p=0,25$). Частота выявления значений $sULPB \leq 1,0$ нг/мл увеличилась до 67,6%, (23 из 34).

При 3 скрининге медиана концентрации сывороточного $sULPB$ не изменилась, составив 0,11 нг/мл, и не отличалась от контроля ($p=0,28$).

Установлено статистически значимое снижение медианы $sULPB$ в сыворотке крови онкологических больных при повторном измерении (0,1 нг/мл, 2 скрининг) относительно исходных значений (медиана 0,65 нг/мл, $p=0,04$), как и при 3 скрининге (медиана 0,11 нг/мл, $p=0,027$). При этом частота выявления значений $sULPB \leq 1,0$ нг/мл увеличилась до 76,5%, (26 из 34) (Рисунок 7.23).

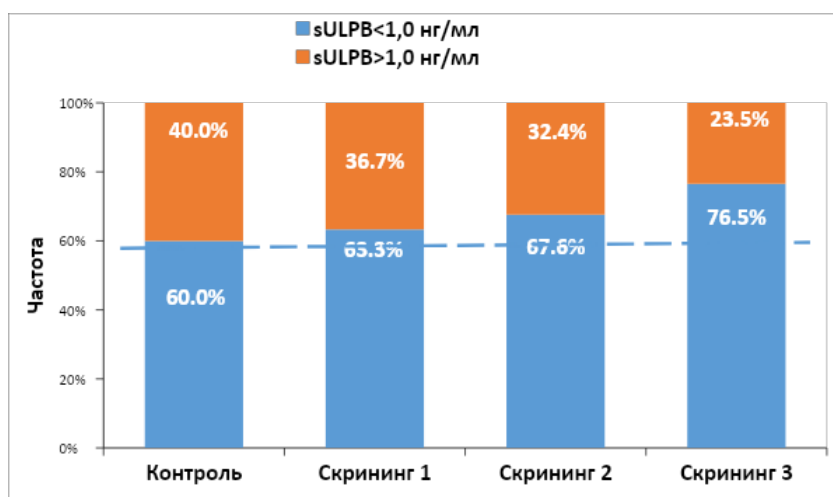


Рисунок 7.23 – Частота выявления концентраций $sULPB \leq 1,0$ нг/мл в сыворотке крови обследованных группы контроля и онкологических больных в динамике

Из 34 динамических наблюдений (2 скрининг) только у 3 (8,8%) не выявлено изменения исходных концентраций сывороточного $sULPB$, в 20 (58,8%) наблюдениях выявлено снижение белка и в 11 (32,4%) – его повышение. Снижение белка было в пределах 0,05–29,2 нг/мл с медианой снижения равной 0,8 нг/мл. Повышение белка было в пределах от 0,05 до 32,1 нг/мл с медианой повышения, составившей 0,12 нг/мл. Установлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость величины изменения маркера от его исходного уровня ($r_s=0,71$; $p < 0,05$). Стало быть, более высоким исходным концентрациям белка соответствовали также и более высокие повторные его концентрации и

наоборот. При 3 скрининге зависимость несколько ослабевала до значения ($r_s=0,58$; $p < 0,05$).

Из 34 динамических наблюдений концентраций сывороточного sULPB (3 скрининг) в 7 (20,6%) не выявлено изменения исходных концентраций маркера, в 19 (55,9%) наблюдениях выявлено снижение белка и еще в 8 (21,5%) – его повышение. Снижение белка относительно его исходного уровня было в пределах 0,08–31,7 нг/мл с медианой снижения 0,72 нг/мл. Повышение белка было в пределах от 0,06 до 16,4 нг/мл с медианой повышения 0,44 нг/мл. Выявленная корреляционная зависимость между исходными и повторными (3 скрининг) концентрациями sULPB несколько ослабевала до значения ($r_s=0,58$; $p < 0,05$).

Таким образом, в результате проводимого лекарственного лечения онкологических больных с выявленными метастазами более чем у половины пациентов концентрации sULPB снижались относительно исходных значений.

Исследовали связь концентраций сывороточного sULPB с полом обследованных (Таблица 7.21, Рисунок 7.24). Не установлено статистически значимой связи концентраций sULPB в сыворотке крови пациентов с их полом, как и в группе контроля.

Таблица 7.21 – Концентрации sULPB в сыворотке крови онкологических больных и у практически здоровых людей с учетом их пола

Группа	Измерение	Пол	N	sULPB, нг/мл	
				Пределы	Медиана; квартили
⁰ Контроль		⁰² Жен.	20	0–28,8	0,67; 0,02–1,7
Больные (общая группа)	1 скрининг	¹¹ Муж.	34	0–43,0	0,67; 0,1–2,2
		¹² Жен.	26	0–21,2	0,62; 0–5,3
	2 скрининг	²¹ Муж.	21	0–25,4	0,08; 0,01–0,64
		²² Жен.	13	0–53,4	0,12; 0,07–0,76
	3 скрининг	³¹ Муж.	21	0–4,1	0,05; 0,02–0,62
		³² Жен.	13	0–37,8	0,15; 0,05–1,2
p	Mann-Whitney U-Test: $p_{01vs02}=0,25$; $p_{11vs12}=0,9$; $p_{21vs22}=0,49$; $p_{31vs32}=0,21$				

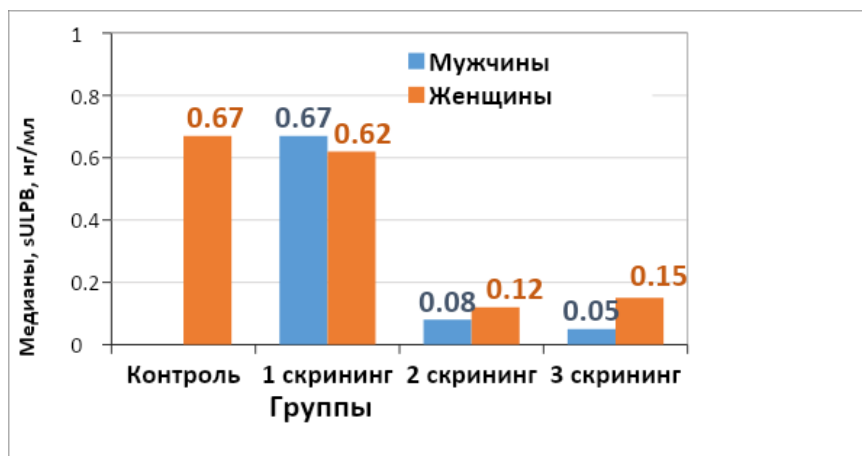


Рисунок 7.24 – Медианы концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных общей группы и у здоровых людей в зависимости от пола обследованных

Оценили корреляционные зависимости концентраций сывороточного sULPB с возрастом обследованных разных групп [18]. Так, в группе контроля корреляционная зависимость между указанными показателями отсутствовала ($r_s = -0,14$; $p > 0,05$). В группе больных онкологическими заболеваниями также не установлено корреляционной зависимости между концентрациями sULPB в сыворотке крови и возрастом при динамическом наблюдении (1 скрининг, $r_s = -0,07$; $p > 0,05$), (2 скрининг, $r_s = 0$; $p > 0,05$), (3 скрининг, $r_s = 0,1$; $p > 0,05$).

7.4.1. Содержание sULPB-1 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в зависимости от клинико-морфологических факторов заболевания

Оценили связь концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности опухолевого процесса T системы TNM. В динамике наблюдали меньшие медианы концентрации sULPB в сыворотке крови онкобольных с критерием T3-T4, при этом при 3 скрининге различия медиан белка были статистически значимы ($p = 0,034$) (Рисунок 7.25).

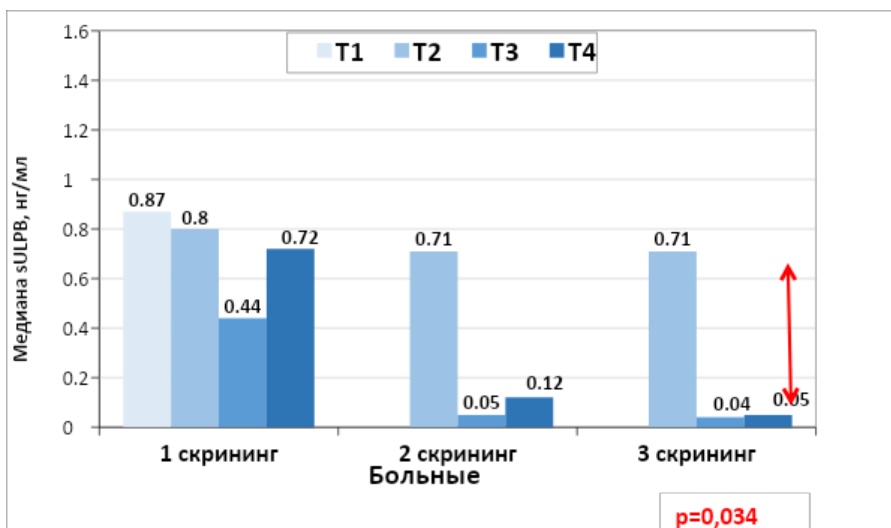


Рисунок 7.25 – Медианы концентраций sULPB в сыворотке крови онкобольных в динамике в зависимости от критерия распространенности заболевания Т

Оценили связь концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности опухолевого процесса N системы TNM. Не установлено значимой связи концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия N (Рисунок 7.26).

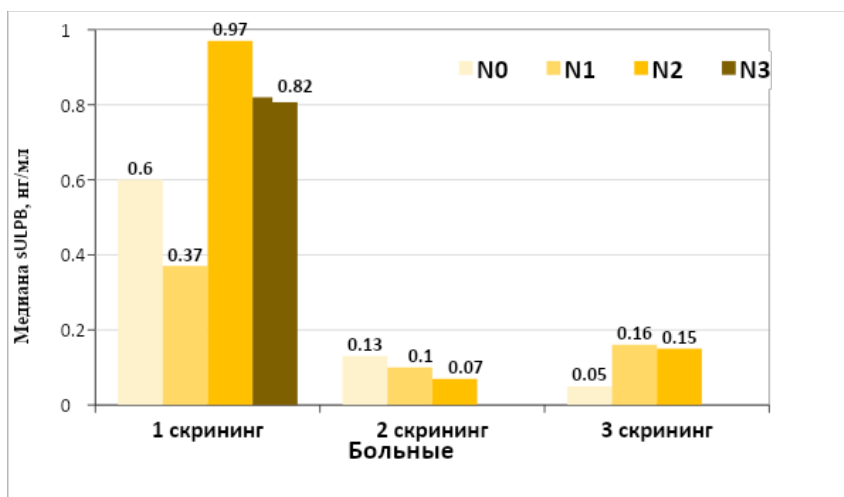


Рисунок 7.26 – Медианы концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике, в зависимости от критерия распространенности опухолевого процесса N

Оценили связь концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности заболевания M системы TNM. Не установлено связи концентраций sULPB в сыворотке крови онкобольных

с критерием распространенности заболевания M1 при всех замерах, различия были статистически незначимы ($p > 0,05$) (Рисунок 7.27).

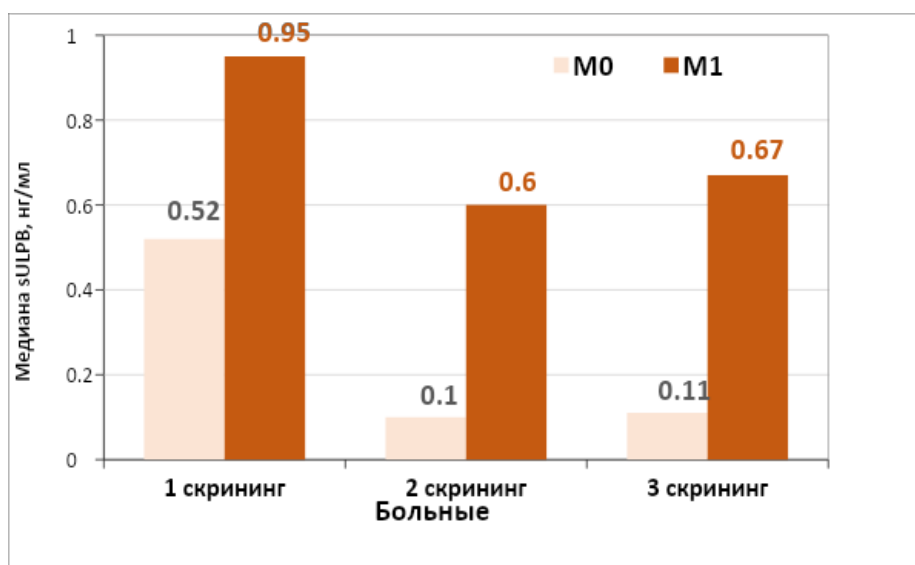


Рисунок 7.27 – Медианы концентраций sULPB в сыворотке крови онкобольных, измеренные в динамике в зависимости от критерия распространенности заболевания M

Оценили связь концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от стадии заболевания.

Исходные концентрации sULPB не отражали стадию опухолевого процесса (Рисунок 7.28).

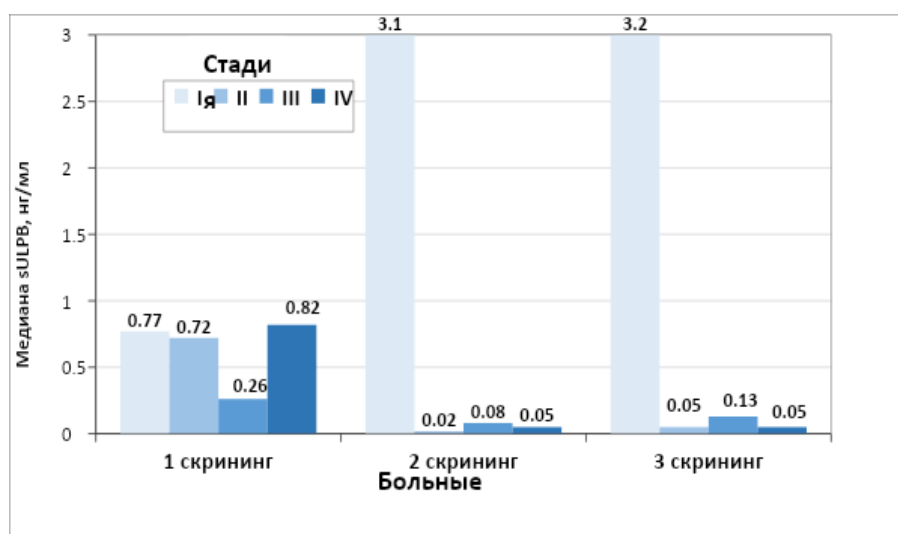


Рисунок 7.28 – Медианы концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике в зависимости от стадии заболевания

Результаты исследования демонстрируют отсутствие статистически значимой связи между уровнями sULPB в сыворотке крови онкологических пациентов и степенью дифференцировки опухоли как перед началом лечения, так и в процессе динамического наблюдения, как это показано в Таблице 7.22 и на Рисунке 7.29.

Таблица 7.22 – Концентрации sULPB в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в динамике, в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группа	Измерение	G	N	sULPB, нг/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	G1	2	0,01	0–0,01
		G2	44	0,65	0,01–2,3
		G3	13	0,72	0,1–1,7
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,27		
	2 скрининг	G1	2	0,10	0,07–0,13
		G2	24	0,10	0,02–1,1
		G3	7	0,12	0–1,1
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,98		
	3 скрининг	G1	2	0,05	0,04–0,05
		G2	24	0,14	0,02–1,5
		G3	7	0,15	0,02–1,2
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,73		

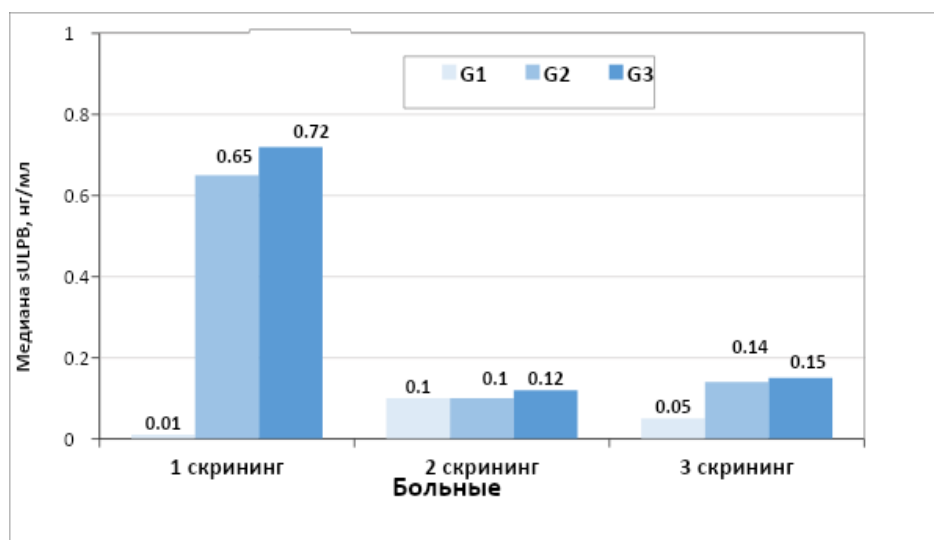


Рисунок 7.29 – Медианы концентраций sULPB в сыворотке крови онкобольных, измеренные в динамике, в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Проведенный дополнительный анализ концентраций sULPB [18] в сыворотке крови у онкологических пациентов в зависимости от локализации опухоли показал отсутствие статистически значимой связи между уровнями маркера и местом расположения опухоли как до начала лечения, так и в процессе его проведения, как это представлено в Таблице 7.23 и на Рисунке 7.30.

Таблица 7.23 – Концентрации sULPB в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в зависимости от эффекта лекарственного лечения

Группа	Измерение	Эффект лечения	N	sULPB, нг/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	1	21	0,67	0,1–1,7
		2	14	0,59	0,1–1,5
		3	25	0,47	0–2,9
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,9		
	2 скрининг	1	14	0,13	0,05–0,7
		2	13	0,12	0–1,1
		3	7	0,07	0,01–2,3
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,9		
	3 скрининг	1	14	0,11	0,04–0,7
		2	13	0,16	0,05–1,3
		3	7	0,02	0,02–0,4
		p	Медианный Test: p=0,36		

* 1 – стабилизация, 2 – частичный эффект, 3 – прогрессирование

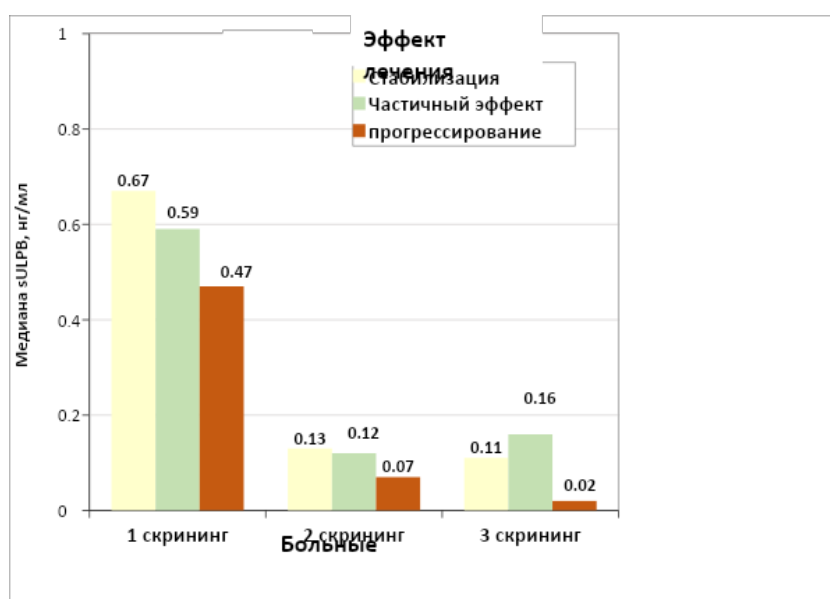


Рисунок 7.30 – Медианы концентраций sULPB в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике, с учетом эффекта терапии

Не установлено корреляционной зависимости между величиной динамики опухоли и концентрациями sULPB в сыворотке крови ($r_s < 0,1$) при 1, 2 и 3 скринингах.

Проведенный анализ не выявил статистически значимой связи между концентрациями sULPB в сыворотке крови пациентов и наличием нутритивной недостаточности как в начальном состоянии, так и в процессе лечения (Таблица 7.24).

Таблица 7.24 – Концентрации sULPB в сыворотке крови онкологических больных в динамике с учетом степени выраженности нутритивной недостаточности

Измерение	Нутритивная недостаточность	N	sULPB, нг/мл	
			Медиана	Квартили
1 скрининг	Нет	29	0,57	0–1,7
	Средняя	22	0,60	0,01–2,9
	Тяжелая	9	0,97	0,1–4,6
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,45			
2 скрининг	Нет	14	0,10	0,05–0,8
	Средняя	13	0,12	0,01–0,2
	Тяжелая	7	0,07	0–3,1
	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,81			
3 скрининг	Нет	14	0,12	0,02–0,7
	Средняя	13	0,05	0,04–0,6
	Тяжелая	7	0,13	0,04–2,4
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,66			

Рассчитали концентрации sULPB в сыворотке крови группы онкологических пациентов в зависимости от локализации опухоли (Таблица 7.25). Не получено статистически значимой связи концентраций белка с локализацией опухоли как до лечения, так и в динамике. Заметно бóльшая медиана выявлена у больных меланомой кожи (1 скрининг, 0,9 нг/мл).

При анализе динамики сывороточного sULPB наименьшие его концентрации обнаружены в группе больных раком легкого, однако различия статистически незначимы.

Таблица 7.25 – Концентрации sULPB в сыворотке крови онкологических больных в динамике в зависимости от локализации опухоли

Измерение	Диагноз	N	sULPB, пг/мл	
			Медиана	Квартили
1 скрининг	Меланома	25	0,92	0,3–2,2
	Голова-шея	6	0,39	0–2,9
	Желудок	5	0,31	0–4,6
	Почка	7	0,67	0–5,8
	Легкое	10	0,55	0–1,0
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,88			
2 скрининг	Меланома	15	0,15	0,02–0,8
	Голова-шея	3	0,13	0,08–25,4
	Желудок	3	0,12	0,08–2,3
	Почка	1	1,4*	
	Легкое	5	0	0–0,07
	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,29			
3 скрининг	Меланома	15	0,43	0,05–1,2
	Голова-шея	3	0,04	0–0,05
	Желудок	3	0,16	0,02–2,4
	Почка	1	3,2*	
	Легкое	5	0,04	0–0,2
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,18			

* абсолютное значение

7.4.2. Концентрации sULPB в сыворотке крови больных меланомой кожи с учетом морфологического строения опухоли

Проведен анализ взаимосвязи начальных концентраций sULPB с морфологическим вариантом строения опухоли у наиболее многочисленной группы больных меланомой кожи. Медиана белка у 6 больных с эпителиоидноклеточной меланомой равнялась 0,75 (0–1,1) нг/мл, у 16 больных с пигментным вариантом меланомы составила 0,97 (0,3–2,3) нг/мл, различия незначимы (p=0,8). Незначимы были и различия медиан белка при 2 измерении (0,15 нг/мл и 0,12 нг/мл соответственно, n=3 и 11) и при 3 измерении (0,43 и 0,13 нг/мл соответственно, n=3 и 11).

У больных меланомой кожи корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sULPB отсутствовала или была слабой и

обратной: 1 скрининг ($r_s=0,1$; $p>0,05$), 2 скрининг ($r_s=-0,28$; $p>0,05$), 3 скрининг ($r_s=-0,38$; $p>0,05$), то есть большей толщине опухоли чаще соответствовали низкие концентрации маркера.

Таким образом, подводя итоги анализа концентраций sULPB, измеренные в сыворотке крови общей группы онкологических больных следует отметить:

- медиана sULPB в сыворотке крови здоровых людей составила 1,1 нг/мл, при этом медиана sULPB в общей группе онкологических больных до лечения (1 скрининг) была статистически значимо ниже, чем в контроле (0,54 нг/мл, $p=0,043$), как и при 2 скрининге (0,49 нг/мл, $p=0,045$). При 3 скрининге медиана маркера вновь повысилась до значения 0,74 нг/мл, различия с контролем статистически незначимы ($p>0,05$).
- Изменение медианы sULPB в сыворотке крови онкобольных при 2 и 3 скринингах относительно исходных значений белка (1 скрининг) было незначимо (0,49 и 0,74 нг/мл соответственно, $p>0,05$). Повышение маркера относительно его исходного уровня установлено у 47,1% пациентов.
- Не выявлено связи концентраций sULPB в сыворотке крови как здоровых людей, так и онкологических больных с их возрастом.
- При 3 скрининге выявлена статистически значимо большая медиана sULPB в группе женщин (0,97 нг/мл) по сравнению с мужчинами (0,22 нг/мл) ($p=0,048$).
- Не установлено связи концентраций сывороточного sULPB с критерием распространенности опухолевого процесса T ($p>0,05$), однако при 3 скрининге медианы белка заметно снижались с 1,4 нг/мл при T2 до 0,28 нг/мл при T4.
- Не установлено связи концентраций sULPB с критерием N ($p>0,05$). Наименьшие медианы белка выявлены при 2 скрининге у пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (0,26 нг/мл).
- Медианы sULPB в сыворотке крови онкологических больных были незначимо ниже при критерии M1 при всех динамических исследованиях ($p>0,05$), снижаясь с 0,34 нг/мл при 1 скрининге до 0,16 нг/мл при 3 скрининге.
- Исходные (1 скрининг) концентрации sULPB в сыворотке крови онкологических больных не отражают стадию опухолевого процесса. Однако при

проведении 3 скрининга наблюдается незначительное снижение медианы уровня белка с 1,8 нг/мл при I стадии до 0,28 нг/мл при IV стадии, хотя различия остаются статистически незначимыми.

- Выявлено снижение медиан sULPB в сыворотке крови онкологических пациентов при снижении степени дифференцировки опухоли при всех измерениях, при 2 скрининге установлена сильная тенденция к различию медиан (1,73 нг/мл при G1 и 0 нг/мл при G3, $p=0,09$).
- Не установлено связи уровней sULPB в сыворотке крови онкологических больных с критерием ECOG, эффектом лечения, степенью нутритивной недостаточности.
- При 3 скрининге выявлены значимые различия медиан sULPB в сыворотке крови больных с разным эффектом лекарственного лечения (0,94 нг/мл при стабилизации и 0 нг/мл при прогрессировании, $p=0,045$).
- Наименьшая медиана sULPB выявлена в группе больных раком легкого (0,36 нг/мл, 1 скрининг и 0,04 нг/мл 3 скрининг, $p>0,05$).
- У больных меланомой кожи не обнаружена корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sULPB ($r_s=0$).
- Не установлено значимых различий содержания сывороточного sULPB в группах без нарушений общего и биохимического анализов крови и с таковыми, тогда как у больных с нарушениями ЭКГ при повторных измерениях белка медианы маркера были значимо ниже (0 нг/мл – 2 скрининг и 0,2 нг/мл – 3 скрининг, $p<0,05$).
- Не установлено корреляционных зависимостей между концентраций sULPB и sPD-1, sPD-L1, sB7-H3, измеренными в сыворотке крови обследованных всех групп.

Таким образом, исходные концентрации sULPB в сыворотке крови онкологических больных с метастазами были статистически значимо ниже, чем контроле, и в результате проводимого лекарственного лечения повышались примерно у половины из них (47,1%). Наименьшие медианы после лечения (3 скрининг) выявлены при неблагоприятных клинических факторах – IV стадия,

M1, G3, у больных мужского пола, а также у больных раком легкого, при нарушениях ЭКГ и при прогрессировании заболевания.

7.5. Исследование содержания маркера sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в динамике и у здоровых людей

Исследование sHLA-G проведено в сыворотке крови 22 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 больных с различными онкологическими заболеваниями (1 скрининг), у 34 больных (2 скрининг) и у 34 больных (3 скрининг). Результаты данного раздела исследований представлены в Таблице 7.26.

Концентрация sHLA-G в сыворотке крови здоровых людей группы контроля также колебалась в широких пределах от 90,8 до 1058 U/мл. Медиана белка составила 403 U/мл, среднее значение равнялось $468 \pm 67,7$ U/мл.

Концентрации сывороточного sHLA-G у онкологических больных колебались в тех же пределах от 74,4 до 1355 U/мл, медиана белка составила 357 U/мл.

Таблица 7.26 – Концентрации sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных и у практически здоровых доноров

Группа	Измерение	N	sHLA-G, U/мл		
			Пределы	Медиана; квартили	M±m
⁰ Контроль		22	90,8–1058	403; 207–720	468±67,7
¹ Больные (общая группа)	1 скрининг	60	74,4–1355	357; 209–574	440±38,3
	2 скрининг	34	68,5–1768	433; 209–595	494±65,0
	3 скрининг	34	50,4–2621	444; 273–878	598±84,4
p	Mann-Whitney U-Test: $p_{0vs1}=0,77$; $p_{0vs2}=0,86$; $p_{0vs3}=0,56$; Wilcoxon Matched Pairs Test: $p_{1vs2}=0,46$; $p_{1vs3}=0,06$.				

Так, медианы sHLA-G в сыворотке крови здоровых людей и онкологических больных до лечения (1 скрининг) практически не различались, составив 403 и 357 U/мл соответственно ($p=0,77$). В результате проведения лекарственного лечения (2 скрининг) медиана содержания сывороточного sHLA-G несколько

повысилась до 433 U/мл ($p=0,86$), при продолжении лечения (3 скрининг) вновь повысилась до 444 U/мл и не отличалась значимо от таковой в группе контроля ($p=0,56$).

При сопоставлении концентраций сывороточного sHLA-G онкологических больных в динамике установлено незначимое повышение медианы показателя (2 скрининг) относительно исходных значений белка (1 скрининг), медианы составили 433 и 357 U/мл ($p=0,46$). Выявлена сильная тенденция к большему содержанию белка при 3 скрининге по сравнению с его исходным значением, медианы равнялись соответственно 444 и 357 U/мл ($p=0,06$).

Из 34 динамических наблюдений концентраций сывороточного sHLA-G (2 скрининг) в 15 (44,1%) наблюдениях выявлено снижение маркера и в 19 (55,9%) – его повышение относительно исходных значений (1 скрининг). Снижение белка существенно колебалось от незначительного в 5,9 U/мл до 1196 U/мл, составив по медиане 175 U/мл. Повышение белка также колебалось от незначительного 4,9 U/мл до существенного в 774 U/мл, составив по медиане 204 U/мл.

Из 34 динамических наблюдений концентраций сывороточного sHLA-G (3 скрининг) у 11 (32,4%) пациентов обнаружено снижение концентрации маркера и у 23 (67,6%) – повышение. Снижение белка колебалось от 44,3 до 812 U/мл, составив по медиане 173 U/мл. Повышение белка колебалось от 40,2 до 1563 U/мл, составив по медиане 205 U/мл. Таким образом, повышение белка выявлено примерно в 2 раза чаще, чем снижения и с большей абсолютной величиной.

Выявлена прямая значимая корреляционная зависимость между исходными концентрациями sHLA-G (1 скрининг) по сравнению с таковыми при 2 и 3 скринингах ($r_s=0,37$; $p<0,05$), стало быть, бóльшим исходным значениям белка чаще соответствовали также бóльшие динамические его концентрации.

Исследовали связь концентраций сывороточного sHLA-G с полом обследованных (Таблица 7.27).

Не установлено статистически значимой связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови всех групп, обследованных с их полом, однако следует отметить

несколько бóльшие значения белка у женщин по сравнению с таковыми у мужчин при 3 скрининге (Рисунок 7.31).

Таблица 7.27 – Концентрации sHLA-G в сыворотке крови общей группы онкологических больных и у практически здоровых людей с учетом их пола

Группа	Измерение	Пол	N	sHLA-G, U/мл		
				Пределы	Медиана; квартили	M±m
		⁰² Жен.	22	90,8–1058	403; 207–720	468±67,7
Больные (общая группа)	1 скрининг	¹¹ Муж.	34	81,8–1355	377 247–698	471±52,3
		¹² Жен.	26	74,4–1058	354; 195–505	401±56,1
	2 скрининг	²¹ Муж.	21	121–1378	473; 212–594	475±68,9
		²² Жен.	13	68,5–1768	427; 177–817	523±132
	3 скрининг	³¹ Муж.	21	99,2–1263	378; 312–665	511±74,8
		³² Жен.	13	50,4–2621	609 273–898	738±183

Mann-Whitney U-Test: $p_{11vs12}=0,34$; $p_{21vs22}=0,78$; $p_{31vs32}=0,34$.

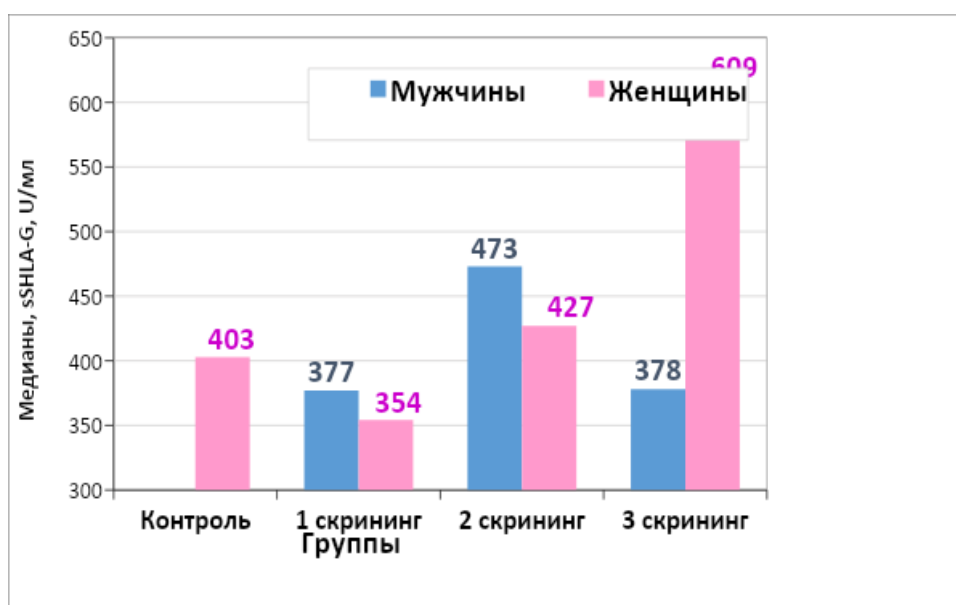


Рисунок 7.31 – Медианы концентрации sHLA-G в сыворотке крови больных онкозаболеваниями в общей группе, а также в контроле в зависимости от пола обследованных

Оценили корреляционные зависимости концентраций сывороточного sHLA-G с возрастом обследованных разных групп. Так, в группе контроля установлена слабая обратная корреляционная зависимость между указанными показателями ($r_s=0,21$; $p>0,05$). В группе из 13 человек в возрасте моложе 45 лет медиана маркера равнялась 303; 207–670 U/мл, тогда как в группе из 8 обследованных старше 45 лет – 547; 277–798 U/мл ($p=0,49$).

В группе онкологических больных (1 скрининг) не установлено корреляционной зависимости между концентрацией sHLA-G в сыворотке крови и возрастом пациентов ($r_s=-0,04$; $p>0,05$), как и при 2 скрининге ($r_s=0,15$; $p>0,05$) и при 3 скрининге ($r_s=0,02$; $p>0,05$). В группе из 10 больных в возрасте моложе 50 лет медиана исходных концентраций маркера составила 373; 281–708 U/мл, в группе из 8 пациентов старше 50 лет – 357; 202–574 U/мл ($p=0,9$). При 2 скрининге 2 медианы белка составили соответственно 265 и 455 U/мл ($p=0,9$). При 3 скрининге медианы маркера составили соответственно 782 и 383 U/мл ($p=0,11$).

Таким образом, фактором возраста и пола при анализе концентраций sHLA-G в сыворотке крови здоровых доноров и онкологических больных можно пренебречь.

7.5.1. Содержание sHLA-G в сыворотке крови онкологических пациентов от основных клинико-морфологических факторов заболевания

Оценили связь концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности заболевания T по системе TNM. Не обнаружено значимой связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных с критерием распространенности заболевания T в динамике при всех 3-х измерениях маркера (Рисунок 7.32).

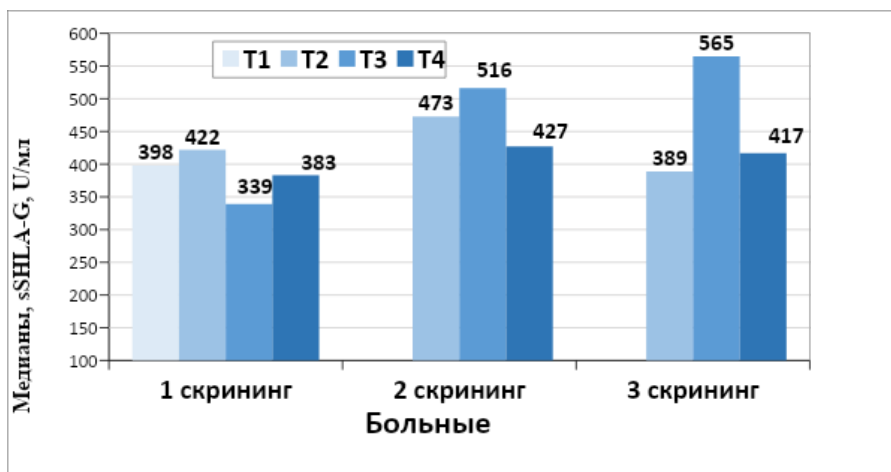


Рисунок 7.32 – Медианы концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических пациентов с учетом критерия распространенности заболевания T

Оценили связь концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от критерия распространенности заболевания N системы TNM (Рисунок 7.33). Не установлена связь концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных с критерием распространенности заболевания N в динамике при всех 3-х измерениях маркера ($p > 0,05$).

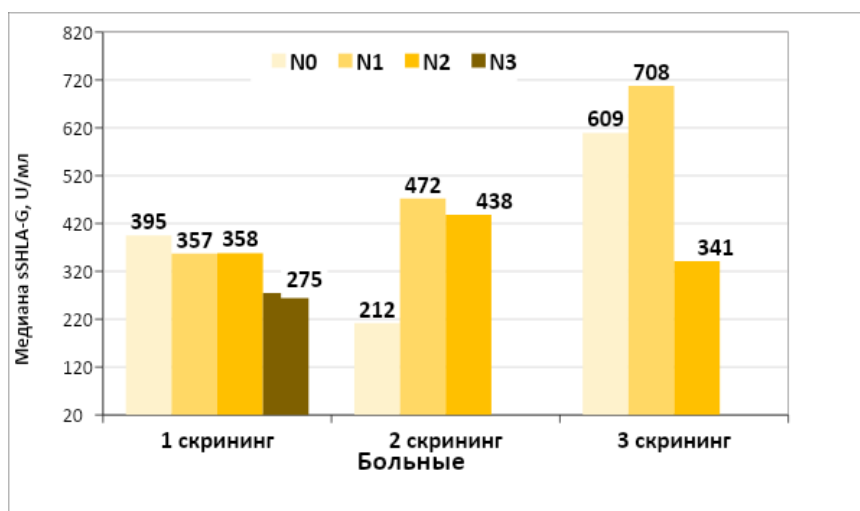


Рисунок 7.33 – Медианы концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в динамике с учетом критерия распространенности заболевания N

Была проанализирована связь между концентрациями sHLA-G в сыворотке крови онкологических пациентов и критерием распространенности заболевания M системы TNM. Наблюдались некоторые различия в медианах концентрации

sHLA-G у пациентов с различными критериями распространенности заболевания, но эти различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). В ходе третьего скрининга была замечена существенная тенденция к различию медиан ($p = 0,07$) (Рисунок 7.34). В группе пациентов с критерием распространенности заболевания M0 наблюдалась частота повышения концентрации маркера относительно исходных уровней в 76,7% случаев (23 из 30), в то время как в группе пациентов с критерием M1 данная частота была 0% (0 из 4).

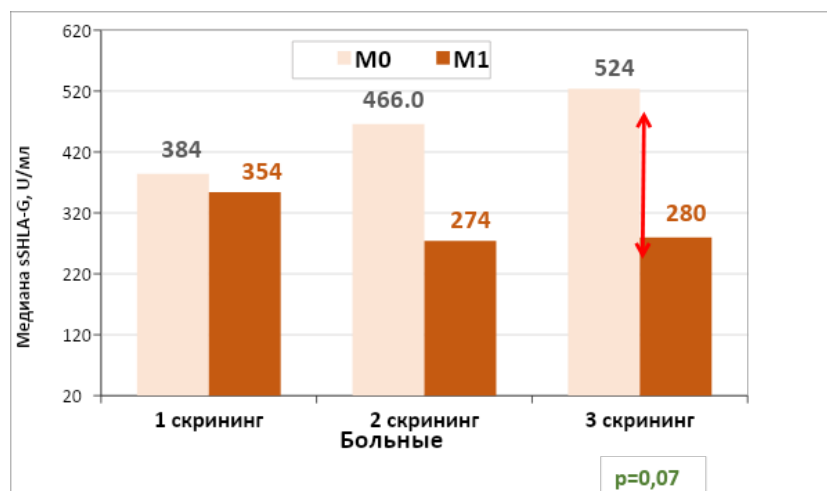


Рисунок 7.34 – Медианы концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в динамике с учетом критерия распространенности опухолевого процесса M

Оценили связь концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических пациентов больных в зависимости от стадии заболевания

Не обнаружено связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных со стадией заболевания как исходно, так и при динамическом наблюдении ($p > 0,05$) (Рисунок 7.35).

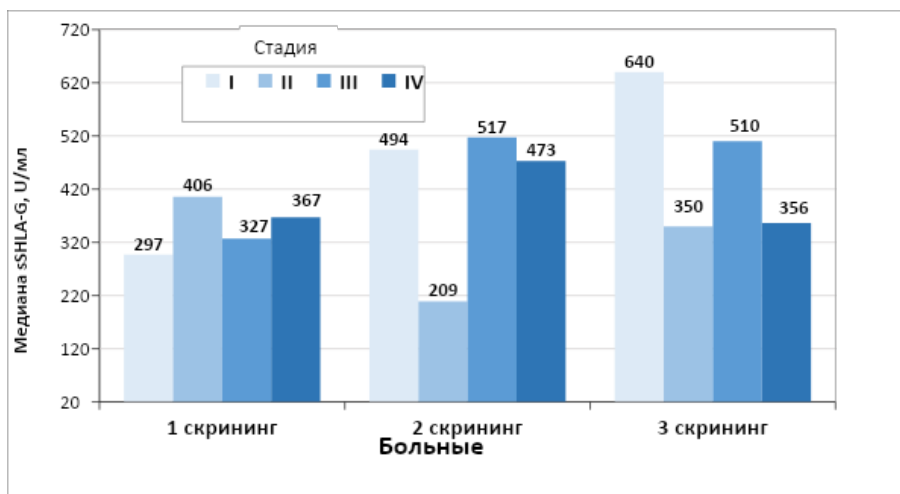


Рисунок 7.35 – Медианы концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в динамике с учетом стадии заболевания

Оценили связь концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли (Таблица 7.28). Не установлено связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови пациентов с критерием G как до лечения, так и в динамике.

Таблица 7.28 – Концентрации sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных в динамике в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группа	Измерение	G	N	sHLA-G, U/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	G1	2	168	158–178
		G2	44	354	209–601
		G3	13	405	327–573
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,18		
	2 скрининг	G1	2	477	438–517
		G2	24	461	189–728
		G3	7	290	211–554
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,79		
	3 скрининг	G1	2	319	222–417
		G2	24	538	288–880
		G3	7	472	273–1225
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,66		

Оценили концентрации sHLA-G в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в группах с различной динамикой лекарственной терапии (Таблица 7.29). Не было обнаружено статистически значимой связи между

уровнями sHLA-G в крови пациентов и эффективностью лечения, ни в начальной точке, ни во время наблюдения. Однако, самые низкие концентрации маркера были отмечены при более неблагоприятной степени дифференцировки опухоли, G3 (Рисунок 7.36).

Не установлено корреляционной зависимости между величиной динамики роста опухоли и концентрациями sHLA-G ($r_s = 0$) при всех 3-х исследованиях маркера в динамике. Таким образом, концентрации сывороточного sHLA-G не обладали предсказательной способностью динамики проводимой лекарственной терапии.

Таблица 7.29 – Концентрации sHLA-G в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в динамике с учетом эффекта лекарственного лечения

Группа	Измерение	Эффект лечения	N	sHLA-G, U/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	1	21	351	202–511
		2	14	410	162–911
		3	25	357	224–572
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,94		
	2 скрининг	1	14	505	211–650
		2	13	308	200–595
		3	7	296	212–554
		p	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,76		
	3 скрининг	1	14	587	341–898
		2	13	378	347–665
		3	7	312	214–878
		p	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,53		

* 1 – стабилизация, 2 – частичный эффект, 3 – прогрессирование

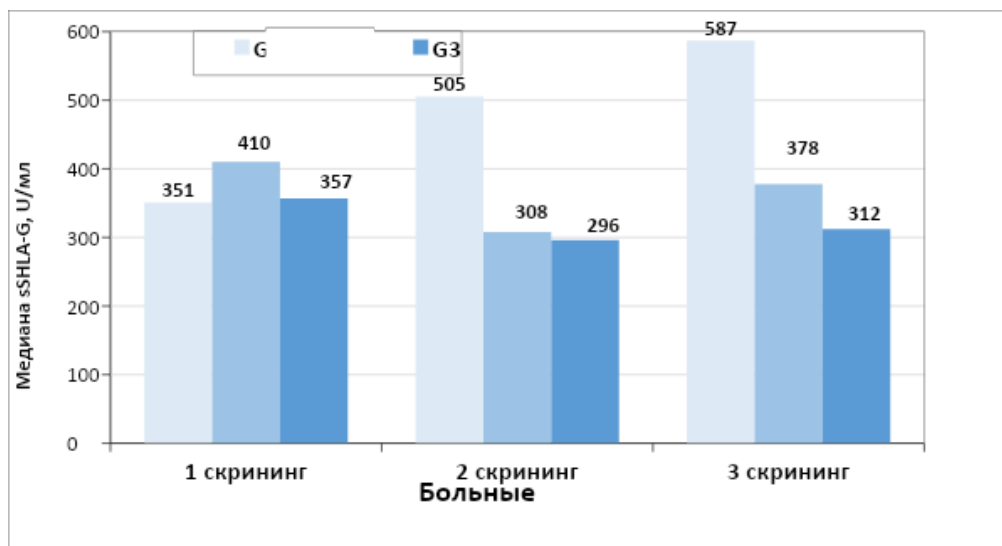


Рисунок 7.36 – Медианы концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных, измеренные в динамике, в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Не обнаружено статистически значимой связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови пациентов с наличием нутритивной недостаточности как исходно, так и в динамике (Таблица 7.30).

Таблица 7.30 – Концентрации sHLA-G в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в зависимости от степени нутритивной недостаточности

Группа	Измерение	Нутритивная недостаточн.	N	sHLA-G, U/мл	
				Медиана	Квартили
Больные (общая группа)	1 скрининг	1	29	351	208–572
		2	22	303	178–452
		3	9	574	358–769
		P	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,23		
	2 скрининг	1	14	471	240–595
		2	13	212	177–517
		3	7	594	423–817
		P	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,33		
	3 скрининг	1	14	372	263–883
		2	13	472	312–665
		3	7	510	341–855
		P	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,98		

* 1 – нет, 2 – средняя, 3 – тяжелая

Проведен анализ концентраций sHLA-G в сыворотке крови пациентов с онкологическими заболеваниями с учетом места расположения опухоли (Таблица 7.31). Не обнаружено статистически значимой зависимости между уровнями данного маркера и локализацией опухоли как до лечения, так и в процессе динамического наблюдения.

Таблица 7.31 – Концентрации sHLA-G в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями в динамике в зависимости от локализации опухоли

Группа	Измерение	Локализация опухоли	N	sHLA-G, U/мл		
				Медиана	Квартили	
Больные (общая группа)	1 скрининг	Меланома	25	327	210–574	
		Голова-шея	6	289	212–433	
		Желудок	5	383	358–397	
		Почка	7	428	208–1058	
		Легкое	10	278	90,2–572	
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,6					
	2 скрининг	Меланома	15	423	209–817	
		Голова-шея	3	595	517–1378	
		Желудок	3	290	121–427	
		Почка	1	159*		
		Легкое	5	473	177–554	
	Kruskal-Wallis ANOVA: p=0,9					
	3 скрининг	Меланома	15	417	263–640	
		Голова-шея	3	222	113–1225	
		Желудок	3	472	185–878	
		Почка	1	665*		
		Легкое	5	538	378–939	
	Kruskal-Wallis ANOVA Test: p=0,46					

* абсолютное значение

7.5.2. Концентрации sHLA-G в сыворотке крови больных меланомой кожи в зависимости от морфологического строения опухоли

Дополнительно в наиболее многочисленной группе больных меланомой кожи рассчитали связь исходных концентраций sHLA-G с морфологическим вариантом строения опухоли. Медиана маркера у 6 больных с

эпителиоидноклеточным вариантом меланомы равнялась 299 (210–452 U/мл), у 16 больных с пигментным вариантом опухоли составила 293 (201–556) U/мл, различия незначимы ($p=0,9$). Незначимы были и различия медиан белка при 2 исследовании (576 U/мл и 212 U/мл соответственно, $n=3$ и 11) и при 3 измерении (510 и 389 U/мл соответственно, $n=3$ и 11).

У больных меланомой кожи не выявлено корреляционной зависимости между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sHLA-G при 1 скрининге ($r_s=0$), так и при 2 скрининге ($r_s=-0,25$; $p>0,05$), и при 3 скрининге ($r_s=-0,23$; $p>0,05$).

Таким образом, подводя итоги анализа концентраций sHLA-G в динамике среди больных различными онкологическими заболеваниями с подтвержденными метастазами, можно отметить следующее:

- медиана sHLA-G в сыворотке крови здоровых доноров группы контроля составила 403 U/мл. Медианы sHLA-G в общей группе онкологических больных не отличались от таковой в контроле ($p>0,05$), составив при 1 скрининге 357 U/мл, при 2 скрининге 433 U/мл ($p=0,027$) и при 3 скрининге 444 U/мл.
- Повышение медианы sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных при 2 скрининге относительно таковой при 1 скрининге было незначимо (433 и 357 U/мл соответственно, $p>0,05$). При 3 скрининге выявлена сильная тенденция к повышению медианы sHLA-G относительно исходной (1 скрининг) (444 и 357 U/мл соответственно, $p=0,06$). Частота повышения концентрации маркера при 2 скрининге выявлена в 55,9% наблюдений, при 3 скрининге – в 67,6%.
- Не выявлено связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови здоровых людей и онкологических больных с полом и возрастом.
- Не установлено связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных с критериями системы TNM, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, эффектом лечения как исходно, так и в динамике.
- Уровни sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных не отражали степень нутритивной недостаточности и локализацию опухоли.

- Не установлено связи содержания сывороточного sHLA-G с нарушением общеклинического и биохимического анализов крови, а также ЭКГ в динамике при всех 3 исследованиях.

Таким образом, концентрации sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных с подтвержденными метастазами в результате проводимого лечения слабо отражали как клинические факторы заболевания, так и эффективность проводимой терапии.

7.6. Корреляционные зависимости между концентрациями биохимических маркеров sPD-1, sPD-L1, sB7-H3, sHLA-G, sCD314-1, sULPB-1 в сыворотке крови онкологических больных

В Таблице 7.32 представлены коэффициенты корреляции между концентрациями выше указанных маркеров исходно и в динамике, а также в группе контроля.

Таблица 7.32 – Корреляционные зависимости между концентрациями sPD-1, sPD-L1, sB7-H3, sHLA-G, sCD314-1, sULPB-1 в сыворотке крови здоровых людей группы контроля и больных различными онкологическими заболеваниями исходно и в динамике

Показатели		Контроль		Время исследования					
				1 скрининг		2 скрининг		3 скрининг	
		r _s	p	r _s	p	r _s	p	r _s	p
sPD-1	PD-L1	0	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05
	CD314-1	0,38	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05	0,29	p>0,05
	sB7-H3	0,62	p>0,05	0,1	p>0,05	0,42	p<0,05	0,46	p<0,05
	sULPB-1	0,1	p>0,05	-0,1	p>0,05	-0,1	p>0,05	0	p>0,05
	sHLA-G	0,14	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05	0,32	p>0,05
sPD-L1	CD314-1	0	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05	0,2	p>0,05
	sB7-H3	0,1	p>0,05	0,34	p<0,05	0,2	p>,05	0,1	p>0,05
	sHLA-G	0,1	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05	0,1	p>0,05
	sULPB-1	-0,3	p>0,05	-0,2	p>0,05	-0,2	p>0,05	0,1	p>0,05
sCD314-1	sB7-H3	-0,3	p>0,05	0	p>0,05	0,01	p>0,05	-0,1	p>0,05
	sHLA-G	0,48	p<0,05	0,28	p<0,05	0,37	p<0,05	0,2	p>0,05
	sULPB-1	0,49	p<0,05	0,5	p<0,05	0,47	p<0,05	0,58	p<0,05
sB7-H3	sHLA-G	-0,2	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05
	sULPB-1	-0,1	p>0,05	0	p>0,05	0	p>0,05	-0,1	p>0,05
sHLA-G	sULPB-1	-0,1	p>0,05	0,26	p>0,05	0,3	p>0,05	0,18	p>0,05

Выявлена незначимая прямая корреляционная зависимость между концентрациями sPD-1 и sB7-H3 в сыворотке крови обследованных здоровых людей группы контроля ($r_s=0,62$; $p>0,05$). В группе онкологических больных при 1 скрининге корреляционная зависимость между концентрациями sPD-1 и sB7-H3, исследованными в сыворотке крови отсутствовала ($r_s=0,1$; $p>0,05$), но вновь была выявлена при 2 скрининге ($r_s=0,42$; $p<0,05$) и при 3 скрининге ($r_s=0,46$; $p<0,05$).

Следует отметить, что при 2 скрининге в группе больных с «низкими» уровнями sPD-1 <75 пг/мл частота «повышенных» значений sB7-H3 >24 пг/мл составила 39,1% (9 из 23), но в группе с «высокими» уровнями sPD-1 ≥ 75 пг/мл частота «повышенных» значений sB7-H3 >24 пг/мл составила уже 81,8% (9 из 11) (различия статистически значимы, $p=0,019$).

При 3 скрининге в группе онкологических больных с уровнями sPD-1 <75 пг/мл частота повышенных значений sB7-H3 >24 пг/мл составила 40,7% (11 из 27), но в группе с уровнями sPD-1 ≥ 75 пг/мл частота повышенных уровней sB7-H3 >24 пг/мл составила 83,3% (5 из 6) ($p=0,059$) (Рисунок 7.37). При этом, в группе из 8 пациентов с отсутствием повышенных значений любого из вышеуказанных маркеров частота выявления рецидива заболевания составила 50%, а в группе из 8 больных с наличием повышенных значений хотя бы одного из указанных белков рецидив выявлен в 100% ($p=0,18$).

Установлена слабая, но значимая прямая корреляционная зависимость между концентрациями sPD-L1 и sB7-H3 (1 скрининг: $r_s=0,34$; $p<0,05$), усиливающаяся до значения $r_s=0,48$ ($p<0,05$) при прогрессировании опухолевого процесса, то есть более высоким значениям одного показателя чаще соответствовали также более высокие уровни другого показателя и наоборот. При 2 скрининге зависимость между sPD-L1 и sB7-H3 отсутствовала ($r_s=0,22$; $p>0,05$), как и при 3 скрининге ($r_s=0,07$; $p>0,05$).

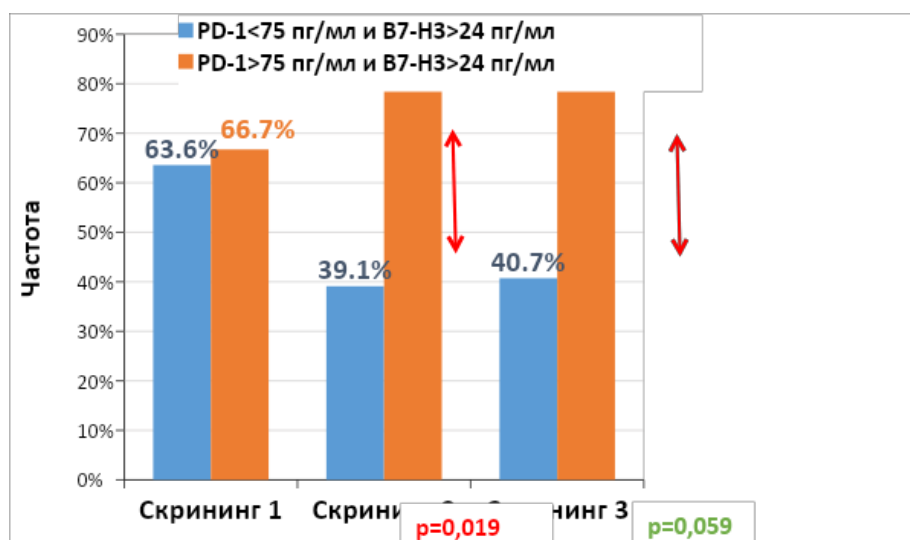


Рисунок 7.37 – Частота выявления различных совместных уровней sPD-1 и sB7-H3, измеренных в сыворотке крови общей группы онкологических больных с различными опухолями исходно и в динамике

Выявлена слабая корреляционная зависимость между концентрациями sCD314-1 и sHLA-G во всех группах: в контроле ($r=0,48$), у больных исходно и в динамике ($r=0,37$), то есть взаимосвязь этих показателей слабо отражала течение опухолевого процесса.

Выявлена корреляционная зависимость между концентрациями sCD314-1 и sULPB-1 во всех группах: в контроле ($r=0,49$), у больных исходно и в динамике ($r=0,5$), то есть взаимосвязь этих показателей не отражала наличие и течение заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время актуальной остается разработка оптимизированной программы комплексной реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями, проходящих иммунотерапию, и оценка предикторов ее эффективности, чему была посвящена настоящая работа.

В ходе проведенного исследования был решен ряд задач:

1. Оценены особенности клинической симптоматики пациентов со злокачественными образованиями в зависимости от локализации опухоли.
2. Разработана комплексная программа реабилитации и изучено влияние применения программы реабилитации на клиническую симптоматику у пациентов с разными злокачественными опухолями.
3. Выполнена оценка нутритивного статуса у пациентов с различными злокачественными опухолями на момент начала иммунотерапии и проведен сравнительный анализ распределения нутритивного риска с учетом влияния комплексных программ терапии.
4. Оценено влияние комплексного лечения, сочетающего медицинскую реабилитацию и иммунотерапию на частоту объективных ответов по критериям RECIST у пациентов со злокачественными опухолями.
5. Выявлена частота развития нежелательных явлений у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих комплексные программы лечения.
6. Изучено влияние программ комплексного лечения на качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов со злокачественными опухолями.
7. Проведен сравнительный анализ уровней концентрации растворимых форм контрольных точек иммунитета у онкологических пациентов и группы здоровых людей.
8. Оценен профиль динамических изменений концентраций растворимых форм контрольных точек иммунитета у онкологических пациентов на фоне проведения иммунотерапевтического лечения.

9. Изучена взаимосвязь уровней растворимых форм контрольных точек иммунитета и клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественного опухолевого заболевания.

10. Научно обоснована клиническая значимость измерения растворимых форм контрольных точек иммунитета у онкологических пациентов, получающих иммунотерапевтическое лечение.

Диссертационное исследование проводилось в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии, отделения реабилитации и восстановительной медицины клинической больницы 1 «АО «ГК Медси»», лаборатории биохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В основу работы положены результаты применения противоопухолевой лекарственной терапии с включением иммунотерапии ингибиторами PD-1 и разработанных комплексных реабилитационных программ у 277 пациентов со злокачественными опухолями.

Диссертационное исследование по дизайну представляет рандомизированное одноцентровое исследование оценки эффективности и безопасности проведения комплексного лечения у пациентов со злокачественными опухолями, получающих комплексную реабилитацию и иммунотерапию. Пациенты были рандомизированы на подгруппы в зависимости от нозологии опухолевого процесса: меланома (n= 90), рак легкого (n= 69), рак почки (n= 58), рак желудка (n= 32), опухоли головы и шеи (ОГШ) (n= 27). Рандомизация проводилась методом слепых конвертов в соотношении 1:1 в контрольную группу, со стандартным иммунотерапевтическим лечением, и исследуемую группу, где на фоне стандартной иммунотерапии, пациенты получали программу комплексной реабилитации.

В рамках исследования был проведен анализ по следующим характеристикам пациентов: пол, возраст, ECOG статус, сведения о TNM стадии на старте заболевания, гистологический тип опухоли, предшествующем химиотерапевтическому системному лечению, хирургическом и лучевом лечении

в анамнезе заболевания. Были получены сведения об объективном ответе на лечение (RECIST 1.1), зафиксированы нежелательные явления (CTCAE v5.0). На этапе включения в исследование у всех пациентов оценен нутритивный риск на основании опросника NRS-2002. Качество жизни было оценено на основании опросника EORTC QLQ-C30.

Все пациенты получали иммунотерапию до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Пациенты в исследовании получали один из вариантов иммунотерапии с препаратами блокаторами PD-1. Пациенты основной группы получали в дополнение к стандартной противоопухолевой лекарственной терапии разработанный комплекс реабилитационных процедур.

Комплексные программы реабилитации включали: нутритивную поддержку – диета с высоким содержанием белка, ограничение высокоуглеводистых продуктов питания, высокое содержание клетчатки и низкое содержание соли в рационе, прием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот 1 раз в день во время еды, курс 30 дней, контроль соблюдения питьевого режима [2, 19]. В качестве дополнительного поддерживающего питания назначалась смесь «Нутридринк протеин компакт» по 125 мл 2–3 раза в день на протяжении всего периода лечения. В рамках комплексной программы реабилитации пациенты занимались лечебной гимнастикой, включающей дыхательные и аэробные упражнения низкой и средней интенсивности, включались дыхательные упражнения и ходьба на беговой дорожке продолжительностью от 5 до 20 минут три раза в неделю. Продолжительность курса лечебной гимнастики составляла 12 недель. Все пациенты основной группы получили курс процедур общей магнитотерапии на аппарате «Магнитотурботрон» («Мадин», Россия). Этот метод способствует усилению регенеративных и иммунных процессов, а также повышению функциональной активности центров вегетативной регуляции в организме. Программа включала 20 процедур, проводимых 3 раза в неделю. В ходе процедур магнитное поле достигает максимальной индукции 1,8 мТл с частотой 100 Гц и прямым направлением вращения. Продолжительность каждой процедуры колеблется от 10 до 15 минут. Проводились психологические методы

реабилитации, включающие в себя работу с психологом индивидуально и групповыми занятиями. Сеансы проводились 3 раза в неделю в течение 10 недель.

В исследование были включены 90 больных с распространенной или метастатической меланомой. Согласно дизайну исследования, 48 человек основной группы в сочетании с иммунотерапией получали комплекс процедур медицинской реабилитации, 42 пациента группы контроля получали стандартное иммунотерапевтическое лечение без проведения процедур медицинской реабилитации. В исследовании приняли участие 43 (47,8%) пациента мужского пола и 47 (52,2%) – женского пола. Возраст больных меланомой колебался от 35 до 86 лет, составив в среднем $64,2 \pm 1,3$ года.

Меланома кожи является опухолью с высокой степенью злокачественности и широко распространена среди европеоидной расы. В 2020 году в мире было зарегистрировано более 324 635 случаев, а у более чем 57000 человек меланома кожи явилась причиной смерти [31]. В Российской Федерации в 2020 году было зарегистрировано 4085 впервые установленных случаев меланомы кожи среди мужчин и 6077 впервые установленных случаев среди женщин [32]. Несмотря на то, что меланома относится к опухолям наружных локализаций, по-прежнему остается достаточно высоким процент позднего выявления. По данным от 2021 года, процент выявления злокачественных новообразований на III–IV стадии составил 19,6% [2]. Нередко меланома поражает активное трудоспособное население, причем распространенность заболевания с каждым годом неуклонно увеличивается и характеризуется одним из самых высоких среднегодовых темпов прироста: 3,66% (2009–2019 гг.). По данным Росстата, общий прирост заболеваемости за период 2009–2019 гг. составил 45,83% [4].

У пациентов основной группы (n=48) с меланомой после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации выявлено снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно болевого синдрома (27,1% и 10,4%, $p < 0,05$). У пациентов контрольной группы (n=42) с меланомой после проведенной стандартной иммунотерапии также определено достоверное снижение частоты болевого

синдрома с 26,2% до 7,1%, $p < 0,05$), однако у этих пациентов было отмечено нарастание показателя следующих жалоб: снижение аппетита (с 50,0% до 52,4%), астении (с 76,2% до 80,9%), головной боли с 11,9% до 14,3%, головокружения с 9,5% до 19,0%, слабости с 57,1% до 61,9%. После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на головокружение (6,3%), головную боль (6,3%) и астению (56,3%), в сравнении с пациентами группы контроля (19,0%, 14,3%, и 80,9%, соответственно).

При сочетании иммунотерапии и нутритивной коррекции в форме белково-насыщенного высокоэнергетического питания в основной группе у пациентов с меланомой ($n=48$) на момент контрольного обследования через 3 месяца средняя масса тела составляла $80,2 \pm 14,8$ кг и была достоверно больше исходного показателя – $75,2 \pm 14,8$ кг. В контрольной группе отмечался незначительный прирост массы тела без достижения достоверности различий. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($80,2 \pm 14,8$ кг и $76,3 \pm 13,7$ кг, $p=0,018$). При сравнении распределения нутритивного риска по NRS-2002 после лечения, в группе, которая получила реабилитационный комплекс процедур определено достоверно значимое увеличение показателей ($p = 0,038$). При анализе объективных ответов на проводимое лечение в обеих группах во взаимосвязи с PNI, в контрольной группе худший PNI в основном был ассоциирован с прогрессированием заболевания ($p=0,026$), а в основной группе были отмечены лучшие общие результаты лечения у пациентов с исходным низким PNI, что связано с проводимой нутритивной поддержкой и реабилитацией.

В результате проведенного комплексного лечения у пациентов основной группы средняя концентрация следующих лабораторных показателей крови была достоверно значимо выше показателей в группе контроля: гемоглобин ($123,2 \pm 13,8$ г/л и $114,0 \pm 22,9$ г/л, $p = 0,037$), уровень лейкоцитов у пациентов основной группы был достоверно выше показателей в группе контроля ($5,2 \pm 1,1 \times 10^9$ /л и $4,2 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,001$), значения лимфоцитов ($1,3 \pm 0,4 \times 10^9$ /л и

$1,0 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,004$), уровень общего белка ($69,3 \pm 10,3$ г/л и $163,6 \pm 7,7$ г/л, $p = 0,003$).

Проводилась оценка эффективности иммунотерапии у 90 пациентов с меланомой. У 33 (36,7%) пациентов в результате терапии достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 22 (24,4%) пациентов, полный ответ – у 16 (17,7%) пациентов с меланомой. Из 19 пациентов (21,1%) было отмечено прогрессирование заболевания, из которых 5 (5,5%) случаев с летальным исходом. Следует отметить, что эффективность противоопухолевого лечения была выше в группе, в которой использовались реабилитационные программы. Это, вероятно, было обусловлено уменьшением нежелательных проявлений, улучшением общего состояния пациентов и своевременным проведением лечения без задержек из-за токсичности. Нежелательные явления на фоне проведения иммунотерапии отмечались у 34 (70,8%) пациентов основной группы и у 35 (83,3%) пациентов группы контроля. Полученные результаты свидетельствуют, что проведенная реабилитация снижала частоту развития иммуноопосредованных побочных реакций на 12,5%.

Исходная оценка качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 у пациентов с диагнозом меланома была в диапазоне значений от 67 до 103 баллов, со средним $83,6 \pm 2,9$ балла, а после — в диапазоне от 70 до 128 баллов, достигнув уровня $90,5 \pm 4,0$ балла ($p < 0,0001$). Между группами были выявлены статистически значимые различия в показателях общего состояния здоровья ($91,4 \pm 3,1$ для основной группы и $90,5 \pm 4,4$ для контрольной группы) и физического функционирования после проведения лечения ($82,5 \pm 1,81$ для основной группы и $93,8 \pm 2,7$ для контрольной группы) ($p < 0,05$). В основной группе наблюдалась тенденция к улучшению по симптоматическим шкалам, хотя без достижения статистически значимых различий. Внедрение иммунотерапии в клиническую практику совершило значимый прогресс в развитии противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с метастатической и рецидивирующей меланомой. В мире число новых клинических исследований препаратов,

направленных на PD-1/PD-L1 взаимодействие, продолжает расти и в настоящее время составляет 5683, что на 278% больше, чем в 2017 году [17].

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что иммунотерапия обладает значимой клинической эффективностью в качестве противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с диссеминированной меланомой. Полученные данные сравнительного анализа позволяют предположить, что эффективность иммунотерапии повышается в результате проведения комплексных программ, при этом отмечается улучшение переносимости лечения, течение клинической симптоматики, а также качество жизни пациентов с метастатической меланомой.

Особенности механизма действия иммуноонкологических препаратов обуславливают совершенно другой профиль безопасности. Его отличительной особенностью является наличие иммуноопосредованных побочных явлений, которые по механизму развития похожи на аутоиммунные проявления. С 2010 года активно изучается профиль иммуноопосредованных нежелательных явлений. Большинство нежелательных реакций контролируемы и обратимы. Основными способами лечения является отмена иммунных препаратов, симптоматическое лечение и назначение глюкокортикостероидов. Иммуноопосредованные побочные эффекты 3–4 степени тяжести могут угрожать жизни пациентов, но в целом профиль токсичности хорошо изучен и имеет приемлемый характер [52, 132]. Смертность от осложнений лечения иммуноонкологическими препаратами не превышает 1%. Опасность развития жизнеугрожающих нежелательных явлений, требует наблюдения за больными в период лечения, после окончания терапии и внедрения комплексных реабилитационных программ, улучшающих переносимость лечения.

Комплекс реабилитационных мероприятий демонстрирует клиническую эффективность и способствует повышению качества жизни у пациентов с распространенной меланомой кожи. Вместе с тем важно продолжать работу по разработке персонализированных подходов к назначению процедур, учитывая индивидуальные особенности пациентов и применяемой терапии.

Рак легких остается первой причиной смертности от злокачественных новообразований и одним из самых распространенных видов рака [42]. Иммуноterapia стала одним из существенных прорывов в лечении рака легких в последние годы. Существует множество зарубежных исследований, подтверждающих эффективность применения иммунотерапии при данном типе опухоли.

Одним из наиболее значимых исследований является исследование KEYNOTE-024. В рамках этого исследования было доказано, что применение иммунотерапии в качестве первой линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легких с высоким уровнем экспрессии белка PD-L1 значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с химиотерапией на основе платины. Медиана ОВ составила 30,0 мес. (95% ДИ, от 18,3 мес. до не достигнутого) при применении пембролизумаба и 14,2 мес. (95% ДИ, 9,8–19,0 мес.) при химиотерапии (отношение рисков 0,63; 95% ДИ 0,47–0,86) [4].

Другое исследование, KEYNOTE-189, было проведено с целью оценки эффективности пембролизумаба в комбинации с препаратом платины и пеметрекседом по сравнению с плацебо в комбинации с препаратом платины и пеметрекседом у больных метастатическим НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и ALK независимо от уровня экспрессии PD-L1. Результаты показали, что комбинационная иммуноterapia значительно увеличивает выживаемость пациентов: медиана общей выживаемости в группе комбинационной терапии составляла 22,0 месяцев, по сравнению с 10,7 месяцами в группе, получавшей только химиотерапию (HR 0,56; 95% доверительный интервал 0,45-0,68; P <0,001). Кроме того, комбинационная терапия была связана с более длительным временем до прогрессии болезни (8,8 месяцев по сравнению с 4,9 месяцами) и более высоким процентом 12-месячной выживаемости (69,2% по сравнению с 49,4%) [5].

В наше исследование включены 69 больных раком легкого, из них 56 (81,2%) мужского пола и 13 (18,8%) – женского. Возраст больных раком легкого колебался от 35 до 82 лет, составив в среднем $63,1 \pm 1,1$ года.

Согласно анализу половозрастного распределения, мужчины преобладают в обеих группах сравнения, статистической разницы по половому и возрастному составу между группами не выявлено.

Медицинская реабилитация при иммунотерапии рака легких является важным этапом восстановления пациента и повышения качества жизни во время лечения. Поскольку иммунотерапия может вызвать такие побочные эффекты, как усталость, потеря аппетита, тошнота, рвота и диарея, реабилитация помогает уменьшить выраженность симптомов и вернуть пациента к привычному образу жизни. Исследования у пациентов с НМРЛ показывают, что готовность и способность участвовать в программе реабилитации (от 28 до 56%) низкая, а приверженность программе лишь умеренная (от 53 до 73%) [8]. Среди причин отказа основными причинами являются побочные эффекты, связанные с лечением, и, главным образом, отсутствие интереса и мотивации [3]. Тем не менее, высокая приверженность пациентов к реабилитации имеет решающее значение для снижения осложнений лечения. Реабилитационные мероприятия включают в себя изменение образа жизни, выполнение физических упражнений и психологическую поддержку.

У пациентов основной группы ($n=35$) с раком легкого после проведенной иммунотерапии в результате включения комплексных методов реабилитации отмечается снижение частоты жалоб с достижением достоверности различий относительно слабости (85,7% и 57,1%, $p<0,05$) и нарушения сна (14,3% и 5,7%, $p<0,05$). После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p<0,05$) реже предъявляли жалобы на миалгии, артралгии (11,4%) и нарушение сна (5,7%), в сравнении с пациентами, не получающими реабилитационные процедуры (23,5% и 20,6 %, соответственно).

В основной группе пациентов с раком легких ($n=35$), которым была назначена нутритивная поддержка на фоне иммунотерапии, средняя масса тела через 3 месяца составляла $83,5 \pm 13,8$ кг, что было достоверно больше исходного значения ($82,3 \pm 12,8$ кг, $p=0,005$). В контрольной группе выявлено уменьшение массы тела без достижения достоверности различий. В результате проведенного

лечения показатель массы тела пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($83,5 \pm 13,8$ кг и $83,5 \pm 13,8$ кг, $p=0,02$). Результаты комплексной оценки нутритивного риска и влияние его коррекции на течение заболевания у пациентов с НМЛР свидетельствуют об отсутствии статистически значимого различия между показателями основной и контрольной групп относительно распределения нутритивного риска, оцененного по NRS-2002 ($p=0,087$). Результаты комплексной оценки нутритивного риска и влияние его коррекции на течение заболевания у пациентов с НМЛР свидетельствуют об отсутствии статистического различия между показателями в группах сравнения относительно распределения нутритивного риска, оцененного по NRS-2002 ($p=0,087$). Однако, отмечался тренд ухудшения NRS статуса в контрольной группе. Среди сравниваемых групп пациентов не было различий по распределению PNI, все пациенты перешли порог $PNI=51$, при этом отмечался тренд соответствия более низких абсолютных значений PNI тяжелой степени нутритивной недостаточности. Распределение пациентов по нутритивному риску NRS и PNI в НМЛР и других диагност-специфичных группах равномерное, статистически не отличается от других диагнозов в диагност-специфичных группах (t-test).

Проводилась оценка эффективности лечения у 69 больного раком легкого. У 35 (50,7%) пациентов в результате проводимого лечения была достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 17 (24,6%) больных, полный ответ не получен, у 17 (24,6%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 10 (14,5%) случаев летального исхода.

Исходная оценка качества жизни была проведена у 69 больных раком легкого. Качество жизни по шкале EORTC QLQ-C30 до настоящего исследования составило $88,4 \pm 4,0$ балла в то время, как после окончания комплексной терапии составило $94,1 \pm 3,7$ баллов, различия статистически значимы ($p=0,005$). После проведенного лечения были получены статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами по показателю физического функционирования ($88,2 \pm 6,7$ – основная группа и $81,7 \pm 4,1$ – контрольная группа). У пациентов основной группы

наблюдалась положительная динамика по симптоматическим шкалам, но без достижения статистически значимых различий.

В результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что иммунотерапия эффективна в качестве противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с распространенным раком легкого. Результаты сравнительного анализа позволяют предположить, что на эффективность иммунотерапии влияет включение программ комплексной реабилитации как метода, улучшающего переносимость лечения, качество жизни и положительно влияющего на клиническую симптоматику у пациентов с метастатическим раком легкого.

Рак почки является одним из наиболее распространенных видов онкологических заболеваний. По данным Национального института рака США, рак почки занимает 7-е место по распространенности среди всех видов рака у мужчин и 9-е место у женщин. Ежегодно в мире выявляют около 210 000 новых случаев заболевания, а показатель распространенности рака почки в России в 2021 г. составил 132,8 на 100 тыс. населения, что превышает уровень 2020 г. (131,5) на 0,9% [42]. Иммунотерапия все чаще включается в комплексную терапию рака почки, так как показала многообещающие результаты [4].

Так, в исследовании KEYNOTE-564 оценивалась эффективность адьювантной терапии пембролизумабом по сравнению с плацебо пациентов с почечно-клеточным раком, относящихся к группе высокого риска рецидива после хирургического лечения. Пембролизумаб снизил риск рецидива на 32%. Двухлетняя выживаемость в группе пембролизумаба составила 77,3%, а в группе плацебо – 68,1% (отношение рисков рецидива или смерти 0,68; 95% ДИ 0,53–0,87, $p = 0,002$). Так, доказано, что пембролизумаб увеличивает выживаемость без признаков заболевания [5].

Другое исследование, CheckMate 025, продемонстрировало значительное повышение общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа (ЧОО) у пациентов с распространенным почечноклеточным раком (рПКР) в группе ниволумаба по сравнению с пациентами, получавшими эверолимус. Медиана ОВ в

группе ниволумаба составила 25 мес. (95% ДИ 21,8 – не достигнут) и 19,6 мес. (95% ДИ 17,6–23,1) в группе эверолимуса [30].

В исследовании приняли участие 58 пациентов, страдающих раком почки, среди которых 42 (72,4%) мужчин и 16 (27,6%) – женщин. 30 пациентов были случайным образом отнесены к основной группе, а 28 – к контрольной. Средний возраст пациентов с раком почки составил от 29 до 78 лет, среднее значение составило $63,5 \pm 1,4$ года.

Реабилитация после лечения рака почки играет важную роль в восстановлении функций организма и повышении качества жизни пациента. Среди методов реабилитации пациентам с раком почки особое внимание заслуживает физическая реабилитация, целью которой является восстановление общей физической формы и укрепление мышц, психологическая реабилитация для борьбы со стрессом и страхом смерти, нутритивная поддержка, основанная на высокоэнергетическом питании с увеличением доли белка в потребляемой пище.

У пациентов основной группы ($n=35$) с диагнозом рак почки после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации было отмечено снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно боли в спине и пояснице (40,0% и 16,7%, $p<0,05$), одышки (36,7% и 13,3%, $p<0,05$) и уровня депрессии (6,7% и 26,7%, $p<0,05$). После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p<0,05$) реже предъявляли жалобы на одышку (13,3%) и депрессию (6,7%), в сравнении с пациентами, не получающими реабилитационную помощь (36,7% и 36,7%, соответственно).

При анализе распределения NRS после проведенного лечения и комплексной реабилитации в зависимости от группы достоверно отмечалось смещение негативного NRS в контрольной группе и увеличение доли легкой и средней нутритивной недостаточности в основной. В анализе прогностического нутритивного индекса у пациентов с раком почки отмечено отсутствие различий выборок относительно распределения PNI в двух группах ($p=0,92$). Наиболее низкие значения PNI соответствуют худшему NRS статусу в контрольной группе

($p=0,031$) и основной группе ($p=0,02$). При анализе соответствия PNI статуса и частоты объективных ответов достоверных взаимосвязей не обнаружено.

Оценка эффективности комплексного лечения была проведена у 58 пациентов с раком почки. У 35 (60,3%) пациентов в результате проводимого лечения была достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 8 (13,8%) пациентов, полный ответ не получен. У 15 (25,9%) пациентов наблюдали прогрессирование заболевания, из них в 8 (13,8%) случаях – летальный исход.

Результаты оценки качества жизни у 58 пациентов с раком почки показали, что до начала исследования средний показатель качества жизни составлял $86,2 \pm 2,6$ балла, а после его проведения этот показатель повысился до $92,4 \pm 3,8$ балла, при этом различия оказались статистически значимыми ($p=0,011$). Дальнейший анализ данных указал на значимые различия ($p < 0,05$) между основной и контрольной группами в показателях общего здоровья ($78,3 \pm 7,8$ в основной группе и $75,2 \pm 8,6$ в контрольной группе) и синдрома боли ($12,7 \pm 3,2$ в основной группе и $10,1 \pm 2,9$ в контрольной группе) после проведенного лечения.

Рак желудка занимает вторую позицию в структуре смертности у мужчин и женщин. В Российской Федерации каждый год фиксируется примерно 36 тыс. новых случаев рака желудка и более 34 тыс. больных умирает от этого заболевания [42]. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 50 лет [4]. 5-летняя общая выживаемость у пациентов с раком желудка III и IV стадий составляет всего 9,2–19,8% и 4,0%.

При распространенном раке желудка иммунотерапия на протяжении нескольких лет показывает свою высокую эффективность. Например, с 2017 г., на основании результатов ряда исследований ATTRACTION-2, а также таких, как CheckMate-032 и KEYNOTE-059, ниволумаб в монотерапии, вне зависимости от уровня PD-L1 или CPS, является препаратом, который назначается в поздних линиях у больных с раком желудка. В апреле 2021 года FDA одобрило ниволумаб в комбинации с химиотерапией для лечения диссеминированного и местно распространенного рака желудка на основе результатов исследований ATTRACTION-4 и CheckMate 649. Это одобрение было выдано независимо от

уровня экспрессии PD-L1 или Combined Positive Score (CPS) [5]. Исследование ATTRACTION-2 показало, что после 3 лет наблюдения ОВ была значительно дольше при применении ниволумаба (медиана 5,26 месяца) по сравнению с плацебо (медиана 4,14 месяца; ОР [95% ДИ]: 0,62 [0,50; 0,75], $p < 0,0001$) [30].

Согласно исследованию CheckMate 649, при добавлении ниволумаба к схемам 1 линии терапии аденокарциномы пищевода, желудка и пищеводно-желудочного перехода FOLFOX/XELOX, в группе химиоиммунотерапии у пациентов с $CPS \geq 5$ удалось достичь значимого увеличения медианы с 11,1 до 14,4 мес., 1-летняя ОВ выросла с 46% до 57%, а ЧОО – с 45% до 60%. Благодаря данному исследованию в апреле 2021 г. FDA зарегистрировало комбинацию ниволумаба с химиотерапией в качестве первой линии терапии метастатического рака желудка вне зависимости от экспрессии PD-L1 [3].

Исследование KEYNOTE-059 показало хорошую частоту объективных ответов у пациентов с экспрессией PD-L1 и без нее при терапии пембролизумабом в третьей и последующих линиях лечения рака желудка и желудочно-пищеводного перехода [23].

В исследование были включены 32 больных раком желудка, из них 16 (50%) мужского пола и 16 (50%) – женского. Возраст больных раком желудка колебался от 26 до 80 лет, составив в среднем $58,6 \pm 2,0$ года. 18 человек в основной группе на фоне иммунотерапии получали сопроводительный комплекс реабилитационных программ, 14 пациентов группы контроля получали стандартное иммунотерапевтическое лечение без программ реабилитации.

В процессе длительной иммунотерапии пациенты с раком желудка испытывают ряд нежелательных побочных эффектов, таких как усталость, тошнота, рвота, диарея, общее недомогание, потеря аппетита, а также симптомы боли. Актуальным является внедрение реабилитационных программ на фоне проведения иммунотерапии, которые должны включать в себя:

1. Поддержание питания: поскольку нежелательные явления, такие как рвота, тошнота, боль и желудочно-кишечные расстройства, могут привести к уменьшению потребления пищи и, в то же время, к уменьшению потребления

макро- и микроэлементов, диетотерапия должна быть интегрирована в общую терапию с момента постановки диагноза. Так, основной целью нутритивной терапии является предотвращение недоедания, при этом индивидуальные побочные эффекты, связанные с терапией, должны служить ориентиром для определения диетического вмешательства.

2. Физическая реабилитация: пациенты нуждаются в тренировке силы и выносливости после иммунотерапии. Курс специализированных упражнений в рамках процедур лечебной гимнастики помогает достичь цель.

3. Психологическая поддержка: пациенты, которые проходят иммунотерапию рака желудка, могут испытывать эмоциональный стресс, связанный с диагнозом рака и лечением. Психологическая поддержка может помочь пациентам справиться с эмоциональными проблемами.

Реабилитационные мероприятия после иммунотерапии рака желудка были разработаны с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Магнитотерапия как один из методов комплексной реабилитационной программы была проведена 18 пациентам из основной группы с раком желудка. Всем пациентам было выполнено от 4 до 6 процедур с интервалом 1–1,5 месяца. Пациентам в контрольной группе проводилось стандартное противоопухолевое лечение без программ реабилитации. Все пациенты переносили процедуры удовлетворительно, нежелательных реакций не было зарегистрировано. Под влиянием магнитотерапии наблюдался значительный расслабляющий, седативный эффект, пациенты отмечали повышение толерантности к физической нагрузке, нормализовался ночной сон, улучшилось качество жизни.

У пациентов основной группы (n=18) с раком желудка после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации отмечено снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно чувства тяжести после еды (27,8% и 11,0%, $p<0,05$), изжоги (27,8% и 11,1%, $p<0,05$), депрессии (61,1% и 16,7%, $p<0,05$), болевого синдрома (61,1% и 27,8%, $p<0,05$), тошноты (38,9% и 16,7%, $p<0,05$), рвоты (66,7% и 22,2%, $p<0,05$) и слабости (50,0% и 22,2%, $p<0,05$). После проведения стандартной терапии у

пациентов контрольной группы (n=14) с диагнозом рака желудка отмечено незначительное снижение частоты жалоб, при этом интенсивность симптомов, таких как чувство тяжести после еды, астения, изжога, потеря аппетита, рвота и тошнота, увеличилась. После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на слабость, тошноту, рвоту, боль, отсутствие аппетита, депрессию, изжогу, астению и чувство тяжести после еды, в сравнении с обследованными группы контроля.

Таким образом, методика магнитотерапии показала свою эффективность и может стать частью комплексной реабилитации у пациентов с раком желудка. Наблюдения за пациентами с симптомами астении подтвердили необходимость ведения активного образа жизни, внедрения программ лечебной физкультуры. Физические упражнения использовались в основной группе на протяжении всего курса иммунотерапии. Лечебно-гимнастические упражнения выполнялись пациентами на каждом курсе лечения и прописывалась индивидуальная программа для домашних занятий, лечебная ходьба, прогулки. Выполнялась дыхательная гимнастика, которая восстанавливала диафрагмальное, полное дыхание. При проведении лечебной гимнастики методист контролировал нагрузку для каждого пациента, при необходимости снижая ее за счет включения дыхательных упражнений. Пациенты отмечали снижение слабости, апатии, депрессии, укрепление мышц, социализацию, повышение разных видов активностей и как следствие улучшение качества жизни.

У пациентов с опухолью желудка характерны нарушения моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ощущение тошноты, изжоги, затруднения при приеме пищи, нарушение функции депонирования. При стенозе пищеводно-желудочного перехода возникают трудности с глотанием и полный отказ от пищи. Предшествующая химиотерапия усугубляет диспепсические явления, и за счет этого практически у всех пациентов с распространенным раком желудка развивается нутритивная недостаточность.

При добавлении к иммунотерапии белково-насыщенного высокоэнергетического питания в основной группе у пациентов с раком желудка

(n=18) на момент контрольного обследования через 3 месяца средняя масса тела составляла $73,2 \pm 14,8$ и была достоверно ($p=0,005$) выше исходного показателя – $71,2 \pm 11,8$. В контрольной группе отмечалось потеря массы тела в среднем на $1,5 \pm 3,2$ кг без достижения достоверности различий. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был достоверно больше контрольной группы ($73,2 \pm 14,8$ кг и $71,6 \pm 12,5$ кг, $p=0,002$). При анализе распределения нутритивного риска NRS-2002 в группах сравнения как до, так и после лечения не было выявлено значимых различий ($p=0,54$ и $p=0,45$). Не выявлено статистически значимых различий с частотой общего ответа на лечения и нутритивным риском (NRS-2002). При анализе распределения PNI в контрольной и основной группах не обнаружено статистически значимых различий. Анализ распределения значений PNI в зависимости от NRS статуса и ORR (%) в основной и контрольной группах пациентов не выявил различия.

При раке желудка, несмотря на позитивные результаты, требуется дальнейшее изучение роли иммунотерапии. Открытие эффективных биомаркеров поможет определить группы больных, где иммунотерапия была бы оптимальной. Это позволило бы не только увеличить количество больных, у которых возможен эффект от лечения, но и выделить пациентов, у которых возможно развитие выраженной токсичности. Следовательно, дальнейшие клинические исследования могут быть посвящены изучению потенциальных биомаркеров, таких как экспрессия жидких форм контрольных точек иммунного ответа и внедрению реабилитации наряду с иммунотерапией для улучшения эффективности и переносимости лечения.

Было доказано, что после проведенной терапии средняя концентрации гемоглобина у пациентов основной группы была достоверно выше показателя контроля ($117,9 \pm 13,8$ г/л и $109,0 \pm 22,9$ г/л, $p = 0,02$). Не было установлено достоверного влияния НП на средний уровень лейкоцитов у пациентов основной группы, при этом средняя концентрация лейкоцитов у пациентов основной группы была достоверно выше показателя контроля ($6,3 \pm 1,1 \times 10^9$ /л и $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,016$). Таким образом, комплекс реабилитационных мероприятий,

включающий нутритивную поддержку, позволил увеличить средний уровень альбумина в основной группе, и разница на момент окончания лечения стала достоверно значимой в сравнении с показателем контрольной группы ($37,6 \pm 7,7$ г/л и $35,9 \pm 8,6$ г/л, $p=0,001$).

Также в работе противоопухолевый эффект был оценен у 32 больных раком желудка. Медиана наблюдения составила 12,5 месяцев (диапазон 2,5–17,9). У 20 (62,5%) пациентов в результате проводимого лечения достигнута стабилизация, частичный ответ выявлен у 3 (9,4%) больных, полный ответ не был зарегистрирован. У 9 (28,1%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 7 (21,8%) больных умерли. В обеих группах полного ответа на иммунотерапию не было зарегистрировано. Вероятно, это связано с распространенностью опухолевого процесса и проведением иммунотерапии у пациентов с раком желудка уже в 3 и более линии терапии, когда были исчерпаны возможности химиотерапии. При этом обращало внимание увеличение в основной группе по сравнению с контрольной количества случаев стабилизации процесса (66,7% против 57,1%), более высокий уровень частичных регрессов заболевания (6,25% против 7,14%) и более низкий уровень прогрессирования процесса (22,2% против 35,7%), различия статистически недостоверны.

Побочные реакции во время проведения иммунотерапии были выявлены у 13 (72,2%) пациентов в основной группе и у 13 (92,8%) пациентов группы контроля. В основной группе ($n=18$) серьезных нежелательных явлений (IV степени выраженности по СТСАЕ 5.0) в период лечения зарегистрировано не было. В контрольной группе ($n=14$) был зафиксирован 1 случай анемии 4 степени, потребовавшей госпитализации в стационар и проведению гемотрансфузии. Проводя сравнительную оценку нежелательных явлений от проведения иммунотерапии в двух группах, было выявлено, что в основной группе на фоне комплексной реабилитации достоверно ($p=0,02$) реже регистрировались такие нежелательные явления как усталость у 5 (27,8%) пациентов по сравнению с 10 (71,4%) в группе контроля, артралгия у 1 (5,6%) против 3 (21,4%) и миалгия у 1 (5,6%) против 4 (28,6%) соответственно. Среди пациентов основной группы,

получавших иммунотерапию, с нутритивной поддержкой реже, чем в контрольной группе, регистрировалась тошнота у 8 (44,4 %) против 11 (78,6) соответственно ($p=0,013$).

Оценка качества жизни выполнена у 32 больных раком желудка. Качество жизни до начала проведения комплексной реабилитации составило $88,3 \pm 1,8$ балла, а в конце курса $97,1 \pm 1,9$ баллов, различия имели статистическую значимость ($p=0,001$). При оценке полученных данных продемонстрированы статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами после проведенной терапии по показателю снижению аппетита ($25,3 \pm 8,1$ – основная группа и $29,9 \pm 9,4$ – контрольная группа) и возникновению диареи ($10,1 \pm 7,3$ – основная группа и $14,3 \pm 8,2$ – контрольная группа). У пациентов основной группы была отмечена положительная динамика по симптоматическим шкалам, без статистически достоверного различия.

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническую эффективность иммунотерапии в качестве противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с распространенным раком желудка. Полученные данные позволяют предположить, что на эффективность противоопухолевой иммунотерапии в нашем исследовании повлиял факт включения комплексных программ реабилитации как составляющей терапии, улучшающей переносимость специфического лечения, способ повышения качества жизни и положительно влияющей на динамику клинической симптоматики у пациентов с метастатической меланомой. Так, эффективность терапии против опухолей была более высокой в группе, где применялись реабилитационные программы. Возможно, это связано с уменьшением нежелательных побочных эффектов, улучшением общего состояния больных и строгим соблюдением лечения без задержек из-за токсичности.

Большинство *опухолевых заболеваний головы и шеи* представляют собой плоскоклеточные карциномы (ПРГШ) [42]. Национальный институт рака США отмечает, что каждый год в мире диагностируется около 600 000 новых случаев опухолей головы и шеи, а выживаемость на пятый год после диагностики составляет около 50% [4].

Современные иммуноонкологические препараты расширили арсенал противоопухолевой препаратов, которые с успехом применяются в лечении опухолей головы и шеи. Пембролизумаб – первый PD-1 ингибитор, продемонстрировавший преимущество в общей выживаемости в первой линии терапии при рецидивирующем или метастатическом раке головы и шеи. На основании исследования KEYNOTE-048 в 2019 году в США, а в 2020 году и в России для пембролизумаба было зарегистрировано новое показание к применению в 1-й линии лечения метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в монотерапии или в комбинации с химиотерапией. В общей когорте больных вне зависимости от экспрессии PD-L1 эффективность пембролизумаба была сопоставима с цетуксимабом с химиотерапией (медиана ОБ: 11,5 против 10,7 мес.; ОР=0,85) [5].

Так, данные, полученные в открытом клиническом исследовании III фазы (CheckMate 141) с участием 361 пациента, показывают, что медиана общей выживаемости пациентов (ОВ) составила 7,5 мес. в группе ниволумаба и 5,1 мес. в группе стандартной химиотерапии. Показатель однолетней ОБ составил 36,0 % и 16,6 % соответственно. У пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 ≥ 1 % медиана ОБ составила 8,7 и 4,6 мес. соответственно [30].

В данное исследование включены 27 больных опухолями головы и шеи. В основную группу вошли 14 пациентов, получающих на фоне иммунотерапии комплекс реабилитационных процедур, группу контроля составили 13 пациентов, получающих стандартную иммунотерапию.

Из них 19 (70,4%) мужского пола и 8 (29,6%) – женского. Возраст пациентов колебался от 37 до 80 лет, составив в среднем $56,7 \pm 2,5$ года.

Несмотря на высокую эффективность, иммунотерапия обладает токсичностью, и пациентам могут потребоваться дополнительные восстановительные мероприятия после лечения. Реабилитация после лечения рака головы и шеи направлена на восстановление физического и психического здоровья пациента, а также на его адаптацию к новым условиям жизни.

Методами реабилитации для этой категории пациентов могут являться физические упражнения для восстановления силы мышц, уменьшения болевых ощущений, повышения гибкости и координации, психологическая терапия, которая помогает справиться с высокой тревожностью и страхом смерти, связанными с болезнью и восстановлением после лечения. Нутритивная поддержка является крайне важным аспектом в восстановительном периоде после лечения. В случае затруднения акта жевания и глотания вопрос о приеме пищи решается индивидуально. Важно, чтобы реабилитационная программа после иммунотерапии была индивидуально адаптирована к каждому конкретному случаю и учитывала все физические и психологические симптомы, связанные с раком головы и шеи.

У пациентов основной группы (n=14) с опухолями головы и шеи после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации выявлено снижение частоты всех жалоб с достижением достоверности различий относительно халитоза (21,4% и 7,1%, $p < 0,05$), снижение аппетита (55,6% и 21,4%, $p < 0,05$), астении (78,6% и 21,4%, $p < 0,05$), нарушении сна (14,3% и 7,1%, $p < 0,05$), дисфагии (14,3% и 7,1%, $p < 0,05$), болевой синдром (85,7% и 28,6%, $p < 0,05$) и потеря массы тела (100,0% и 42,9%, $p < 0,05$). У пациентов контрольной группы (n=13) с опухолями головы и шеи после проведенной стандартной терапии определили минимальное снижение частоты некоторых жалоб, а также нарастание показателей халитоза, депрессии, нарушения сна, миалгии, головной боли, болевого синдрома. После проведенной терапии пациенты основной группы достоверно ($p < 0,05$) реже предъявляли жалобы на слабость, потерю массы тела, боль, миалгии, дисфагию, нарушения сна, депрессию, астению, снижение аппетита и халитоз, в сравнении с обследованными группы контроля.

Оценив распределение нутритивного риска (NRS-2002) до и после лечения, в основной группе значимо ($p = 0,037$) изменилось распределение нутритивного риска в сторону уменьшения тяжелой нутритивной недостаточности и высокого нутритивного риска. При анализе распределения частоты объективного ответа в зависимости от нутритивного риска, не обнаружено взаимосвязи NRS-2002 значений и ORR (%). При рассмотрении распределения PNI статуса в контрольной

и основной группах не было выявлено статистически значимой разницы. Анализ распределения частоты объективных ответов на лечение в зависимости от стартового PNI не выявил статистически значимых взаимосвязей пациентов с ОГШ.

В результате проведенного лечения по поводу прогрессирования заболевания больных опухолями головы и шеи стабилизация получена у 14 (51,9%) пациентов, частичный ответ у 3 (11,1%) больных, полный ответ у 1 (3,7%) пациента и прогрессирование – у 9 (33,3%) больных, из них 8 (29,6%) умерли. Полный ответ на иммунотерапию среди обследованных был определен только у 1 пациента основной группы (7,1%), частичный ответ имели 2 пациента основной группы (14,3%) и у 1 человека в контрольной группе (7,7%). Стабилизация процесса была выявлена в 50,0% случаев в основной группе и 53,8% – контрольной, прогрессирование – в 28,6% и 38,5% случаев, соответственно.

После проведенного лечения по показателю когнитивного функционирования ($88,1 \pm 2,4$ – основная группа и $84,8 \pm 2,8$ – контрольная группа) были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами. У пациентов основной группы была положительная динамика по симптоматическим шкалам, но без достижения статистически достоверного различия.

Оптимизация клинических решений на основе предиктивных иммунологических биомаркеров остается острой темой для споров и активных исследований. Традиционно используемые экспрессионные тканевые биомаркеры для ингибиторов иммунных контрольных точек зарекомендовали себя в мировой клинической практике. Однако, несмотря на успех, ответы на лечение и его результаты чрезвычайно гетерогенны среди пациентов. В настоящий момент продолжается поиск инструментов для лучшего прогнозирования результатов применения иммунотерапевтического лечения. Достоверность, скорость анализа, простота получения материала и возможность динамического мониторинга будут преимуществами. Потенциальным решением является использование жидкостной

биопсии и анализа растворенных в крови биомаркеров для ингибиторов иммунных контрольных точек.

Маркеры крови, которые смогут охарактеризовать портрет периферического противоопухолевого потенциала иммунитета, отражать его динамику на фоне лечения и предсказывать эффект иммунотерапии, находятся в активной исследовательской разработке, по ряду из них получены клинические результаты: sPD-L1, sPD-1, sHLA, sB7-H3, sCD314-1 (NKG2), ULBPs.

sPD-L1 является первым лигандом запрограммированной клеточной смерти-1, его концентрации в нашей работе была изучена в сыворотке крови 153 практически здоровых доноров, составивших группу контроля, а также у 65 больных онкологическими заболеваниями (1 скрининг), у 58 пациентов (2 скрининг) и у 33 больных (3 скрининг).

Установлено, что экспрессия иммунных контрольных на поверхности Т-клеток, в частности молекулы рецептора запрограммированной смерти-1 (PD-1) и его лиганда, ведет к потере эффекторного потенциала и формированию «истощенного» фенотипа или (T-exhausted, Tex), которые, в конечном итоге, подвергаются клональной элиминации посредством апоптоза [47]. Истощенный фенотип Т-клеток известен изначально из исследований хронических вирусных инфекций и был определен как пул дисфункциональных клеток, возникших в результате хронической антигенной стимуляции, которые неспособны к дальнейшему ответу (клетки постепенно теряют способность к пролиферации, секреции цитокинов и проявлению цитотоксических функций) даже после отдыха. Предотвращение Т клеточного «истощения», сохранение и активация цитотоксического Т-клеточного потенциала путем блокады PD-1\PD-L1 взаимодействия стало главной основой разработки и внедрения PD-1\PD-L1 ингибиторов [169, 210].

Медиана sPD-L1 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 14,7 пг/мл. Медиана sPD-L1 в общей группе онкологических больных (1 скрининг) была значимо ниже, чем в контроле (7,7 пг/мл, $p=0,023$). В дальнейшем (2 и 3 скрининги)

медианы sPD-L1 также были заметно ниже, чем в контроле и составили 10,5 пг/мл и 9,3 пг/мл соответственно (тенденция к различию, $p=0,09$).

По сравнению с 1 скринингом медиана маркера значительно увеличилась как при 2 скрининге ($p=0,0004$), так и при 3 скрининге ($p=0,0045$). Частота повышения концентраций сывороточного sPD-L1 относительно исходного уровня (1 скрининг) во время лечения составила 75,9% (2 скрининг) и 72,7% (3 скрининг). Полученные результаты сопоставимы с данными литературы.

So Yeon Oh et al. выполнили динамическое исследование sPD-L1 у 128 пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, которые получали иммунотерапию. Среди участников с исходно высоким уровнем ($> 11,0$ пг/мл) sPD-L1 на момент начала лечения выявлена наибольшая вероятность прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами с низким уровнем белка (41,8% против 20,7%, $p = 0,013$), а этот показатель был достоверно ассоциирован с худшими исходами по значениям безрецидивной выживаемости (PFS) и общей выживаемости (OS) во всех группах ($p = 0,005$). N. Takahashi et al. проанализировали значимость уровня sPD-L1 у 75 пациентов с метастатическим раком желудка перед первой линией системной терапии. sPD-L1 показал себя как независимый предиктор худшей общей выживаемости, однако не было достоверной ассоциации с PFS на фоне проводимого химиотерапевтического лечения.

Были отмечены статистически значимые различия в уровнях sPD-L1 в сыворотке крови между здоровыми мужчинами (с медианой 9,2 пг/мл) и женщинами (с медианой 18,5 пг/мл), ($p=0,0002$). Однако не было обнаружено различий в показателях исследуемого маркера между мужчинами и женщинами, страдающими различными онкологическими заболеваниями.

Корреляция между концентрациями sPD-L1 в сыворотке крови и возрастом обследованных лиц, включая здоровых людей и онкологических больных, не была обнаружена. Медианы sPD-L1 в сыворотке крови больных со злокачественными опухолями не отражали критерий T системы TNM во всех 3-х его динамических замерах (скринингах). Меньшие медианы sPD-L1 выявлены в подгруппах с

критерием N0 по сравнению с N1, однако статистически значимо бóльшие медианы маркера обнаружены в подгруппах с критерием M1 (1 скрининг – 10,3 пг/мл против 7,2 пг/мл, $p=0,0049$; 2 скрининг – 12,6 пг/мл против 10,2 пг/мл, $p=0,049$).

Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови общей группы онкологических больных с I стадией опухолевого процесса во всех подгруппах были наименьшими. Медианы sPD-L1 у больных при 2 скрининге статистически значимо повышались при увеличении стадии заболевания с 6,9 пг/мл до 13,7 пг/мл, ($p=0,021$). F. Finkelmeier et al. проспективно оценили уровни sPD-L1 в зависимости от стадии гепатоцеллюлярного рака и фиброза печени. Высокий уровень sPD-L1 достоверно коррелировал со стадией и цирротическим поражением печени, и предсказывал наихудший прогноз [113].

При всех динамических измерениях наименьшие уровни sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных выявлены при высокой степени дифференцировки опухоли ($p>0,05$).

Концентрации sPD-L1 не отражали эффект терапии и степень нутритивной недостаточности. N. Takahashi et al. проанализировали значимость уровня sPD-L1 у 75 пациентов с метастатическим раком желудка перед первой линией системной терапии. sPD-L1 показал себя как независимый предиктор худшей общей выживаемости, однако не было достоверной ассоциации с PFS на фоне проводимого химиотерапевтического лечения [239].

Не установлено значимых различий содержания сывороточного sPD-L1 в группах без нарушений общего и биохимического анализов крови, а также ЭКГ во всех 3-х скринингах.

Статистически значимо меньшая медиана sPD-L1 выявлена у больных меланомой кожи при 1 скрининге (6,0 пг/мл), а наибольшая – у больных раком почки (14,9 пг/мл) ($p=0,0075$). X. Frigola et al. впервые показали, что высокий уровень предоперационного sPD-L1 коррелирует с плохим прогнозом и высоким риском смерти у пациентов с почечно-клеточным раком, которым выполнена радикальная резекция опухоли [119].

У больных меланомой выявлена слабая незначимая прямая корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sPD-L1 (1 скрининг - $r_s=0,37$; $p>0,05$; 2 скрининг - $r_s=0,4$; $p>0,05$; 3 скрининг - $r_s=0,41$; $p>0,05$).

Так, концентрации sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных с подтвержденными метастазами в результате проводимого лечения значимо повышались у 3/4 пациентов, особенно при неблагоприятных клинических факторах – II–IV стадии, критерии M1 системы TNM, степени дифференцировки опухоли G2-G3, оставаясь при этом значительно более низкими, чем в контроле. Концентрации sPD-L1 слабо отражали эффективность проводимой химиотерапии.

V7-H3 (CD276), член семейства V7, играет регуляторную роль в адаптивном T-клеточном иммунитете, обладая двойными (коингибирующими и костимулирующими) свойствами [6, 119]. В нашем исследовании V7-H3 выполнено в сыворотке крови 20 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 онкологических больных (1 скрининг), у 34 онкологических больных (2 скрининг) и у 34 онкологических больных (3 скрининг). Медиана V7-H3 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 13,9 нг/мл. Медианы V7-H3 в общей группе онкологических больных независимо от сроков измерения были статистически высокозначимо выше, чем в контроле: 1 скрининг – 28,8 нг/мл, 2 скрининг – 24,2 нг/мл, 3 скрининг – 23,5 нг/мл ($p<0,0001$). Частота выявления уровней V7-H3 выше порогового уровня контроля (>24 пг/мл; верхний 95% ДИ в контроле), составила 66,7% (1 скрининг), 52,9% (2 скрининг) и 50,0% (3 скрининг). J. Ding et al. выполнили панраковый экспрессионный анализ на 34 типах опухолей. Они выяснили, что уровни экспрессии V7-H3 в большинстве типах опухолей достоверно выше по сравнению с соответствующей нормой в когорте TCGA. Подобный паттерн экспрессии также наблюдался при проверочном анализе с использованием базы данных GEO [117].

Установлена тенденция к снижению медианы сывороточного V7-H3 при проведении лечения с 28,8 нг/мл (1 скрининг) до 24,2 нг/мл (2 скрининг 2, $p=0,086$) и до 23,5 пг/мл (3 скрининг, $p=0,17$). Частота снижения концентраций

сывороточного В7-НЗ при проведении иммунотерапии составила 64,7% (2 скрининг) и 61,8% (3 скрининг). Не выявлено значимой связи медиан концентраций В7-НЗ в сыворотке крови здоровых людей и онкологических больных с их полом и возрастом. При увеличении критерия Т медианы В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных, исследованного в динамике, статистически значимо повышались с 17,9 до 28,8 нг/мл при 1 скрининге ($p=0,02$) и с 17,3 до 31,1 нг/мл при 2 скрининге ($p=0,003$). Частота значений В7-НЗ >24 нг/мл при увеличении критерия Т повышалась с 22,2% до 66,7% (2 скрининг) и с 11,1 до 80,0% (3 скрининг). Медианы исходных (1 скрининг) концентраций В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных статистически значимо увеличивались с 23,7 нг/мл при N0 до 50,6 нг/мл при N3 ($p=0,021$), как и частота выявления В7-НЗ >24 нг/мл (с 46,2% до 100%, $p=0,02$). В динамике концентрации В7-НЗ были наименьшими при N0, составив 22,4 нг/мл при 2 скрининге и 18,8 нг/мл при 3 скрининге, а частота значений В7-НЗ >24 нг/мл у больных с N0 также была наименьшей, составив 46,7% и 33,3% соответственно. Выявлена сильная тенденция ($p=0,055$) к большей медиане исходных (1 скрининг) концентраций В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных с критерием M1 – 32,6 нг/мл по сравнению с таковой при критерии M0 и равной 27,5 нг/мл. Частота выявления В7-НЗ >24 нг/мл в этих группах равнялись 59,1% и 87,5% соответственно. Динамические уровни В7-НЗ не отражали критерий M. Исходные концентрации В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных значимо отражали стадию заболевания ($p=0,033$), увеличиваясь с 23,8 до 33,4 нг/мл. Частота уровней В7-НЗ >24 нг/мл статистически значимо повышалась с 47,1% до 94,1% ($p=0,02$). При 2 скрининге концентрации В7-НЗ слабо отражали стадию заболевания, при 3 скрининге выявлена тенденция к повышению медианы маркера по мере увеличения стадии с 17,6 до 31,7 нг/мл ($p=0,1$) и частоты высоких уровней белка с 0% до 71,4%. Не установлено связи уровней В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных со степенью дифференцировки опухоли, критерием ECOG и степенью нутритивной недостаточности. Исходные (1 скрининг) концентрации В7-НЗ статистически высокозначимо отражали эффект

иммунотерапии ($p=0,0006$), медиана маркера при отсутствии прогрессирования заболевания составила 23,8 нг/мл, тогда как у больных с прогрессированием составила 33,5 нг/мл, частота высоких значений белка (>24 нг/мл) равнялась 47,6% и 92,0% соответственно. Концентрации В7-Н3 при 2 скрининге не отражали эффект лечения. При 3 скрининге у больных с отсутствием прогрессирования опухолевого процесса медиана белка равнялась 22,5 нг/мл, а при прогрессировании была незначимо выше – 33,1 нг/мл. Установлена значимая корреляционная зависимость между величиной динамики роста опухоли и исходными (1 скрининг) концентрациями В7-Н3 ($r_s=0,51$; $p<0,05$).

Не обнаружено статистически значимой связи концентраций В7-Н3 с локализацией опухоли как до лечения, так и в динамике. Наибольшие медианы исходных (1 скрининг) концентраций белка установлены в группе больных раком легкого (38,5 нг/мл) и раком желудка (33,4 нг/мл). L. Huang et al. исследовали 128 образцов сыворотки крови и образцы тканей пациентов с раком желудка, 20 образцов крови и тканей от участников с гастритом и 77 образцов жидкостной биопсии, 5 образцов тканей здоровых контролей на предмет экспрессии мембраносвязанного и растворимого белка В7-Н3. Уровень sВ7-Н3 крови у пациентов с аденокарциномой желудка был значительно выше, чем у пациентов с гастритом и у здоровых людей. Количественная корреляция между тканевой экспрессией и растворимым белком была как среди контрольных когорт, так в экспериментальной когорте. Стоит отметить, что растворимая форма В7-Н3 в опухолевой группе коррелировала с тканевой экспрессией исключительно на опухолевых клетках, но не было значимого соотношения с уровнем стромальной тканевой экспрессии. Не установлено значимых различий содержания сывороточного В7-Н3 в группах без нарушений общего и биохимического анализа крови во всех 3-х динамических измерениях маркера. При 3 скрининге у пациентов с нарушениями ЭКГ выявлена сильная тенденция ($p=0,05$) к более высоким концентрациям белка (медиана 25,5 нг/мл), по сравнению с таковой без нарушений (18,8 нг/мл). У больных меланомой кожи корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного В7-Н3 отсутствовала при 1

скрининге ($r_s=0$), но была значимой при 3 скрининге ($r_s=0,53$; $p<0,05$). Так, концентрации В7-НЗ в сыворотке крови онкологических больных в результате проводимого лечения значимо снижались у 62–65%, особенно при благоприятных клинических факторах (I–II стадии, критерии T1, N0, M0, малая толщина опухоли), оставаясь, однако, значимо выше, чем в контроле, а также отражали эффективность проводимого лечения.

Динамическое исследование уровня CD314-1 проведено в сыворотке крови 20 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 онкологических больных с различными опухолями (1 скрининг), у 34 больных (2 скрининг) и у 34 больных (3 скрининг). Медиана sCD314-1 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 1,1 нг/мл. Медиана sCD314-1 в общей группе онкологических больных (1 скрининг) была статистически значимо ниже, чем в контроле (0,54 нг/мл, $p<0,05$), как и при 2 скрининге 2 (0,49 нг/мл, $p<0,05$). При 3 скрининге медиана маркера вновь повысилась до значения 0,74 нг/мл, различия с контролем статистически незначимы ($p>0,05$).

Изменение медианы sCD314-1 в сыворотке крови онкологических больных при 2 и 3 скринингах относительно исходных значений белка (1 скрининг) было незначимо (0,49 и 0,74 нг/мл соответственно, $p>0,05$). Повышение маркера относительно его исходного уровня до лечения в сыворотке крови установлено у 47,1% пациентов. Не выявлено связи концентраций sCD314-1 в сыворотке крови как здоровых людей, так и онкологических больных с их возрастом. При 3 скрининге зарегистрирована статистически значимо большая медиана sCD314-1 в группе женщин (0,97 нг/мл) по сравнению с таковой у мужчин (0,22 нг/мл) ($p<0,05$). Не установлено связи концентраций sCD314-1 с критерием распространенности опухолевого процесса T ($p>0,05$), однако при 3 скрининге медианы маркера заметно снижались с 1,4 нг/мл при T2 до 0,28 нг/мл при T4. Не установлено значимой связи концентраций sCD314-1 с критерием распространенности опухолевого процесса N ($p>0,05$). Однако, наименьшие медианы маркера выявлены при 2 скрининге у пациентов с наличием метастазов в региональных лимфоузлах (0,26 нг/мл). Медианы sCD314-1 в сыворотке крови

онкологических больных были незначимо ниже при критерии M1 при всех его исследованиях в динамике ($p > 0,05$), снижаясь с 0,34 нг/мл при 1 скрининге до 0,16 нг/мл при 3 скрининге. Исходные (1 скрининг) концентрации sCD314-1 в сыворотке крови онкологических больных не отражали стадию заболевания, однако при 3 скрининге наблюдали снижение медиан маркера с 1,8 нг/мл при I стадии до 0,28 нг/мл при IV стадии. Выявлено снижение уровней медиан sCD314-1 в сыворотке крови онкологических больных при снижении степени дифференцировки опухоли при всех измерениях, при 2 скрининге установлена сильная тенденция к различию медиан (1,73 нг/мл при G1 и 0 нг/мл при G3, $p = 0,09$). Не установлено связи уровней sCD314-1 в сыворотке крови онкологических больных с критерием ECOG и степенью нутритивной недостаточности. При 3 скрининге выявлены значимые различия медиан sCD314-1 в сыворотке крови онкологических больных с эффектом лечения (0,94 нг/мл при стабилизации и 0 нг/мл при прогрессировании опухолевого процесса, $p = 0,045$). Наименьшая медиана sCD314-1 выявлена в группе больных раком легкого (0,36 нг/мл, 1 скрининг) и (0,04 нг/мл 3 скрининг), однако различия не значимы ($p > 0,05$).

Дополнительно в наиболее многочисленной группе больных меланомой кожи рассчитали связь исходных концентраций sHLA-G с морфологическим вариантом строения опухоли. Медиана маркера у 6 больных с эпителиоидноклеточным вариантом меланомы равнялась 299 (210–452 U/мл), у 16 больных с пигментным вариантом опухоли составила 293 (201–556) U/мл, различия незначимы ($p = 0,9$). Незначимы были и различия медиан белка при 2 исследовании (576 U/мл и 212 U/мл соответственно, $n = 3$ и 11) и при 3 измерении (510 и 389 U/мл соответственно, $n = 3$ и 11). У больных меланомой кожи не выявлено корреляционной зависимости между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sHLA-G (1 скрининг - $r_s = 0$), так и при 2 скрининге ($r_s = -0,25$; $p > 0,05$) и при 3 скрининге ($r_s = -0,23$; $p > 0,05$). У больных меланомой кожи не обнаружено корреляционной зависимости между концентрацией sCD314-1 в сыворотке крови и толщиной опухоли ($r_s = 0$). Не выявлено значимых различий в концентрации сывороточного sCD314-1 в группах без нарушений общего клинического и

биохимического анализов крови и с таковыми, тогда как у больных с нарушениями ЭКГ при повторных измерениях белка медианы маркера были статистически значимо ниже (0 нг/мл - 2 скрининг и 0,2 нг/мл - 3 скрининг) ($p < 0,05$).

Так, исходные концентрации sCD314-1 в сыворотке крови онкологических больных с подтвержденными метастазами были значимо ниже, чем контроле, но в результате проводимого лечения повышались примерно у половины пациентов (47,1%). Наименьшие медианы маркера выявлены после лечения (3 скрининг) при неблагоприятных клинических факторах: IV стадии, M1, низкодифференцированных опухолях G3, у больных мужчин, а также при раке легкого, при нарушениях ЭКГ и при прогрессировании опухолевого процесса.

Молекулы главного комплекса совместимости необходимы для формирования специфического противоопухолевого иммунитета. Эндогенные пептиды опухолевого происхождения презентуются в составе МНС I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C) на клеточной поверхности почти всех ядерных клеток и распознаются адаптивным иммунитетом, в частности Т-клеточными рецепторами (T-cell receptor или TCR). Подавляющее большинство исследований фокусируются на экспрессии различных классов HLA непосредственно на мембранах опухолевых клеток или антигенпрезентирующих клеток микроокружения [76, 110, 160]. Однако и растворимые формы HLA (sHLA) активно исследуется в контексте онкологических заболеваний.

H. Najafimehr et al. выполнили систематический обзор с мета-анализом о клинической значимости определения уровня классических sHLA при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта. Результаты работы также демонстрируют высокую степень противоречия между включенными в работу исследованиями. Авторы сообщают, что по сравнению с классическими sHLA, sHLA-G может быть более оправданным прогностическим биомаркером.

Неклассические HLA в настоящий момент привлекают к себе больше внимания в контексте онкологических исследований. HLA-G, HLA-F, HLA-E обладают такими общими свойствами, как низкий уровень полиморфности,

селективность паттернов экспрессии и присутствие на ограниченном количестве типов тканей, например, таких как островки Лангерганса поджелудочной железы, клетки трофобласта, рогавица, тимус, но достоверно гиперэкспрессируются на опухолевой ткани. Ключевое свойство неклассических молекул МНС Ib в условиях опухолевой пролиферации — это ингибирование функций натуральных киллеров или NK-клеток распознавать и уничтожать клетки, претерпевшие злокачественную трансформацию, связываясь с их рецепторами (KIR, NKG2 и LIR).

HLA-G – это один из самых известных исследуемых неклассических МНС Ib класса. Он является медиатором иммунной толерантности при экспрессии на клетках трофобласта и впервые был описан как лиганд для ингибирующих рецепторов NK-клеток, способствуя иммунологической толерантности матери и плода.

В 1990-х годах установлено, что злокачественные новообразования часто характеризуются высокой мембранной экспрессией HLA-G, обеспечивая толерантность клеточного иммунитета к опухоли [102]. Также выделена растворимая форма (sHLA-G). Позже было выяснено, что растворимая форма активна и оказывает системный ингибирующий эффект на NK-клетки [76, 160]. В связи с чем sHLA-G успешно используется как маркер иммунной толерантности после успешной тканевой или органной трансплантации [110].

В данной диссертационной работе оценка уровня sHLA-G проведена в сыворотке крови 22 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 больных с различными онкологическими заболеваниями (1 скрининг), у 34 больных (2 скрининг) и у 34 больных (3 скрининг). Медиана sHLA-G в сыворотке крови здоровых людей группы контроля составила 403 U/мл. Медианы sHLA-G в общей группе онкологических больных не отличались от таковой в контроле ($p > 0,05$), составив при 1 скрининге 357 U/мл, при 2 скрининге 433 U/мл ($p = 0,027$) и при 3 скрининге 444 U/мл. Повышение медианы sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных при 2 скрининге относительно таковой при 1 скрининге было незначимо (433 и 357 U/мл соответственно, $p > 0,05$). При

3 скрининге выявлена сильная тенденция к повышению медианы sHLA-G относительного исходной (1 скрининг) (444 и 357 U/мл соответственно, $p=0,06$). Частота повышения концентрации маркера при 2 скрининге выявлена в 55,9% наблюдений, при 3 скрининге – в 67,6%. Не выявлено связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови здоровых людей и онкологических больных с полом и возрастом. Не установлено связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных с критериями системы TNM, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, эффектом лечения как исходно, так и в динамике. Уровни sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных не отражали степень нутритивной недостаточности и локализацию опухоли. Не установлено связи содержания сывороточного sHLA-G с нарушением общеклинического и биохимического анализов крови, а также ЭКГ в динамике при всех 3 исследованиях. Так, концентрации sHLA-G в сыворотке крови онкологических больных с подтвержденными метастазами в результате проводимого лечения слабо отражали как клинические факторы заболевания, так и эффективность проводимой терапии.

Исследование уровней sULPB проведено в сыворотке крови 20 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 онкологических больных с различными опухолями в динамике (1 скрининг), у 34 больных (2 скрининг) и у 34 больных (3 скрининг).

Медиана sULPB в сыворотке крови здоровых доноров составила 1,1 нг/мл, при этом медиана sULPB в общей группе онкологических больных до лечения (1 скрининг) была статистически значимо ниже, чем в контроле (0,54 нг/мл, $p=0,043$), как и при 2 скрининге (0,49 нг/мл, $p=0,045$). При 3 скрининге медиана маркера вновь повысилась до значения 0,74 нг/мл, различия с контролем статистически незначимы ($p>0,05$). Изменение медианы sULPB в сыворотке крови онкобольных при 2 и 3 скринингах относительно исходных значений белка (1 скрининг) было незначимо (0,49 и 0,74 нг/мл соответственно, $p>0,05$). Повышение маркера относительно его исходного уровня установлено у 47,1% пациентов. Не выявлено связи концентраций sULPB в сыворотке крови как

здоровых доноров, так и онкологических больных с их возрастом. При 3 скрининге выявлена статистически значимо большая медиана sULPB в группе женщин (0,97 нг/мл) по сравнению с мужчинами (0,22 нг/мл) ($p=0,048$). Не установлено связи концентраций сывороточного sULPB с критерием распространенности опухолевого процесса T ($p>0,05$), однако при 3 скрининге медианы белка заметно снижались с 1,4 нг/мл при T2 до 0,28 нг/мл при T4. Не установлено связи концентраций sULPB с критерием N ($p>0,05$). Наименьшие медианы белка выявлены при 2 скрининге у пациентов с наличием метастазов в региональных лимфоузлах (0,26 нг/мл). Динамика концентрации sULPB в сыворотке крови онкологических больных с критерием M1 демонстрировала незначительное снижение медианы во всех динамических исследованиях ($p>0,05$), уменьшаясь с 0,34 нг/мл на 1 скрининге до 0,16 нг/мл на 3 скрининге. Исходные значения sULPB в сыворотке крови пациентов с онкологическими заболеваниями не отражали стадию опухолевого процесса, однако на 3 скрининге отмечено незначительное снижение медианных значений белка с 1,8 нг/мл на стадии I до 0,28 нг/мл на стадии IV. Выявлено снижение медиан sULPB в сыворотке крови онкологических пациентов при снижении степени дифференцировки опухоли при всех измерениях, при 2 скрининге установлена сильная тенденция к различию медиан (1,73 нг/мл при G1 и 0 нг/мл при G3, $p=0,09$). Не установлено связи уровней sULPB в сыворотке крови онкологических больных с критерием ECOG, эффектом лечения, степенью нутритивной недостаточности. При 3 скрининге выявлены значимые различия медиан sULPB в сыворотке крови онкологических больных с разным эффектом лекарственного лечения (0,94 нг/мл при стабилизации и 0 нг/мл при прогрессировании, $p=0,045$). Наименьшая медиана sULPB выявлена в группе больных раком легкого (0,36 нг/мл, 1 скрининг) и (0,04 нг/мл 3 скрининг) ($p>0,05$). У больных меланомой кожи не обнаружена корреляционная зависимость между толщиной опухоли и концентрацией сывороточного sULPB ($r_s=0$). Не установлено значимых различий содержания сывороточного sULPB в группах без нарушений общего и биохимического анализов крови и с таковыми, тогда как у больных с нарушениями ЭКГ при повторных измерениях белка медианы маркера были

значимо ниже (0 нг/мл – 2 скрининг, и 0,2 нг/мл - 3 скрининг) ($p < 0,05$). Не выявлено корреляционных зависимостей между концентрациями sULPB и sPD-1, sPD-L1, sB7-H3 белков, измеренными в сыворотке крови обследованных всех групп.

Так, исходные концентрации sULPB в сыворотке крови онкологических больных с метастазами были статистически значимо ниже, чем контроле, и в результате проводимого лекарственного лечения повышались примерно у половины из них (47,1%). Наименьшие медианы после лечения (3 скрининг) выявлены при неблагоприятных клинических факторах – IV стадия, M1, G3, у больных мужского пола, а также у больных раком легкого, при нарушениях ЭКГ и при прогрессировании заболевания.

Таким образом, в результате выполненного анализа получены свидетельства об эффективности комплексной реабилитации у пациентов с различными онкологическими заболеваниями и позволяют рекомендовать ее для внедрения в клиническую работу лечебных учреждений.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая симптоматика у пациентов с распространенными злокачественными опухолями является опухолеспецифичной. Основными наиболее частыми жалобами у всех пациентов были астения, слабость, снижение аппетита, боль, потеря массы тела. При этом при распространенной меланоме кожи специфичной жалобой была депрессия; у больных с раком легкого – кашель, одышка, кровохарканье, тошнота; при раковом поражении почки наиболее частыми жалобами были одышка, боли в пояснице, повышение температуры; при раке желудка специфическими жалобами были депрессия, рвота, тошнота, нарушения сна; у пациентов с опухолями головы и шеи – нарушения глотания и голоса, ограничение приема пищи, нарушение аппетита и изменение вкусовых ощущений, депрессия, интоксикация, тошнота, рвота. Таким образом, отмечалась зависимость между локализацией опухолевого поражения и выраженностью определенных жалоб.
2. Разработана патогенетически обоснованная персонализированная программа медицинской реабилитации, включающая нутритивную поддержку, реализуемая в виде персонифицированного подбора методов коррекции белково-энергетической недостаточности в зависимости от степени нарушения трофического статуса пациентов, которая обладает выраженным трофостимулирующим эффектом, способствует улучшению качества жизни и позволяет получить более значимый клинический результат у больных с онкологическими заболеваниями, получающих иммунотерапию.
3. Внедрение методов физиотерапии и лечебной физкультуры в программу комплексной реабилитации позволяет повысить двигательную активность пациентов, способствует купированию болевого синдрома, снижает астенизацию и слабость, улучшает общий тонус и компонент физического функционирования качества жизни у пациентов со злокачественными опухолями.
4. Психологическая поддержка, включающая методику когнитивно-поведенческой терапии, улучшает психоэмоциональное состояние и является

важным средством в повышении мотивации пациентов к реализации программ лечебной физкультуры, магнитотерапии и нутритивной поддержки, включенных в программу реабилитации, что является основой к повышению психологического аспекта качества жизни.

5. Комплексные программы реабилитации в сочетании с иммунотерапией оказывают эффективное влияние на клиническую симптоматику у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации в виде снижения частоты всех жалоб. У пациентов с меланомой комплексное применение методов реабилитации в сочетании с иммунотерапией приводит к достоверному снижению частоты жалоб на боль, головокружение, головную боль и астению; при локализации злокачественного новообразования в легком отмечено снижение частоты жалоб пациентов на слабость в 28,6% случаев ($p < 0,05$) и нарушения сна в 8,6% ($p < 0,05$). В результате проведенного комплексного лечения у пациентов с раком почки было достигнуто уменьшение жалоб на боли в спине ($p < 0,05$), также у 23,4% пациентов отмечалось купирование одышки ($p < 0,05$); при опухолевом поражении желудка отмечается снижение частоты жалоб на чувство тяжести после еды у 17,8% и изжоги у 16,7%, частота встречаемости жалоб на тошноту сократилась на 22,2%, рвоты на 44,5% и слабости на 27,8%. При опухолях головы и шеи после проведенного комплексного лечения у пациентов отмечалось уменьшение частоты жалоб на снижения аппетита в 34,2% случаев ($p < 0,05$), астению в 57,2% случаев, также отмечалась нормализация трофического статуса у 57,1% пациентов ($p < 0,05$).

6. Все пациенты, вне зависимости от локализации опухолевого процесса, на момент включения в исследование имели нутритивную недостаточность разной степени выраженности. У большинства пациентов преобладала легкая нутритивная недостаточность (NRS2002-1); тяжелая нутритивная недостаточность (NRS2002-3) на момент начала лечения была отмечена у 25,9% с опухолями головы и шеи и у 18,7% пациентов с раком желудка, что связано с особенностями течения и локализации онкологического процесса. В результате проведения комплексного лечения в сочетании иммунотерапии и нутритивной поддержки в форме белково-

насыщенного высокоэнергетического питания отмечался прирост средней массы тела и индекса массы тела у пациентов: с меланомой, раком легкого и раком желудка – средняя масса тела через 3 месяца была достоверно больше исходного показателя ($p < 0,005$). При сравнении распределения нутритивного риска по NRS-2002 после комплексного лечения у пациентов с меланомой, раком почки, опухолями головы и шеи изменилось распределение нутритивного риска в сторону уменьшения тяжелой нутритивной недостаточности, а также увеличение доли легкой и средней нутритивной недостаточности ($p < 0,005$).

7. Наиболее частым объективным ответом на проведенное лечение по критериям RECIST у пациентов со злокачественными опухолями была стабилизация заболевания. При проведении сравнительного анализа эффекта иммунотерапии в основной и контрольной группе была отмечена тенденция к более высокому уровню частичных регрессов заболевания у пациентов со всеми злокачественными опухолями. Отмечалось увеличение частоты стабилизации процесса у пациентов с комплексной программой лечения: при раке легких на 7,2%, с раком желудка на 9,6%, также отмечено уменьшение случаев прогрессирования заболевания: у пациентов с меланомой на 5,0%, с раком желудка на 12,5%, с опухолями головы и шеи на 9,9%.

8. Внедрение комплексных программ реабилитации позволило снизить частоту иммуноопосредованных нежелательных реакций на 12,5%. Побочные эффекты во время проведения иммунотерапии были отмечены у 70,8% пациентов с меланомой с комплексной программой лечения и у 83,3% пациентов, получивших курс моноиммунотерапии. Нежелательные явления во время проведения иммунотерапии в сочетании с реабилитацией были выявлены у 72,2% пациентов с раком желудка и у 92,8% пациентов без комплексного воздействия. У пациентов, получивших реабилитационное лечение, значимых нежелательных явлений (IV степени выраженности по СТСАЕ 5.0) в период исследования не выявлено.

9. Показатели качества жизни у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации в результате проведения комплексной реабилитации в сочетании с иммунотерапией были выше, чем у пациентов с

проведением иммунотерапии, как моновоздействия. Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимых различиях после проведенного комплексного лечения по показателям общего состояния здоровья и физического функционирования ($p=0,005$).

10. При сравнительном анализе уровней концентрации sPD-L1, CD314-1 и sULPB в сыворотке крови онкологических пациентов были значимо ниже, чем у здоровых людей. Так, медиана sPD-L1 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 14,7 пг/мл, а у онкологических больных (до начала лечения) была значимо ниже (7,7 пг/мл, $p=0,023$). В дальнейшем (2 и 3 скрининги) медианы sPD-L1 также были ниже (тенденция к различию, $p=0,09$). Медиана CD314-1 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 1,1 нг/мл, у онкологических больных (1 скрининг) была статистически значимо ниже, чем у здоровых людей (0,54 нг/мл, $p<0,05$), как и при 2 скрининге ($p<0,05$). Медиана sULPB в сыворотке крови здоровых людей составила 1,1 нг/мл, при этом у пациентов со злокачественными опухолями до лечения (1 скрининг) была статистически значимо ниже (0,54 нг/мл, $p=0,043$), как и при 2 скрининге (0,49 нг/мл, $p=0,045$). Медиана sHLA-G в сыворотке крови здоровых людей и у онкологических больных не отличались ($p>0,05$) как до лечения, так и в процессе иммунотерапии ($p=0,027$). Медиана B7-H3 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 13,9 нг/мл, у пациентов со злокачественными новообразованиями до лечения составляла 28,8 нг/мл и независимо от сроков измерения была статистически значимо выше, чем у здоровых людей ($p<0,0001$).

11. Медианы sPD-L1 в сыворотке крови онкологических пациентов не отражали критерий T системы TNM во всех 3-х его динамических замерах. Меньшие медианы sPD-L1 выявлены в подгруппах с критерием N0 по сравнению с N1, однако статистически значимо бóльшие медианы маркера обнаружены в подгруппах с критерием M1 ($p=0,049$). Наименьшие уровни sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных выявлены при высокой степени дифференцировки опухоли. Исходные концентрации B7-H3 в сыворотке крови у пациентов со злокачественными опухолями значимо отражали стадию заболевания ($p=0,033$). Не установлено связи уровней B7-H3 в сыворотке крови онкологических больных

со степенью дифференцировки опухоли, критерием ECOG, степенью нутритивной недостаточности. Наибольшие медианы исходных концентраций белка установлены в группе больных раком легкого и раком желудка. Исходные концентрации CD314-1 в сыворотке крови онкологических больных не отражали стадию заболевания. Обнаружено уменьшение средних значений CD314-1 в сыворотке крови пациентов с онкологическим диагнозом по мере снижения уровня дифференцировки опухоли ($p=0,09$). Медианы sULPB в сыворотке крови онкологических пациентов были незначительно ниже при критерии M1 во всех динамических исследованиях ($p>0,05$). Выявлено снижение медиан sULPB в сыворотке крови пациентов со злокачественными поражениями при снижении степени дифференцировки опухоли ($p=0,09$). Не выявлено связи концентраций sHLA-G в сыворотке крови здоровых людей и онкологических больных с полом и возрастом, с критериями системы TNM, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли и локализации опухоли.

12. Концентрации sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных в результате проводимого лечения значимо ($p<0,05$) повышались у 3/4 пациентов. Концентрации sPD-L1 слабо отражали эффективность проводимой химиотерапии. Было выявлено статистически значимое различие в концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных в результате проводимого лечения, показатели значимо снижались у 62–65%, особенно при благоприятных клинических факторах (I-II стадии, критерии T1, N0, M0, малая толщина опухоли), оставаясь значимо выше отражали эффективность проводимого лечения ($p=0,0006$). Отмечалось увеличение концентраций В7-Н3 в сыворотке крови пациентов с прогрессированием заболевания ($p <0,05$). Таким образом, высокие значения В7-Н3 в сыворотке крови больных онкологическими заболеваниями указывают на меньшую вероятность достижения благоприятного эффекта лечения. Не установлено связи уровней sULPB в сыворотке крови онкологических больных с результатами лечения, однако при 3 скрининге выявлены значимые отличия с разным эффектом лекарственного лечения (0,94 нг/мл при стабилизации и 0 нг/мл при прогрессировании, $p=0,045$).

13. Установлена слабая, но значимая прямая корреляционная зависимость между концентрациями sPD-L1 и sB7-H3 ($p < 0,05$), усиливающаяся при прогрессировании опухолевого процесса, то есть более высоким значениям одного показателя чаще соответствовали также более высокие уровни другого показателя и наоборот. Выявлена слабая корреляционная зависимость между концентрациями sCD314-1 и sHLA-G во всех группах, то есть взаимосвязь этих показателей слабо отражала течение опухолевого процесса. Выявлена корреляционная зависимость между концентрациями sCD314-1 и sULPB-1 во всех группах: в контроле ($r=0,49$), у больных исходно и в динамике ($r=0,5$), то есть взаимосвязь этих показателей не отражала наличие и течение заболевания. Измерение уровней растворимых форм контрольных точек иммунного ответа у онкологических пациентов является дополнительным предиктивным фактором, позволяющим оценить течение опухолевого процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с меланомой, злокачественными образованиями легкого, почки, желудка и опухолями головы и шеи, получающим иммунотерапию с целью повышения эффективности терапии и качества жизни, рекомендовано проведение комплексной программы реабилитации.
2. Первичный скрининг нутритивной недостаточности необходимо проводить всем пациентам со злокачественными опухолями. Для оценки нутритивной недостаточности у пациентов рекомендовано использовать разработанные анкеты врача и пациентов, пользоваться системой скрининга нутритивного риска NRS-2002 и исходного прогностического нутритивного индекса PNI.
3. Пациентам с нутритивной недостаточностью любой степени или высоким риском ее развития необходимо проводить нутритивную поддержку. Диета должна включать пищевые продукты, богатые белками в диапазоне от 1,5 до 2 граммов на килограмм массы тела в сутки, с общей энергетической ценностью от 25 до 30 килокалорий на килограмм массы тела в сутки. Для увеличения поступления нутриентов следует включать в рацион питания, специализированные энтеральные пероральные смеси, ограничить потребление продуктов, содержащих высокое количество углеводов, и обеспечить достаточное потребление клетчатки и минимальное потребление соли.
4. Пациентам со злокачественными новообразованиями различной локализации при условии сохранности физиологического функционирования пищеварительной системы показано проведение нутритивной поддержки путем перорального приема энергетических смесей (сипинга), с возможным индивидуальным подбором вкусовых характеристик. При наличии у пациентов нарушений функционирования пищеварительной системы (стеноз, свищ и т. д.), невозможности самостоятельного глотания пищи, для проведения нутритивной поддержки рекомендовано проведение назоинтестинального зондового питания.
5. Реабилитационные мероприятия должны включать дыхательные упражнения и упражнения с физической нагрузкой в аэробном режиме, упражнения низкой

интенсивности. Лечебная гимнастика должна проводиться не менее двух раз в неделю. Регулярная непрерывная ходьба на бегущей дорожке со скоростью 1 км/ч и углом наклона 0°, продолжительностью от 5 до 20 минут проводится не менее трех раз в неделю. Полный курс реабилитации проводится в течение 12 недель.

6. Применение метода общей магнитотерапии целесообразно включать в комплекс реабилитационных мероприятий пациентам со злокачественными опухолями, получающих противоопухолевую иммунотерапию. Программа общей магнитотерапии состоит из 20 процедур, проводимых 3 раза в неделю. Максимальная индукция 1,8 мТл с частотой 100 Гц и прямым направлением вращения. Продолжительность каждой процедуры от 10 до 15 минут.

7. Всем пациентам со злокачественными опухолями при наличии психоэмоциональных нарушений, повышенного уровня тревоги, депрессии и страха смерти необходимо включение в комплексные программы реабилитации методов психокоррекции. Групповые и индивидуальные (по показаниям) сеансы психотерапии и психокоррекции без сопутствующей медикаментозной терапии должны проводиться 3 раза в неделю, длительностью курса 10 недель.

8. Для оценки эффективности проведенной иммунотерапии рекомендовано исследование концентрации в сыворотке крови таких растворимых форм контрольных точек иммунитета, как sB7-H3 и sULPB.

9. Определение уровней биомаркеров sPD-L1, sHLA-G, sB7-H3, CD314-1 и sULPB в сыворотке крови пациентов с разнообразными типами злокачественных опухолей целесообразно проводить пациентам с учетом особенностей характера заболевания, морфологических характеристик опухоли, степени распространенности опухолевого процесса, а также в динамике с учетом проводимой лекарственной терапии.

10. Противопоказаниями для разработанных методов комплексной программы реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями являются общие противопоказания для физиотерапии, индивидуальная непереносимость, а также ранее утвержденные противопоказания для каждого из используемых факторов, входящих в комплекс реабилитации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- БВПО – без выявленного первичного очага
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВрМП – вращающееся магнитное поле
- ДИ – доверительный интервал
- ЖВФ – жизненно важные функции
- ИКТ – иммунные контрольные точки
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МТ – магнитотерапия
- НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого
- НЯ – нежелательные явления
- ОВ – общая выживаемость
- ОГШ – опухоли головы и шеи
- ОМТ – общая магнитотерапия
- ОР – оценка рисков
- ОЧО – общая частота ответа
- ПО – полный ответ
- ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РЖ – рак желудка
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование

рПКР – распространенный почечноклеточный рак

СНЯ – серьезные нежелательные явления

СП – стабилизация процесса

ТТГ – тиретропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

УМТВП – установка магнитотерапевтическая низкочастотная с регулировкой частоты, модуляции и индукции вращающегося магнитного поля

ФА – физическая активность

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЦНС – центральная нервная система

ЧО – частичный ответ

ЧОО, ORR – частота объективного ответа

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ASPEN – Американское общество парентерального и энтерального питания

B7 – первый лиганд запрограммированной клеточной смерти-1

BSI – Brief Symptom Inventory, краткий перечень симптомов

CPS – Combined Positive Score

СТСАЕ – общие критерии токсичности

CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4

DCR – уровень контроля над заболеванием

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EORTC QLQ-C30 – EORTC Quality of Life of Cancer Patients, опросник качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями

ESPEN – Европейское общество клинического питания и метаболизма

GLIM – Global Leadership Initiative on Malnutrition, Глобальная инициатива лидеров по недоеданию

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, шкала госпитализации и тревожной депрессии

HLA – Human Leukocyte Antigens

KLRK1 – 1 подсемейство К-киллер-лектиноподобных рецепторов

MHC – major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости человека

NCCN – национальная комплексная онкологическая сеть

NCV – скорость нервной проводимости

NKG2 – молекула рецептора натуральных клеток-киллеров

NRS-2002 – Nutrition Risk Screening 2002

OS – общая выживаемость

PD-1 – молекула запрограммированной смерти-1 на Т-клетках

PD-L1 – молекула лиганда, запрограммированной смерти-1 на Т-клетках

PFS – безрецидивная выживаемость

PHQ – Patient Health Questionnaire, опросник о состоянии здоровья пациента

PNI – The Prognostic Nutritional Index

sNKG2D – растворимая форма молекулы рецептора семейства лектиноподобных рецепторов С-типа NKG2 натуральных клеток-киллеров

sNKG2DL1 – растворимая форма молекулы лиганда рецептора семейства лектиноподобных рецепторов С-типа NKG2 натуральных клеток-киллеров

sPD-1 – растворимая форма молекулы запрограммированной смерти-1 на Т-клетках

sPD-L1 – растворимая форма молекулы лиганда запрограммированной смерти-1 на Т-клетках

sPSGL-1 – растворимая форма лиганда-1 гликопротеина Р-селектина

sHLA – растворимая форма молекул Human Leukocyte Antigens

sB7-H3 – растворимая форма белка семейства B7

sCD314-1 – растворимая форма молекулы члена KLRK1

TCR – T-cell receptor, Т-клеточные рецепторы

ULBPs – группа лигандов NKG2D рецептора, экспрессируемого на натуральных клетках-киллерах (НК-клетках)

sVISTA – растворимая форма молекулы Ig-супрессора активации Т-клеток V-домена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Артамонова, А.А. Трякин, Д.Л. Строяковский, Е.В. Перминова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Н.П. Беляк, Р.В. Орлова, Г.М. Телетаева, Е.Ю. Ратнер, А.С. Мочалова, О.О. Гордеева, А.С. Жабина, С.В. Гамаюнов, А.В. Смолин, А.Ю. Повышев, М.И. Андриевских, И.С. Стилиди // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 165–174.
2. Анализ эффективности комплексной реабилитации пациентов с меланомой кожи после комбинированного лечения: результаты исследования / А.С. Мочалова, И.В. Семенякин, М.О. Сенчилов, В.С. Фомин // Московский хирургический журнал. – 2023. – № 1. – С. 57–63.
3. Биологическое действие электромагнитных полей / И.Э. Детлав, М.Ю. Аболтинь, И.Э. Клявиньш [и др.] // Тезисы доклада Всесоюзного симпозиума. – Пущино, 1982. – С. 55.
4. Бурмистров, А.Л. Магнитотерапия / А.Л. Бурмистров // Ремедиум Приволжье. – 2005. – № 6. – С. 2.
5. Гамеева, Е.В. Медико-экономические аспекты и результаты нутритивной поддержки больных злокачественными новообразованиями на всех этапах лечения и медицинской реабилитации / дис. ... док. мед. наук: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины / Гамеева Елена Владимировна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. – Москва, 2022. – 389 с.
6. Гамеева, Е.В. Перспективы использования дополнительного перорального питания (сипингов) в нутритивной поддержке онкологических пациентов / Е.В. Гамеева // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7. – № 3. – С. 136–145.

7. Герасименко, М.Ю. Магнитотерапия в реабилитации пациенток после радикальной мастэктомии / М.Ю. Герасименко, И.С. Евстигнеева, Т.Н. Зайцева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97. – № 2. – С. 36–44.
8. Гусакова, Е.В. Комплексная реабилитация онкологических больных в условиях центра реабилитации многопрофильной больницы / Е.В. Гусакова, Г.А. Ткаченко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 4. – С. 120–126.
9. Динамика растворимых форм компонентов контрольных точек иммунитета PD-1/PD-L1/B7-H3, CD314/ULBP1 и HLA-G в периферической крови больных меланомой, получавших блокаторы белка программируемой клеточной гибели PD-1 / Е.С. Герштейн, А.С. Мочалова, Е.А. Короткова, Е.В. Самойлова, О.И. Вашкетова, Ю.Б. Кузьмин, Н.Ю. Соколов, Н.Е. Кушлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 175. – № 4. – С. 482–487.
10. Евстигнеева, И.С. Магнитотерапия и прерывистая пневмокомпрессия как метод реабилитации пациенток с раком молочной железы в разные сроки после хирургического лечения / И.С. Евстигнеева, М.Ю. Герасименко, О.М. Перфильева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 68–75.
11. Использование магнитотерапии в лечении постмастэктомического синдрома / И.Г. Акопян, С.А. Макарова, И.А. Меркулов [и др.] // Сборник научных трудов «Современные технологии в клинической больнице». – Москва, 2002.
12. Клиническая значимость ключевой точки иммунитета PD-1/PD-L1 при колоректальном раке / О.В. Ковалёва, В.В. Масленников, Н.Ю. Соколов, М.М. Контрощиков, А.С. Мочалова, Н.Е. Кушлинский // Технологии живых систем. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 5–26.
13. Комплексная реабилитация иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов со злокачественными опухолями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек / А.С. Мочалова, Е.С. Конева, А.В. Цветкова, М.О. Сенчилов, А.Л. Беджаниян, Г.А. Шатверян, Е.В. Батухтина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99. – № 4–2. – С. 30–36.

14. Конева, Е.С. Расширенное исследование: опыт применения реабилитационной магнитотерапии у пациентов с диагнозом «меланома», получающих иммунотерапию / Е.С. Конева, А.С. Мочалова, М.С. Суетина // Физиотерапевт. – 2023. – № 6. – С. 7–16.
15. Конева, Е.С. Роль коррекции нутритивного статуса в реабилитации онкологических пациентов / Е.С. Конева, А.С. Мочалова, К.В. Котенко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 12–2. – С. 66–72.
16. Куликов, А.Г. Потенциал общей магнитотерапии для лечения и реабилитации (обзор) / А.Г. Куликов, Д.Д. Воронина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93. – № 2. – С. 48–52.
17. Максимов, А.В. Магнитная терапия в клинической практике / А.В. Максимов, В.В. Кирьянова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 412–426.
18. Морозов, А.А. Клиническое значение растворимых форм PD-1 и PD-L1 при новообразованиях почки: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.13. Урология и андрология; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия / Морозов Алексей Андреевич; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. – Москва, 2021. – 161 с.
19. Мочалова, А.С. Клиническая эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с меланомой кожи, находящихся на иммунотерапии / А.С. Мочалова, Е.С. Конева, М.О. Сенчилов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99. – № 6–2. – С. 26–30.
20. Мочалова, А.С. Определение контрольных точек иммунного ответа у пациентов со злокачественной опухолью, получающих иммунную терапию / А.С. Мочалова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2022. – № 1. – С. 182–188.
21. Мочалова, А.С. Оценка динамики контрольных точек иммунного ответа у пациентов с раком легкого, получающих иммунную терапию / А.С. Мочалова // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 11–12. – С. 132–135.
22. Мочалова, А.С. Оценка результатов лечения у пациентов с почечно-клеточным раком, получавших анти PD-1 терапию: клиническая эффективность и

прогностические биомаркеры / А.С. Мочалова, И.В. Семенякин // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – № 4. – С. 31–34.

23. Нутритивная недостаточность у онкологических больных: принципы коррекции / А.В. Снеговой, А.И. Салтанов, Л.В. Манзюк, В.Ю. Сельчук // РМЖ. Приложение. Онкология. – 2013. – Т. 4. – № 1. – С. 14–21.

24. Обухова, О.А. Влияние нутритивной поддержки на питательный статус, качество жизни и выживаемость у онкологических больных, получающих системное лекарственное противоопухолевое лечение / О.А. Обухова, И.А. Курмуков, А.А. Рык // Клиническое питание и метаболизм. – 2022. – Т. 3. – № 1. – С. 50–61.

25. Онищенко, Г.Г. Первый опыт коррекции экологически обусловленных изменений здоровья с использованием общего магнитотерапевтического воздействия и патогномоничной модуляции магнитного поля / Г.Г. Онищенко, Г.П. Ступаков, А.Н. Разумов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2004. – № 3. – С. 3–7.

26. Опыт применения реабилитационной магнитотерапии у пациентов со злокачественными опухолями, получающих иммунотерапию / А.С. Мочалова, Е.С. Конева, М.С. Суетина, С.М. Конев // Курортная медицина. – 2022. – № 2. – С. 121–126.

27. Опыт применения реабилитационной магнитотерапии у пациентов со злокачественными опухолями, получающих иммунотерапию / Е.С. Конева, А.С. Мочалова, М.С. Суетина, И.В. Сидякина, Т.В. Шаповаленко, Е.С. Васильева, А.В. Бутенко, Г.А. Шатверян, Е.В. Батухтина, К.В. Котенко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99. – № 4–2. – С. 51–60.

28. Оценка питательного статуса и эффективность нутритивной поддержки у пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций / Е.С. Конева, А.С. Мочалова, Е.Н. Жуманова, Е.В. Черепова // Курортная медицина. – 2022. – № 2. – С. 64–69.

29. Персонафицированная физическая реабилитация детей с онкологическими заболеваниями / С.М. Чечельницкая, А.В. Баербах, Д.В. Жук [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 61–69.
30. Пособие для врачей о реабилитации больных раком молочной железы / Т.И. Грушина, В.В. Жаворонкова, Г.А. Ткаченко [и др.] // Современная Онкология. – 2020. – Т. 22. – № S3. – С. 3–34.
31. Потапчук, А.А. Влияние занятий физической реабилитацией на качество жизни подростков, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток / А.А. Потапчук, Ф.В. Терентьев // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2019. – № 4 (170). – С. 266–269.
32. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. – 2023. – URL: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.01.2024)
33. Применение общей магнитотерапии в клинической практике: учебное пособие / А.Г. Куликов, О.В. Ярустовская, М.Ю. Герасименко [и др.] – Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 48 с. – ISBN: 978-5-7249-2807-6. – Текст: непосредственный.
34. Рак яичников и лиганды V7-N3 и V7-N4 / О.В. Ковалёва, Д.Н. Кушлинский, А.Н. Грачёв, Е.П. Шапиро, А.С. Мочалова, Н.Ю. Соколов, Н.Е. Кушлинский // Технологии живых систем. – 2023. – Т. 20. – № 3. – С. 36–47.
35. Растворимые формы рецептора и лиганда контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L в сыворотке крови больных раком молочной железы: взаимосвязь с клинико-морфологическими особенностями и молекулярным типом опухоли / Е.С. Герштейн, Е.А. Короткова, И.К. Воротников, Н.Ю. Соколов, В.Д. Ермилова, А.С. Мочалова, Н.Е. Кушлинский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67. – № 2. – С. 76–80.
36. Рыбаков, Ю.Л. Новая инновационная медицинская технология: общесистемная магнитотерапия / Ю.Л. Рыбаков // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2016. – № 1 (16). – С. 88–97.

37. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621648. База данных научных исследований по реабилитации пациентов со злокачественными опухолями / А.С. Мочалова ; правообладатель Мочалова Анастасия Сергеевна. – 2022621648. заявл. 23.06.2022; опублик. 07.07.2022, Бюл. № 7.
38. Сергиенко, А.Д. Периоперационная нутритивная поддержка у больных раком желудка / дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 – Онкология; 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология / Сергиенко Александра Дмитриевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. – Москва, 2020. – 131 с.
39. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с. – ISBN: 978-5-85502-275-9. – Текст: непосредственный.
40. Степанова, А.М. Комплексный подход к реабилитации онкологических больных / А.М. Степанова // Сборник научных трудов. Школа медико-социальной реабилитации. – Москва, 16–17 ноября 2018. – С. 74–81.
41. Улащик, В.С. О сочетанных методах магнитотерапии / В.С. Улащик // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – Т. 9. – № 2. – С. 3–9.
42. Физиотерапия и курортология: [руководство: в 3 кн.] / под ред. В.М. Боголюбова. – Москва: Бином, 2012. – ISBN: 978-5-9518-0273-6. – Текст: непосредственный.
43. Эффективность и безопасность препарата нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные результаты фазы II клинического исследования OVERTON / И.В. Самойленко, Л.В. Демидов, В.М. Моисеенко, М.В. Дворкин, С.А. Демидов, С.А. Проценко, Д.Л. Строяковский, В.В. Козлов, С.В. Одинцова, Д.В. Киртбая, Д.А. Танцырев, Р.В. Орлова, А.С. Мочалова, Г.З. Мухаметшина, Н.В. Фадеева, Е.А. Фомин, Я.С. Чапко, А.В. Тарасова, Н.Б. Ермаков, А.К. Шемеровский, В.А. Ващенко, В.М. Чистяков, А.В. Зинкина-

Орихан, Ю.Н. Линькова, Ф.Б. Крюков, И.В. Сорокина, А.А. Силютина // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 313–324.

44. A phase 1b study of the allosteric extracellular FGFR2 inhibitor alofanib in patients with pretreated advanced gastric cancer / I. Tsimafeyeu, G. Statsenko, L. Vladimirova, N. Besova, E. Artamonova, G. Raskin, I. Rykov, A. Mochalova, I. Utyashev, S. Gorbacheva, V. Kazey, E. Gavrilova, N. Dragun, V. Moiseyenko, S. Tjulandin // Invest New Drug. – 2023. – Vol. 41. – № 2. – P. 324–332.

45. A Review of Cancer Immunotherapy: From the Past, to the Present, to the Future / K. Esfahani, L. Roudaia, N. Buhlaiga [et al.] // Curr Oncol. – 2020. – Vol. 27. – Suppl. 2. – P. S87–S97.

46. Academy Quality Management Committee. Academy of Nutrition and Dietetics: Revised 2017 Standards of Practice in Nutrition Care and Standards of Professional Performance for Registered Dietitian Nutritionists // J Acad Nutr Diet. – 2018. – Vol. 118. – № 1. – P. 132–140.e15.

47. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis / R.M. Speck, K.S. Courneya, L.C. Mâsse [et al.] // J Cancer Surviv. – 2010. – Vol. 4. – № 2. – P. 87–100.

48. Antibody targeting tumor-derived soluble NKG2D ligand sMIC provides dual co-stimulation of CD8 T cells and enables sMIC⁺ tumors respond to PD1/PD-L1 blockade therapy / J. Zhang, P.S. Larrocha, B. Zhang [et al.] // J Immunother Cancer. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 223.

49. Antibody targeting tumor-derived soluble NKG2D ligand sMIC reprograms NK cell homeostatic survival and function and enhances melanoma response to PDL1 blockade therapy / F. Basher, P. Dhar, X. Wang [et al.] // J Hematol Oncol. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 74.

50. Anxiety and fear of cancer recurrence and its association with supportive care needs and health-care service utilization in cancer patients / S. Sarkar, L. Sautier, G. Schilling [et al.] // J Cancer Surviv. – 2015. – Vol. 9. – № 4. – P. 567–575.

51. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor

- treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial / S.K. Pal, L. Albiges, P. Tomczak, C. Suárez, M.H. Voss, G. de Velasco, J. Chahoud, A. Mochalova, G. Procopio, H. Mahammedi, F. Zengerling, C. Kim, T. Osawa, M. Angel, S. Gupta, O. Khan, G. Bergthold, B. Liu, M. Kalaitzidou, M. Huseni, C. Scheffold, T. Powles, T.K. Choueiri // *Lancet*. – 2023. – Vol. 402. – № 10397. – P. 185–195.
52. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion / H. Dong, G. Zhu, K. Tamada, L. Chen // *Nat Med*. – 1999. – Vol. 5. – № 12. – P. 1365–1369.
53. Bailly, C. Soluble Programmed Death Ligand-1 (sPD-L1): A Pool of Circulating Proteins Implicated in Health and Diseases / C. Bailly, X. Thuru, B. Quesnel // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 3034.
54. Biology of HLA-G in cancer: a candidate molecule for therapeutic intervention? / L. Amiot, S. Ferrone, H. Grosse-Wilde, B. Seliger // *Cell Mol Life Sci*. – 2011. – Vol. 68. – № 3. – P. 417–431.
55. Blass, E. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines / E. Blass, P.A. Ott // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 215–229.
56. Bozzetti, F. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group / F. Bozzetti, L. Mariani // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2009. – Vol. 33. – № 4. – P. 361–367.
57. Brolinson, P.G. Exercise and the immune system / P.G. Brolinson, D. Elliott // *Clin Sports Med*. – 2007. – Vol. 26. – № 3. – P. 311–319.
58. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index / L. Martin, L. Birdsell, N. Macdonald [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31. – № 12. – P. 1539–1547.
59. Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective / S.R. Smith, J.Y. Zheng, J. Silver [et al.] // *Disabil Rehabil*. – 2020. – Vol. 42. – № 1. – P. 8–13.
60. Cancer survivors' exercise barriers, facilitators and preferences in the context of fatigue, quality of life and physical activity participation: a questionnaire-survey /

J.M. Blaney, A. Lowe-Strong, J. Rankin-Watt [et al.] // *Psychooncology*. – 2013. – Vol. 22. – № 1. – P. 186–194.

61. Cancer-Associated Malnutrition and CT-Defined Sarcopenia and Myosteatosis Are Endemic in Overweight and Obese Patients / L. Martin, I. Gioulbasanis, P. Senesse, V.E. Baracos // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2020. – Vol. 44. – № 2. – P. 227–238.

62. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later / A.M. Ryan, D.G. Power, L. Daly [et al.] // *Proc Nutr Soc*. – 2016. – Vol. 75. – № 2. – P. 199–211.

63. Ciejka, E. Influence of low magnetic field on lipid peroxidation / E. Ciejka, A. Goraca // *Pol Merkur Lekarski*. – 2008. – Vol. 24. – № 140. – P. 106–108.

64. Circulating Exhausted PD-1+CD39+ Helper CD4 T Cells Are Tumor-Antigen-Specific and Predict Response to PD-1/PD-L1 Axis Blockade / C. Martinez-Gomez, M. Michelas, C.M. Scarlata [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – № 15. – P. 3679.

65. Clinical and economic outcomes of nutrition interventions across the continuum of care / M. de van der Schueren, M. Elia, L. Gramlich [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. – 2014. – Vol. 1321. – P. 20–40.

66. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer / J. Turner, S. Zapart, K. Pedersen [et al.] // *Psychooncology*. – 2005. – Vol. 14. – № 3. – P. 159–173.

67. Clinical significance of soluble form of HLA class I molecule in Japanese patients with pancreatic cancer / T. Shimura, S. Tsutsumi, Y. Hosouchi [et al.] // *Hum Immunol*. – 2001. – Vol. 62. – № 6. – P. 615–619.

68. Clinical use of photobiomodulation as a method of supportive care during radiation therapy / G. Klausner, I. Troussier, C.H. Canova, R.J. Bensadoun // *Support Care Cancer*. – 2022. – Vol. 30. – № 1. – P. 13–19.

69. Comorbidity, physical and mental health among cancer patients and survivors: An Australian population-based study / H.S. Ng, D. Roder, B. Koczwara, A. Vitry // *Asia Pac J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 14. – № 2. – P. e181–e192.

70. Comprehensive Analysis Reveals Distinct Immunological and Prognostic Characteristics of CD276/B7-H3 in Pan-Cancer / J. Ding, Y. Sun, Z. Sulaiman [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2023. – Vol. 16. – P. 367–391.
71. Computed tomography diagnosed cachexia and sarcopenia in 725 oncology patients: is nutritional screening capturing hidden malnutrition? / É.B. Ní Bhuachalla, L.E. Daly, D.G. Power [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2018. – Vol. 9. – № 2. – P. 295–305.
72. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition) / J.V. White, P. Guenter, G. Jensen [et al.] // *J Acad Nutr Diet.* – 2012. – Vol. 112. – № 5. – P. 730–738.
73. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition) / J.V. White, P. Guenter, G. Jensen [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2012. – Vol. 36. – № 3. – P. 275–283.
74. Correia, M.I.T.D. Nutrition Screening vs Nutrition Assessment: What's the Difference? / M.I.T.D. Correia // *Nutr Clin Pract.* – 2018. – Vol. 33. – № 1. – P. 62–72.
75. CT-assessed sarcopenia is a predictive factor for both long-term and short-term outcomes in gastrointestinal oncology patients: a systematic review and meta-analysis / H. Su, J. Ruan, T. Chen [et al.] // *Cancer Imaging.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 82.
76. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis / J. Giese-Davis, K. Collie, K.M. Rancourt [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 4. – P. 413–420.
77. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus / K. Fearon, F. Strasser, S.D. Anker [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – № 5. – P. 489–495.
78. Development and validation of a cancer cachexia risk score for digestive tract cancer patients before abdominal surgery / S. Tan, J. Xu, J. Wang [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2023. – Vol. 14. – № 2. – P. 891–902.

79. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines / Y. Chen, Q. Wang, B. Shi [et al.] // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56. – № 2. – P. 231–238.
80. Dhabhar, F.S. Stress-induced augmentation of immune function--the role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines / F.S. Dhabhar // *Brain Behav Immun*. – 2002. – Vol. 16. – № 6. – P. 785–798.
81. Dhar, P. NKG2D and its ligands in cancer / P. Dhar, J.D. Wu // *Curr Opin Immunol*. – 2018. – Vol. 51. – P. 55–61.
82. Dhatchinamoorthy, K. Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation / K. Dhatchinamoorthy, J.D. Colbert, K.L. Rock // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 636568.
83. Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M.B. Riba, K.A. Donovan, B. Andersen [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2019. – Vol. 17. – № 10. – P. 1229–1249.
84. Dynamic Alteration in HLA-E Expression and Soluble HLA-E via Interaction with Natural Killer Cells in Gastric Cancer / T. Morinaga, M. Iwatsuki, K. Yamashita [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2023. – Vol. 30. – № 2. – P. 1240–1252.
85. Dynamic changes of soluble HLA-G and cytokine plasma levels in cervical cancer patients: potential role in cancer progression and immunotherapy / H.H. Xu, Y.Y. Xie, Jun-Gan [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 149. – № 8. – P. 4195–4204.
86. Effect of depression disorder on the efficacy and quality of life of first-line chemotherapy combined with immunotherapy in oncogene-driver negative NSCLC patients / W. Li, Z. Bi, J. Wu [et al.] // *Front Oncol*. – 2022. – Vol. 12. – P. 772102.
87. Effect of Exercise on Mortality and Recurrence in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Morishita, Y. Hamaue, T. Fukushima [et al.] // *Integr Cancer Ther*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1534735420917462.
88. Effects of high-intensity training on the quality of life of cancer patients and survivors: a systematic review with meta-analysis / A.M. Lavín-Pérez, D. Collado-Mateo, X. Mayo [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 15089.

89. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival / A.M. Ryan, C.M. Prado, E.S. Sullivan [et al.] // *Nutrition*. – 2019. – Vol. 67–68. – P. 110539.
90. Efficacy of Magnetic Therapy in Pain Reduction in Patients with Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review / A.M. de Pedro Negri, M.J. Ruiz Prieto, E. Díaz-Mohedo, R. Martín-Valero // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19. – № 10. – P. 5824.
91. Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology / K.E. Pauken, J.A. Torchia, A. Chaudhri [et al.] // *Semin Immunol*. – 2021. – Vol. 52. – P. 101480.
92. Epidemiology of cancer-related weight loss and sarcopenia in the UK and Ireland: incidence, prevalence, and clinical impact / E.S. Sullivan, L.E. Daly, D.G. Power, A.M. Ryan // *JCSM Rapid Communications*. – 2020. – Vol. 3. – № 2. – P. 91–102.
93. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition / J. Arends, V. Baracos, H. Bertz [et al.] // *Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 36. – № 5. – P. 1187–1196.
94. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 / J. Kondrup, S.P. Allison, M. Elia [et al.] // *Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 22. – № 4. – P. 415–421.
95. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos [et al.] // *Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 36. – № 1. – P. 11–48.
96. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer / M. Muscaritoli, J. Arends, P. Bachmann [et al.] // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40. – № 5. – P. 2898–2913.
97. Evaluation of the role of soluble B7-H3 in association with membrane B7-H3 expression in gastric adenocarcinoma / L. Huang, Y. Zhou, Q. Sun [et al.] // *Cancer Biomark*. – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 123–129.
98. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable / K.L. Campbell, K.M. Winters-Stone, J. Wiskemann [et al.] // *Med Sci Sports Exerc*. – 2019. – Vol. 51. – № 11. – P. 2375–2390.
99. Expression and release of HLA-E by melanoma cells and melanocytes: potential impact on the response of cytotoxic effector cells / L. Derré, M. Corvaisier, B. Charreau [et al.] // *J Immunol*. – 2006. – Vol. 177. – № 5. – P. 3100–3107.

100. FDA Approves YERVOY™ (ipilimumab) for the Treatment of Patients with Newly Diagnosed or Previously-Treated Unresectable or Metastatic Melanoma, the Deadliest Form of Skin Cancer – URL: <https://news.bms.com/news/details/2011/FDA-Approves-YERVOY-ipilimumab-for-the-Treatment-of-Patients-with-Newly-Diagnosed-or-Previously-Treated-Unresectable-or-Metastatic-Melanoma-the-Deadliest-Form-of-Skin-Cancer/default.aspx> – Текст: электронный. (Дата обращения 25.01.2024)
101. Functional Characterisation and Analysis of the Soluble NKG2D Ligand Repertoire Detected in Umbilical Cord Blood Plasma / S.T. Cox, R. Danby, D. Hernandez [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1282.
102. Garrido, F. “Hard” and “soft” lesions underlying the HLA class I alterations in cancer cells: implications for immunotherapy / F. Garrido, T. Cabrera, N. Aptsiauri // *Int J Cancer.* – 2010. – Vol. 127. – № 2. – P. 249–256.
103. Gene map of the extended human MHC / R. Horton, L. Wilming, V. Rand [et al.] // *Nat Rev Genet.* – 2004. – Vol. 5. – № 12. – P. 889–899.
104. Generation of soluble NKG2D ligands: proteolytic cleavage, exosome secretion and functional implications / G. Chitadze, J. Bhat, M. Lettau [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2013. – Vol. 78. – № 2. – P. 120–129.
105. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community / T. Cederholm, G.L. Jensen, M.I.T.D. Correia [et al.] // *Clin Nutr.* – 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 1–9.
106. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community / T. Cederholm, G.L. Jensen, M.I.T.D. Correia [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 207–217.
107. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community / G.L. Jensen, T. Cederholm, M.I.T.D. Correia [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2019. – Vol. 43. – № 1. – P. 32–40.
108. GLIM-defined malnutrition and overall survival in cancer patients: A meta-analysis / L. Yin, F. Chong, Z. Huo [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2023. – Vol. 47. – № 2. – P. 207–219.

109. 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 Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209–249.
110. Grassi, L. Advancing psychosocial care in cancer patients / L. Grassi, D. Spiegel, M. Riba // *F1000Res.* – 2017. – Vol. 6. – P. 2083.
111. Gu, Y.Z. Ex vivo pulsed dendritic cell vaccination against cancer / Y.Z. Gu, X. Zhao, X.R. Song // *Acta Pharmacol Sin.* – 2020. – Vol. 41. – № 7. – P. 959–969.
112. He, Y. NK cell education via nonclassical MHC and non-MHC ligands / Y. He, Z. Tian // *Cell Mol Immunol.* – 2017. – Vol. 14. – № 4. – P. 321–330.
113. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis / F. Finkelmeier, Ö. Canli, A. Tal [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2016. – Vol. 59. – P. 152–159.
114. HLA-E and HLA-E-bound peptides: recognition by subsets of NK and T cells / G. Pietra, C. Romagnani, L. Moretta, M.C. Mingari // *Curr Pharm Des.* – 2009. – Vol. 15. – № 28. – P. 3336–3344.
115. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C / V.M. Braud, D.S. Allan, C.A. O’Callaghan [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 391. – № 6669. – P. 795–799.
116. HLA-E is a major ligand for the natural killer inhibitory receptor CD94/NKG2A / N. Lee, M. Llano, M. Carretero [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1998. – Vol. 95. – № 9. – P. 5199–5204.
117. HLA-G 3’UTR polymorphism diplotypes and soluble HLA-G plasma levels impact cervical cancer susceptibility and prognosis / J. Gan J, X.H. Di, Z.Y. Yan [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1076040.
118. HLA-G expression in melanoma: a way for tumor cells to escape from immunosurveillance / P. Paul, N. Rouas-Freiss, I. Khalil-Daher [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1998. – Vol. 95. – № 8. – P. 4510–4515.
119. Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma / X. Frigola, B.A. Inman, C.M. Lohse [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17. – № 7. – P. 1915–1923.

120. Identification of Tumor Antigens Among the HLA Peptidomes of Glioblastoma Tumors and Plasma / B. Shraibman, E. Barnea, D.M. Kadosh [et al.] // *Mol Cell Proteomics*. – 2019. – Vol. 18. – № 6. – P. 1255–1268.
121. Immune checkpoint of B7-H3 in cancer: from immunology to clinical immunotherapy / B. Zhao, H. Li, Y. Xia [et al.] // *J Hematol Oncol*. – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. 153.
122. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803 / J.A. Meyerhardt, D. Heseltine, D. Niedzwiecki [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24. – № 22. – P. 3535–3541.
123. IMscin001 Part 2: A randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics (PK), efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and PK comparison to other approved indications / M. Burotto, Z. Zvirbule, A. Mochalova, Y. Runglodvatana, L. Herraes-Baranda, S.N. Liu, P. Chan, E. Shearer-Kang, X. Liu, N. Tosti, J.A. Zanghi, B. Leutgeb, E. Felip // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – № 8. – P. 693–702.
124. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death / Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, T. Honjo // *EMBO J*. – 1992. – Vol. 11. – № 11. – P. 3887–3895.
125. Integrated collaborative care for comorbid major depression in patients with cancer (SMaRT Oncology-2): a multicentre randomized controlled effectiveness trial / M. Sharpe, J. Walker, C. Holm Hansen [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – № 9948. – P. 1099–1108.
126. Interest of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in the management of refractory cancer pain in palliative care: Two case reports / J. Nizard, A. Levesque, N. Denis [et al.] // *Palliat Med*. – 2015. – Vol. 29. – № 6. – P. 564–568.
127. Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients? A prospective study / I.M.G. da Rocha, A. Marcadenti, G.O.C. de Medeiros [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 445–454.

128. Ishida, Y. PD-1: Its Discovery, Involvement in Cancer Immunotherapy, and Beyond / Y. Ishida // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 1376.
129. Jager-Wittenaar, H. Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment / H. Jager-Wittenaar, F.D. Ottery // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2017. – Vol. 20. – № 5. – P. 322–329.
130. Jensen, G.L. The malnutrition overlap syndromes of cachexia and sarcopenia: a malnutrition conundrum / G.L. Jensen, T. Cederholm // *Am J Clin Nutr*. – 2018. – Vol. 108. – № 6. – P. 1157–1158.
131. Jiang, Y. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment / Y. Jiang, Y. Li, B. Zhu // *Cell Death Dis*. – 2015. – Vol. 6. – № 6. – P. e1792.
132. Kazemi-Bajestani, S.M. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes / S.M. Kazemi-Bajestani, V.C. Mazurak, V. Baracos // *Semin Cell Dev Biol*. – 2016. – Vol. 54. – P. 2–10.
133. Kennedy, L.B. A review of cancer immunotherapy toxicity / L.B. Kennedy, A.K.S. Salama // *CA Cancer J Clin*. – 2020. – Vol. 70. – № 2. – P. 86–104.
134. Kessels, E. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis / E. Kessels, O. Husson, C.M. van der Feltz-Cornelis // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2018. – Vol. 14. – P. 479–494.
135. Kessler, A.L. The Potential of Soluble Human Leukocyte Antigen Molecules for Early Cancer Detection and Therapeutic Vaccine Design / A.L. Kessler, M.J. Bruno, S.I. Buschow // *Vaccines (Basel)*. – 2020. – Vol. 8. – № 4. – P. 775.
136. Keup, C. Liquid Biopsies to Evaluate Immunogenicity of Gynecological/Breast Tumors: On the Way to Blood-Based Biomarkers for Immunotherapies / C. Keup, R. Kimmig, S. Kasimir-Bauer // *Breast Care (Basel)*. – 2020. – Vol. 15. – № 5. – P. 470–480.
137. Kissane, D.W. Unrecognised and untreated depression in cancer care / D.W. Kissane // *Lancet Psychiatry*. – 2014. – Vol. 1. – № 5. – P. 320–321.
138. Kluckova, K. Soluble HLA-G, its diagnostic and prognostic value and potential target molecule for future therapy in cancer / K. Kluckova, V. Durmanova, M. Bucova // *Bratisl Lek Listy*. – 2021. – Vol. 122. – № 9. – P. 60–67.

139. Lactate dehydrogenase: relationship with the diagnostic GLIM criterion for cachexia in patients with advanced cancer / J. McGovern, R.D. Dolan, C.P.L. Simmons [et al.] // *Br J Cancer*. – 2023. – Vol. 128. – № 5. – P. 760–765.
140. Law, ML. Cancer cachexia: Pathophysiology and association with cancer-related pain / M.L. Law // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 3. – P. 971295.
141. Leach, D.R. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade / D.R. Leach, M.F. Krummel, J.P. Allison // *Science*. – 1996. – Vol. 271. – № 5256. – P. 1734–1736.
142. Long-Term Relief of Painful Bladder Syndrome by High-Intensity, Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right and Left Dorsolateral Prefrontal Cortices / J. Nizard, J. Esnault, B. Bouche [et al.] // *Front Neurosci*. – 2018. – Vol. 12. – P. 925.
143. Magnetic Field Therapy in Patients With Cytostatics-Induced Polyneuropathy: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Phase-III Study / O. Rick, U. von Hehn, E. Mikus [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2017. – Vol. 38. – № 2. – P. 85–94.
144. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline / E.J. Roeland, K. Bohlke, V.E. Baracos [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 38. – № 21. – P. 2438–2453.
145. Marian, M. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in cancer patient study / M. Marian, D.A. August // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2014. – Vol. 38. – № 2. – P. 163–165.
146. McMahon, K. Integrating proactive nutritional assessment in clinical practices to prevent complications and cost / K. McMahon, G. Decker, F.D. Ottery // *Semin Oncol*. – 1998. – Vol. 25. – № 2, Suppl. 6. – P. 20–27.
147. Meta-analysis of HLA-G 14bp insertion/deletion polymorphism and soluble HLA-G revealed an association with digestive cancers initiation and prognosis / S. Dhouioui, N. Boujelbene, H.I. Ouzari [et al.] // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8. – № 7. – P. e09986.
148. MHC Intratumoral Heterogeneity May Predict Cancer Progression and Response to Immunotherapy / I. Romero, C. Garrido, I. Algarra [et al.] // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 102.

149. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group, clinical phase II study to evaluate immunonutrition in improving efficacy of immunotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer, undergoing systematic nutritional counseling / R. Caccialanza, E. Cereda, F. Agustoni [et al.] // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1212.
150. Multicomponent nutritional supplement Oncoxin and its influence on quality of life and therapy toxicity in patients receiving adjuvant chemotherapy / D.R. Kaidarova, M.V. Kopp, V.S. Pokrovsky, M. Dzhugashvili, Z.M. Akimzhanova, R.Z. Abdrakhmanov, E.N. Babich, E.V. Bilan, A.V. Byakhov, S.N. Gurov, I.A. Koroleva, A.S. Mochalova, S.S. Povaga, M.V. Raigorodsky, A.S. Saifullin, E. Sanz, F.I. Petrovskiy // *Oncology Letters*. – 2019. – Vol. 18. – № 5. – P. 5644–5652.
151. Natural killer cells in cancer biology and therapy / S.Y. Wu, T. Fu, Y.Z. Jiang, Z.M. Shao // *Mol Cancer*. – 2020. – Vol. 19. – № 1. – P. 120.
152. NCCN Guidelines – URL: https://www.nccn.org/guidelines/category_3 – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.01.2024)
153. Negative correlations of psychological distress with quality of life and immunotherapy efficacy in patients with advanced NSCLC / Z. Bi, W. Li, J. Zhao [et al.] // *Am J Cancer Res*. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 805–815.
154. Ni, L. New B7 Family Checkpoints in Human Cancers / L. Ni, C. Dong // *Mol Cancer Ther*. – 2017. – Vol. 16. – № 7. – P. 1203–1211.
155. NK cell recognition of non-classical HLA class I molecules / M. López-Botet, M. Llano, F. Navarro, T. Bellón // *Semin Immunol*. – 2000. – Vol. 12. – № 2. – P. 109–119.
156. Non-classical MHC Class I molecules regulating natural killer cell function / M.J. Smyth, L.C. Sullivan, A.G. Brooks, D.M. Andrews // *Oncoimmunology*. – 2013. – Vol. 2. – № 3. – P. e23336.
157. Nutrition in cancer care (PDQ®)–health professional version. In: National Cancer Institute – URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/appetite-loss/nutrition-hp-pdq> – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.01.2024)

158. Nutrition screening tools: an analysis of the evidence / A. Skipper, M. Ferguson, K. Thompson [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2012. – Vol. 36. – № 3. – P. 292–298.
159. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting / M.A. van Bokhorst-de van der Schueren, P.R. Guaitoli, E.P. Jansma, H.C. de Vet // *Clin Nutr.* – 2014. – Vol. 33. – № 1. – P. 39–58.
160. Nutritional assessment in overweight and obese patients with metastatic cancer: does it make sense? / I. Gioulbasanis, L. Martin, V.E. Baracos [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – № 1. – P. 217–221.
161. Opdivo FDA approval history – URL: <https://www.drugs.com/history/opdivo.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.01.2024)
162. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review / M.S. Anker, R. Holcomb, M. Muscaritoli [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 22–34.
163. Pan-cancer association of HLA gene expression with cancer prognosis and immunotherapy efficacy / E. Schaafsma, C.M. Fugle, X. Wang, C. Cheng // *Br J Cancer.* – 2021. – Vol. 125. – № 3. – P. 422–432.
164. Pascoe, S. Prevalence of psychological distress and use of support services by cancer patients at Sydney hospitals / S. Pascoe, S. Edelman, A. Kidman // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 34. – № 5. – P. 785–791.
165. PD-1 and BTLA and CD8(+) T-cell “exhaustion” in cancer: “Exercising” an alternative viewpoint / C. Haymaker, R. Wu, C. Bernatchez, L. Radvanyi // *Oncoimmunology.* – 2012. – Vol. 1. – № 5. – P. 735–738.
166. Pervasiveness of HLA allele-specific expression loss across tumor types / I. Filip, A. Wang, O. Kravets [et al.] // *Genome Med.* – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 8.
167. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma / J.S. Weber, S. O’Day, W. Urba [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – № 36. – P. 5950–5956.
168. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor / E.L. Richman,

S.A. Kenfield, M.J. Stampfer [et al.] // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71. – № 11. – P. 3889–3895.

169. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study / B. Sternfeld, E. Weltzien, C.P. Quesenberry Jr [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18. – № 1. – P. 87–95.

170. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials / D.Y. Fong, J.W. Ho, B.P. Hui [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. e70.

171. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review / R. Ballard-Barbash, C.M. Friedenreich, K.S. Courneya [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2012. – Vol. 104. – № 11. – P. 815–840.

172. Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions / A.S. Fairey, K.S. Courneya, C.J. Field, J.R. Mackey // *Cancer.* – 2002. – Vol. 94. – № 2. – P. 539–551.

173. Pre-treatment soluble PD-L1 as a predictor of overall survival for immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis / Á. Széles, T. Fazekas, S. Vánca [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 2023. – Vol. 72. – № 5. – P. 1061–1073.

174. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study / M. Muscaritoli, S. Lucia, A. Farcomeni [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – № 45. – P. 79884–79896.

175. Prevalence of sarcopenia in older patients with colorectal cancer / J.R. Broughman, G.R. Williams, A.M. Deal [et al.] // *J Geriatr Oncol.* – 2015. – Vol. 6. – № 6. – P. 442–445.

176. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / D.L. Hershman, C. Lacchetti, R.H. Dworkin [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – № 18. – P. 1941–1967.

177. Prognostic Significance of Immune Checkpoints HLA-G/ILT-2/4 and PD-L1 in Colorectal Cancer / Q.Y. Chen, Y.X. Chen, Q.Y. Han [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 679090.

178. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review / S.S. Shachar, G.R. Williams, H.B. Muss, T.F. Nishijima // *Eur J Cancer*. – 2016. – Vol. 57. – P. 58–67.
179. Proliferation of PD-1+ CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients / A.O. Kamphorst, R.N. Pillai, S. Yang [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2017. – Vol. 114. – № 19. – P. 4993–4998.
180. Prostate cancer patients' support and psychological care needs: Survey from a non-surgical oncology clinic / K. Lintz, C. Moynihan, S. Steginga [et al.] // *Psychooncology*. – 2003. – Vol. 12. – № 8. – P. 769–783.
181. Psychological intervention in cancer patients: a randomized study / L. Baider, T. Peretz, P.E. Hadani, U. Koch // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2001. – Vol. 23. – № 5. – P. 272–277.
182. Psychological intervention targeting distress for cancer patients: a meta-analytic study investigating uptake and adherence / R. Brebach, L. Sharpe, D.S. Costa [et al.] // *Psychooncology*. – 2016. – Vol. 25. – № 8. – P. 882–890.
183. Purcell, A.W. More than one reason to rethink the use of peptides in vaccine design / A.W. Purcell, J. McCluskey, J. Rossjohn // *Nat Rev Drug Discov*. – 2007. – Vol. 6. – № 5. – P. 404–414.
184. Receipt of psychosocial care among cancer survivors in the United States / L.P. Forsythe, E.E. Kent, K.E. Weaver [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31. – № 16. – P. 1961–1969.
185. Rehabilitation 2030: A Call for Action. Meeting Report / WHO Organization; 7 February 2017. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/rehabilitation-2030-a-call-for-action> – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.01.2024)
186. Relationship between global leadership initiative on malnutrition (GLIM) defined malnutrition and survival, length of stay and post-operative complications in people with cancer: A systematic review / D. Brown, J. Loeliger, J. Stewart [et al.] // *Clin Nutr*. – 2023. – Vol. 42. – № 3. – P. 255–268.

187. Reversing T-cell Exhaustion in Cancer: Lessons Learned from PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Blockade / N. Budimir, G.D. Thomas, J.S. Dolina, S. Salek-Ardakani // *Cancer Immunol Res.* – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 146–153.
188. Role of HLA-G in Viral Infections / S. Jasinski-Bergner, D. Schmiedel, O. Mandelboim, B. Seliger // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 826074.
189. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer / S.L. Topalian, F.S. Hodi, J.R. Brahmer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – № 26. – P. 2443–2454.
190. Sarcopenia and Treatment Toxicity in Older Adults Undergoing Chemoradiation for Head and Neck Cancer: Identifying Factors to Predict Frailty / R.T. Morse, R.G. Ganju, G.N. Gan [et al.] // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – № 9. – P. 2094.
191. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment / C.M. Prado, V.E. Baracos, L.J. McCargar [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – № 8. – P. 2920–2926.
192. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2010. – Vol. 39. – № 4. – P. 412–423.
193. Serum levels of soluble programmed cell death ligand 1 as a prognostic factor on the first-line treatment of metastatic or recurrent gastric cancer / N. Takahashi, S. Iwasa, Y. Sasaki [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 142. – № 8. – P. 1727–1738.
194. Serum soluble HLA-E in melanoma: a new potential immune-related marker in cancer / M. Allard, R. Oger, V. Vignard [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 6. – № 6. – P. e2118.
195. sHLA-G as a biomarker for colorectal cancer pathogenesis / S. Dhouioui, N. Boujelbene, H. Chelbi [et al.] // *Journal of King Saud University - Science.* – 2022. – Vol. 34. – P. 101708.
196. Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response: a pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A) /

- S. Sasaki, E. Oki, H. Saeki [et al.] // *Int J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 24. – № 10. – P. 1204–1213.
197. Soluble B7-H1: differences in production between dendritic cells and T cells / X. Frigola, B.A. Inman, C.J. Krco [et al.] // *Immunol Lett.* – 2012. – Vol. 142. – № 1–2. – P. 78–82.
198. Soluble CD276 (B7-H3) is released from monocytes, dendritic cells and activated T cells and is detectable in normal human serum / G. Zhang, J. Hou, J. Shi [et al.] // *Immunology.* – 2008. – Vol. 123. – № 4. – P. 538–546.
199. Soluble HLA-G generated by proteolytic shedding inhibits NK-mediated cell lysis / G.M. Park, S. Lee, B. Park [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 313. – № 3. – P. 606–611.
200. Soluble HLA-G levels in heart transplant recipients: Dynamics and correlation with clinical outcomes / Z. Grille-Cancela, E. Barge-Caballero, N. Suárez-Fuentetaja [et al.] // *Transpl Immunol.* – 2023. – Vol. 76. – P. 101771.
201. Soluble HLA-G molecule. An alternatively spliced HLA-G mRNA form candidate to encode it in peripheral blood mononuclear cells and human trophoblasts / P. Moreau, E. Carosella, M. Teyssier [et al.] // *Hum Immunol.* – 1995. – Vol. 43. – № 3. – P. 231–236.
202. Soluble NKG2D ligands are biomarkers associated with the clinical outcome to immune checkpoint blockade therapy of metastatic melanoma patients / C. Maccalli, D. Giannarelli, C. Chiarucci [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2017. – Vol. 6. – № 7. – P. e1323618.
203. Soluble NKG2D ligands in the ovarian cancer microenvironment are associated with an adverse clinical outcome and decreased memory effector T cells independent of NKG2D downregulation / M. Vyas, S. Reinartz, N. Hoffmann [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2017. – Vol. 6. – № 9. – P. e1339854.
204. Soluble PD-L1 is a predictive and prognostic biomarker in advanced cancer patients who receive immune checkpoint blockade treatment / S.Y. Oh, S. Kim, B. Keam [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 19712.

205. Soluble PD-L1 is associated with local and systemic inflammation markers in primary and secondary brain tumours / M.J. Mair, S. Pajenda, A. Ilhan-Mutlu [et al.] // *ESMO Open*. – 2020. – Vol. 5. – № 6. – P. e000863.
206. Soluble PD-L1 predicts prognosis for gastric cancer patients treated with nivolumab: blood-based biomarker analysis for the DELIVER trial / H. Kawakami, Y. Sunakawa, E. Inoue [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2023. – Vol. 184. – P. 10–20.
207. Soluble PD-L1: a potential dynamic predictive biomarker for immunotherapy in patients with proficient mismatch repair colorectal cancer / Y. He, X. Zhang, M. Zhu [et al.] // *J Transl Med*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 25.
208. Soluble plasma HLA peptidome as a potential source for cancer biomarkers / M. Bassani-Sternberg, E. Barnea, I. Beer [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2010. – Vol. 107. – № 44. – P. 18769–18776.
209. Soluble UL16-binding protein 2 is associated with a poor prognosis in pancreatic cancer patients / T. Kegasawa, T. Tatsumi, T. Yoshioka [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2019. – Vol. 517. – № 1. – P. 84–88.
210. Stein, K.D. Physical and psychological long-term and late effects of cancer / K.D. Stein, K.L. Syrjala, M.A. Andrykowski // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112. – № 11 Suppl. – P. 2577–2592.
211. Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions / A. Eckerling, I. Ricon-Becker, L. Sorski [et al.] // *Nat Rev Cancer*. – 2021. – Vol. 21. – № 12. – P. 767–785.
212. Tabayoyong, W.B. Soluble HLA revisited / W.B. Tabayoyong, N. Zavazava // *Leuk Res*. – 2007. – Vol. 31. – № 2. – P. 121–125.
213. Taylor, B.C. Mechanisms of MHC-I Downregulation and Role in Immunotherapy Response / B.C. Taylor, J.M. Balko // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 844866.
214. The emerging role of HLA-E-restricted CD8⁺ T lymphocytes in the adaptive immune response to pathogens and tumors / G. Pietra, C. Romagnani, C. Manzini [et al.] // *J Biomed Biotechnol*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 907092.
215. The five steps of comprehensive psychosocial distress screening / M. Lazenby, H. Tan, N. Pasacreta [et al.] // *Curr Oncol Rep*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 447.

216. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) as screening instruments for depression in patients with cancer / T.J. Hartung, M. Friedrich, C. Johansen [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123. – № 21. – P. 4236–4243.
217. The level of soluble programmed death-1 in peripheral blood of patients with lung cancer and its clinical implications / Y.F. Xing, Z.L. Zhang, M.H. Shi [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2012. – Vol. 35. – № 2. – P. 102–106.
218. The role of Human leukocyte antigen class I on patient survival in Gastrointestinal cancers: a systematic review and meta- analysis / H. Najafimehr, N. Hajizadeh, E. Nazemalhosseini-Mojarad [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 728.
219. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review / P. Bossi, P. Delrio, A. Mascheroni, M. Zanetti // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 1980.
220. Tissue expression of HLA-E - summary - the human protein atlas – URL: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000204592-HLA-E/tissue> – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.01.2024)
221. Tumor-expressed B7-H3 mediates the inhibition of antitumor T-cell functions in ovarian cancer insensitive to PD-1 blockade therapy / D. Cai, J. Li, D. Liu [et al.] // *Cell Mol Immunol*. – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. 227–236.
222. Understanding Patient Experience with Outpatient Cancer Rehabilitation Care / K.C. Wood, J.J. Bertram, T.D. Kendig, M. Pergolotti // *Healthcare (Basel)*. – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. 348.
223. Unsatisfactory knowledge and use of terminology regarding malnutrition, starvation, cachexia and sarcopenia among dietitians / L. Ter Beek, E. Vanhauwaert, F. Slinde [et al.] // *Clin Nutr*. – 2016. – Vol. 35. – № 6. – P. 1450–1456.
224. Utilization of professional psychological care in a large German sample of cancer patients / H. Faller, J. Weis, U. Koch [et al.] // *Psychooncology*. – 2017. – Vol. 26. – № 4. – P. 537–543.

225. Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: a systematic review / J. Miller, L. Wells, U. Nwulu [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2018. – Vol. 108. – № 6. – P. 1196–1208.
226. Validation of the CAchexia SCORe (CASCO). Staging Cancer Patients: The Use of miniCASCO as a Simplified Tool / J.M. Argilés, A. Betancourt, J. Guàrdia-Olmos [et al.] // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 92.
227. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science / K.A. Donovan, L. Grassi, H.L. McGinty, P.B. Jacobsen // *Psychooncology.* – 2014. – Vol. 23. – № 3. – P. 241–250.
228. van Rood, J.J. Anti HL-A2 inhibitor in normal human serum / J.J. van Rood, A. van Leeuwen, M.C. van Santen // *Nature.* – 1970. – Vol. 226. – № 5243. – P. 366–367.
229. Vigano, A. Anorexia and cachexia in advanced cancer patients / A. Vigano, S. Watanabe, E. Bruera // *Cancer Surv.* – 1994. – Vol. 21. – P. 99–115.
230. Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function / A.J. Zajac, J.N. Blattman, K. Murali-Krishna [et al.] // *J Exp Med.* – 1998. – Vol. 188. – № 12. – P. 2205–2213.
231. Weight stability masks changes in body composition in colorectal cancer: a retrospective cohort study / J.C. Brown, B.J. Caan, E.M. Cespedes Feliciano [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2021. – Vol. 113. – № 6. – P. 1482–1489.
232. Weis, J. Psychosocial Care for Cancer Patients / J. Weis // *Breast Care (Basel).* – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. 84–86.
233. Wensveen, F.M. NKG2D: A Master Regulator of Immune Cell Responsiveness / F.M. Wensveen, V. Jelenčić, B. Polić // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 441.
234. Westhoff, U. Soluble HLA class I antigens in plasma of patients with malignant melanoma / U. Westhoff, C. Fox, F.J. Otto // *Anticancer Res.* – 1998. – Vol. 18. – № 5B. – P. 3789–3792.
235. Xu, H.H. The Role of HLA-G in Human Papillomavirus Infections and Cervical Carcinogenesis / H.H. Xu, W.H. Yan, A. Lin // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1349.

236. Yang, S. B7-H3, a checkpoint molecule, as a target for cancer immunotherapy / S. Yang, W. Wei, Q. Zhao // *Int J Biol Sci.* – 2020. – Vol. 16. – № 11. – P. 1767–1773.
237. Zheng, G. Roles of HLA-G/KIR2DL4 in Breast Cancer Immune Microenvironment / G. Zheng, L. Jia, A.G. Yang // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 791975.
238. Zhou, W.T. B7-H3/CD276: An Emerging Cancer Immunotherapy / W.T. Zhou, W.L. Jin // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 701006.
239. Zhu, X. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer / X. Zhu, J. Lang // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – № 57. – P. 97671–97682.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**Критерии оценки потери веса у взрослых**

Таблица А1 – Интерпретация потери веса у взрослых

Время	% потери веса при нетяжелой (умеренной) недостаточности питания	% Потеря веса при тяжелом недоедании
1 неделя	1–2	>2
1 месяц	5	>5
3 месяца	7,5	>7,5
6 месяцев	10	>10
1 год	20	>20

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Классификация кахексии

Таблица Б1 – Стадии опухолевой кахексии

Прекахексия	Кахексия	Рефрактерная кахексия
Потеря веса $\leq 5\%$ Анорексия и начальные метаболические изменения	Потеря веса $> 5\%$ или ИМТ $< 20 \text{ кг} \cdot \text{м}^2$ и потеря веса $> 2\%$ или саркопения и вес потеря $> 2\%$ Часто сниженное потребление пищи/ системное воспаление	Вариабельная степень кахексии Раковые заболевания как прокатаболические и не реагирует на противораковые лечение Низкая оценка производительности Ожидаемая выживаемость < 3 месяцев

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Семейство мембранных белков В7**

Таблица В1 – Классификация мембранных белков В7

Классы семейства белков В7	Белки В7
Класс I	В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86)
	В7-Н2
Класс II	В7-Н1 (PD-L1, CD274)
	В7-DC (PD-L2, CD273)
Класс III	В7-Н3 (CD276)
	В7-Н4 (VCTN1)
	В7-Н7 (HHLA2)
	В7-Н5 (VISTA)
	В7-Н6 (NCR3LG1)

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Генетическая карта главного комплекса гистосовместимости

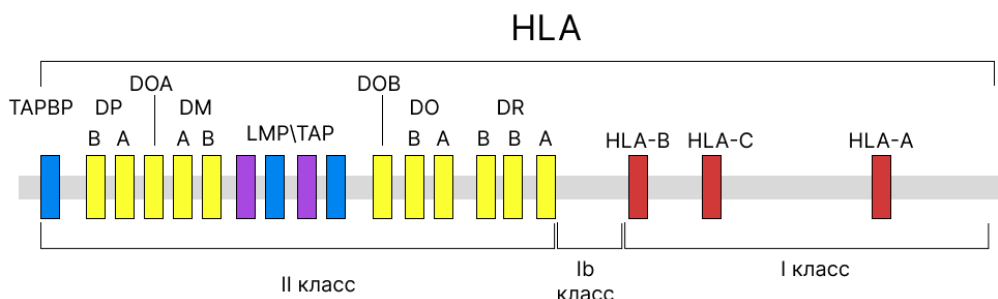


Рисунок Г1 – Генетическая карта МНС I, II и III классов (Janeway's immunobiology)

- *HLA* – человеческие лейкоцитарные антигены.
- *A* – гены, кодирующие α-цепи МНС II.
- *B* – гены, кодирующие β₂-цепи МНС II.
- *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C* – гены, кодирующие α-цепи МНС I класса.
- *HLA-DP*, *HLA-DOA*, *HLA-DM*, *HLA-DOB*, *HLA-DO*, *HLA-DR* – гены, кодирующие α и β-цепи МНС II.
- *LMP* – кодируют протеосомные субъединицы, *TAP* – кодирует пептидный транспортер. *LMP* и *TAP* еще относят к области HLA-D, участвуют в подготовке к презентации антигена Т-клеткам.
- *TAPBP* – кодирует белок тапазин, необходимый для нагрузки МНС пептидным антигеном в протеосомах.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д**Шкала ECOG**

- 0 – Полностью активен, способен выполнять без ограничений все также, как и до развития заболевания
- 1 – Не способен к напряженному физическому труду, но подвижен и способен выполнять сидячую работу
- 2 – Сохраняет двигательную активность, обслуживает себя самостоятельно, но не может трудиться в половине доступного времени бодрствования.
- 3 – Самообслуживание ограничено функциональными возможностями пациента и его общим самочувствием, больший период времени проводит в постели или сидя на стуле.
- 4 – Не может осуществлять самообслуживание, прикован к постели или стулу и зависим от посторонней помощи.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Критерии СТСАЕ 5.0

1 степень – легкая: отсутствуют симптомы или минимальная симптоматика, лечебные мероприятия не проводятся.

2 степень – умеренная: показано минимальное терапевтическое вмешательство в соответствии с симптомами и потребностью;

3 степень – тяжелая: тяжелое или клинически значимое состояние, нет жизнеугрожающего состояния, есть необходимость в госпитализации или продление ее сроков, инвалидность, ограничение способности к самообслуживанию.

4 степень – жизнеугрожающее состояние, требующее неотложного вмешательства.

5 степень – смерть, связанная с нежелательным явлением.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Варианты анкет определения нутритивного риска

Анкета пациента: определение нутритивного риска

Нарушение аппетита*

Мой аппетит...

Очень плохой	Плохой	Средний	Хороший	Очень хороший
--------------	--------	---------	---------	---------------

Когда я ем...

я чувствую себя сытым после того, как съел всего несколько глотков,	чувствую сытость после того, как съел около трети еды
я чувствую сытость после того, как съел больше половины еды,	чувствую сытость после того, как съел большую часть еды
я едва ли когда-нибудь чувствовать себя сытым	

Вкус еды...

Очень плохой	Плохой	Средний	Хороший	Очень хороший
--------------	--------	---------	---------	---------------

Обычно я ем...

Менее одного раза в день	Один раз в день	Двухразовое питание
Трёхразовое питание	Более трёхразового питания	

Анкета пациента: определение нутритивного риска

ФИО

Please, select

Дата заполнения анкеты

Возраст

Пол (М\Ж)

Рост (см)

Вес (кг)

Укажите при наличии данных, чтобы мы смогли оценить динамику массы тела:

Вес 1 месяц назад

Вес 2 месяца назад

Вес 3 месяца назад

Вес 6 месяцев назад

Укажите при наличии данных:

Инфаркт миокарда <6 мес

Да

Нет

Инсульт

Хроническая болезнь почек

Да

Нет

Если есть в анамнезе, укажите
срок давности

Переломы

Если да, укажите локализацию, ММ.ГГГГ

Сахарный диабет

Да

Нет

Тип диабета

Требуется инсулинотерапия?

Курение

Да

Нет

Стаж, пачка\день

Хроническая обструктивная
болезнь легких

Да

Нет

Хирургическое лечение

Тип операции\ ММ\ГГГГ

Да

Нет

Оценка нутритивного риска нутритивной недостаточности, симптомов кахексии, саркопении врачом

ФИО

Please, select

Дата заполнения анкеты

NRS-2002

ИМТ текущий

Снижение веса (%) за последние 3 месяца

Снижение веса (%) за последние 2 месяца

Снижение веса (%) за последний месяц

ИМТ на старте настоящего лечения*

ИМТ на момент установления диагноза*

**Дополнительно, укажите при наличии данных*

Снижение потребления пищи

50–75% от необходимого объема на предыдущей недели

25–60% от необходимого объема на предыдущей недели

0–25% от необходимого объема на предыдущей недели

Тяжелые заболевания\ воспаление

Да

Нет

Тяжелые заболевания\ воспаление (уточнить)**

Лабораторные критерии

3

Лейкоциты

Лимфоциты

Общий белок

Альбумин

 PNI индекс : сывороточный альбумин (ALB) (г/л) + 5
 × общее число лимфоцитов крови (10⁹/л)

Оценка нутритивного риска нутритивной недостаточности, симптомов кахексии, саркопении врачом

Итог NRS-2002

Нарушение питания

0 баллов	
1 балл	Потеря веса более 5% в течение 3х месяцев или Потребление пищи ниже 50–75% от нормальной потребности за предыдущую неделю
2 балла	Потеря веса более чем на 5% в течение 2 месяцев или Умеренный ИМТ 18,5 – 20,5 + ухудшение общего состояния или Потребление пищи 25–50% от нормальной потребности за предыдущую неделю.
3 балла	Потеря веса более чем на 5% в течение 1 месяца (или более чем на 15% за 3 месяца) или ИМТ менее чем 18,5 + ухудшение общего состояния или Потребление пищи 0–25% от нормальной потребности в предыдущую неделю на предыдущей неделе.

Этиологический фактор

Тяжелые заболевания\
воспаление (баллы)**

0	1	2	3
---	---	---	---

Возраст 70+

0	1
---	---

Всего:

.....

1. Выберете наибольшую переменную среди факторов нарушения питания и этиологических критериев и сложите значения
2. Прибавить балл за возраст
3. Сумма более 3х - необходима нутритивная поддержка

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Nutrition Risk Screening 2002

Таблица И1 – Скрининг нутритивного риска NRS-2002

Нарушение нутритивного статуса (NRS)	Критерии нутритивного риска	Нарушение нутритивного риска в зависимости от ожидаемого метаболического дистресса с учетом тяжести заболевания	Тяжесть заболевания в соотношении с ожидаемым метаболическим дистрессом
Отсутствует (0)	Нутритивного риска нет	Отсутствует (0)	Нормальные потребности в питании
Начальный (1)	Потеря веса более 5% в течение 3х месяцев или Потребление пищи ниже 50–75% от нормальной потребности за предыдущую неделю	Начальный (1)	Перелом бедра; Хронические болезни, в частности с острыми осложнениями: цирроз печени ХОБЛ; хронический гемодиализ; сахарный диабет; онкология
Умеренный (2)	Потеря веса более чем на 5% в течение 2 месяцев или Умеренный ИМТ 18,5 – 20,5 + ухудшение общего состояния или Потребление пищи 25–50% от нормальной потребности за предыдущую неделю	Умеренный (2)	Большое абдоминальное хирургическое вмешательство; инсульт; тяжелая пневмония; гематологические злокачественные новообразования

Продолжение Таблицы И1

Нарушение нутритивного статуса (NRS)	Критерии нутритивного риска	Нарушение нутритивного риска в зависимости от ожидаемого метаболического дистресса с учетом тяжести заболевания	Тяжесть заболевания в соотношении с ожидаемым метаболическим дистрессом
Высокий (3)	Потеря веса более чем на 5% в течение 1 месяца (или более чем на 15% за 3 месяца) или ИМТ менее чем 18,5 + ухудшение общего состояния или Потребление пищи 0–25% от нормальной потребности в предыдущую неделю на предыдущей неделе	Высокий (3)	Травма головы; трансплантация костного мозга; пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии (APACHE 10)

Подсчет баллов:

1. Установить значение относительно степени нарушения нутритивного статуса (0–3 балла), выбрав переменную с высшим баллом и значение в баллах по тяжести состояния и степени метаболического дистресса (стрессовый метаболизм, т. е. увеличение потребности в питании).
2. Сложите два балла (общий балл).
3. Если возраст старше 70 лет: добавьте 1 к общему баллу, чтобы скорректировать слабость пожилых людей.
4. Если общий балл ≥ 3 с поправкой на возраст: необходимо начать нутритивную поддержку.

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Критерии ответа опухоли на терапию в соответствии с iRECIST

Полный ответ (ПО) – полное исчезновение всех таргетных и нетаргетных опухолевых очагов, подтвержденных КТ-исследованием, объективная регистрация ответа сохраняется на протяжении не менее 4 недель; короткий диаметр любого лимфоузла, ранее считавшегося патологическим, должен быть < 10 мм.

Частичный ответ (ЧО) – уменьшение общей суммы измеренных диаметров регистрационных очагов более чем на 30% с сохранением объективного результата на протяжении не менее 4 недель. Не допускается наличие признаков разнонаправленной динамики.

Прогрессирование (ПР) – прирост процентного увеличения суммы диаметров контрольных очагов на 20% и более относительно наименьшей суммы диаметров контрольных очагов, зарегистрированной за все время наблюдения, включая скрининг или появление одного или более новых очагов. При первичной регистрации прогрессирования заболевания (по таргетным или нетаргетным очагам, без признаков бесспорной прогрессии) терапия может быть продолжена до следующей оценки, однако в случае подтверждения прогрессирования заболевания, в качестве даты прогрессирования фиксируется дата первичной регистрации ПР.

Стабилизация (СТ) – нет объективной динамики изменения объема опухолевых очагов, по сравнению с наименьшей суммой диаметров, зарегистрированной за время наблюдения.

Параметр частоты объективного ответа (ЧОО) – это итоговое значение результатов объективной оценки ответа на лечение собой процент, формирует совокупность пациентов определенной группы с зафиксированным полным и/или частичным ответом опухоли на терапию, в соответствии с критериями iRECIST.

Общая выживаемость (ОВ) – время от рандомизации до летального исхода по любой причине. В рамках настоящего исследования максимальный период

наблюдения за пациентом для оценки параметра общей выживаемости составляет 12 месяцев от начала терапии в рамках исследования.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от рандомизации до подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с критериями iRECIST или летального исхода по любой причине.

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Опросник EORTC QLQ-C30

Анкета состоит из 30 вопросов, затрагивающих ограничения в сферах физического и социального функционирования, симптомы соматического неблагополучия, характерные для онкологических больных, общую субъективную оценку пациентами своего самочувствия и состояния здоровья в целом.

Опросник качества жизни содержит три группы показателей: «Общее состояние здоровья», которое характеризует общую удовлетворенность состоянием здоровья и качеством жизни; функциональные шкалы «Физическая активность» и «Социальная активность». Анкета состоит из 5 функциональных симптоматических шкал благополучия и оценивает общее состояние здоровья, функциональный статус, психоэмоциональную, когнитивную функции, социализацию.

Модуль «Утомление» (EORTC QLQ-FA12). Утомление является одним из типичных состояний, сопровождающих любое онкологическое заболевание и проявляется в виде состояния телесной и психической слабости, часто сочетается с апатией, потерей интереса к окружающему, отстранением от социальных связей. Модуль «Утомление» (FA12) разработан для идентификации этого состояния.

Модуль «Духовное благополучие» (EORTC QLQ-SWB32). Онкологическое заболевание несет в себе витальную угрозу, которая в значительной степени меняет систему ценностей и социальных отношений. Это сказывается на психологическом благополучии, эмоциональном состоянии и актуализирует экзистенциальные смыслы и переживания. Для идентификации подобных переживаний и с целью дальнейшей психологической помощи пациентам разработан дополнительный модуль, который получил название «Духовное благополучие» (SWB32). Модуль SWB32 включает в себя 32 вопроса, организованных в пять шкал: отношения с окружающими; отношения с собой; отношения с чем-то большим; экзистенциальное; отношения с Богом. Все шкалы модуля SWB32 имеют

одинаковую функциональную направленность: чем выше значение шкалы, тем выше духовное благополучие в каждой конкретной сфере его проявления. Модуль SWB32 применялся в комплексе с QLQ-C30 для уточнения переживаний экзистенциального характера пациентов с онкологическим диагнозом и служил как дополнительный психодиагностический инструмент.

Пациент заполнял анкету самостоятельно, используя бальную шкалу в диапазоне от 1 (минимальное значение) до 4 (максимальное значение).

Опросники предлагались на каждом плановом визите. Заполнение анкет проводилось в те же временные интервалы, что и визиты больных. Опросник EORTC QLQ-C30 пациенты заполняли при поступлении на лечение и перед выпиской, на каждом курсе лечения.

При оценке результатов 100 % (или баллов) – лучшее состояние пациента, а наихудшее состояние — 0, при этом в анализе наблюдалась как отрицательная, так и положительная динамика минимальной, умеренной, выраженной степени.

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Техники, используемые в работе психолога

Техника СМЭР (техника АВС А. Бека, в интерпретации Д.Ковпака), где С – Ситуация, М – Мысль, Э – Эмоция, Р – реакция. Когда необходимо изменить эмоциональную реакцию на событие, нужно определить и изменить автоматические мысли.

Ведение дневника автоматических мыслей (автоматическая мысль – регистрация мысли – сомнение – поиск альтернативного ответа).

Техника «Договор о времени приема негативных мыслей». Так как запретить себе не думать о диагнозе невозможно, то заключается «договор» о конкретном времени в течение дня, когда разрешается (и даже обязывается!) заниматься руминацией негативных мыслей. В остальное время дня, при осознании негативной мысли, напомнить о запланированном времени и переключить внимание на что-то другое.

Сократический диалог. Техника самопомощи, помогающая обучить пациента самостоятельно оценивать свои убеждения, мысли, поведение, и менять их наиболее рациональным способом.

Поведенческие эксперименты. Проводятся для проверки верности убеждений пациента (о себе, о социальном окружении, о будущем). Состоят из 5 шагов: выявление убеждения, спрогнозировать происходящее (что случится, если это убеждение верное), придумать эксперимент для проверки, провести эксперимент, оценить результат.

Техники работы со страхом, тревогой и стрессом (визуализации, шкалирование и т. д.).

Техники Mindfulness (искусства управления вниманием. Быть здесь и сейчас. Слушать себя).

Мышечная релаксация (по Джекобсону).

Техника самопомощи для снятия тревоги.

Диагностические методики: например, шкала тревоги Бека
<https://psyttests.org/depr/bai-run.html> , арт-метод «Несуществующее животное» и т. д.

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Методические указания по лечебной физкультуре

Все упражнения выполняются в медленном темпе, число повторений каждого упражнения от 4–6 раз, амплитуда движений комфортная, безболезненная. Занятия ежедневно 2–3 раза в день по 10–15 минут.

Исходное положение сидя на стуле:

1. Руки на коленях, скользить кистями на пояс, отвести локти назад, свести лопатки – вдох, вернуться в исходное положение, округлить спину – выдох.
2. Кисти к плечам, развести локти в стороны – вдох, опустить прижать к грудной клетке, соединить локти перед грудью – выдох.
3. Прямую руку, ладонь кверху отвести в сторону с поворотом корпуса за рукой – вдох, вернуться к противоположному колену – выдох (не наклоняясь вперед).
4. «Круг» рукой – рука вверх – вдох, назад вниз – выдох.
5. Развести руки в стороны – вдох, обнять за плечи, плотно прижимая к грудной клетке (обнять себя) – выдох.
6. «Брасс руками» – исходное положение кисти к плечам, поднять локти в стороны – вдох, выпрямить руки вперед и потянуться, через стороны вернуться в исходное положение – выдох.
7. Руки скрестить на груди, кисти на плечах – при вдохе надавливая руками на плечи, оказывать сопротивление, на выдохе – руками потянуть плечи вниз.
8. Руки находятся ладонями на нижнем крае реберной дуги, при вдохе руками надавливаем на ребра, оказываем сопротивление, на выдохе – добавить сопротивления.
9. Через стороны поднять руки вверх – вдох, соединить ладони, опустить вниз – выдох.

Упражнения для стоп и ног:

1. Стопы находятся на скользящей поверхности, попеременно сгибать/разгибать ноги, стопы прижаты к поверхности:

- выпрямление пяткой, носок приподнят, возврат, стопа прижата;
 - обеими ногами скользить по кругу в обе стороны;
 - колени соединить, голени сводить / разводить, стопы прижаты;
 - колени вместе, выпрямить ноги в стороны по диагонали, стопы прижаты, вернуть в исходное положение, развести в стороны назад по диагонали стопы прижаты.
2. Сжать, разжать пальцы ног: приподнять пальцы и удерживать.
 3. Поджимая пальцы, продвижение стоп от себя, к себе «гусеница».
 4. Поднять носки/пятки и удержание в крайних положениях – перекал с пятки на носок.
 5. «Нажим на педаль» – выпрямить ногу вперед, стопа в опоре на пятку носок приподнят, надавливать вниз – нога согнута в колене в опоре на носок, тянуться пяткой к полу с усилием

Упражнение сидя с предметами (мяч): катать колючий мяч стопой вперед–назад:

- мяч между стоп, стопы скользят по полу вперед/назад;
- накатывать мяч на наружную часть стопы, попеременно;
- поднимать мяч по голени вверх;
- стопа на пятке, переносить через полукруг стопу, опуская на пол.

Упражнение сидя с предметами (палка):

1. Катать палку стопами разводя /сводя ноги в стороны:
 - только пятками, пальцами, средней частью стопы;
 - пытаться захватить и удерживать палку пальцами.
2. Зажать тяжелый мяч стопами, выпрямить ноги, удерживать мяч и вернуться в исходное положение.

Исходное положение – лежа на спине.

1. Прямые ноги, сгибать/разгибать стопы (с удерживанием в крайних положениях).
2. Поочередно поднимать прямую ногу вверх: носок тянем, опустить, стопа на себя (наоборот).

3. Прямая нога на весу (10 см от кушетки) сгибать/разгибать стопу
4. Сгибая ногу в колене, скользить прижатой стопой по кушетке, выпрямить ногу, стопа на себя.
5. Ноги, согнутые в коленях, опираясь на стопы, приподнимать таз, чередуя опору на пятки с опорой на носки:
 - выполнять перекаты стоп, удерживая таз на весу;
 - приподнять таз, ходьба вперед/назад небольшими шагами (в стороны приставным шагом).
6. Движение «велосипед» вперед/назад, с движением стопой.
7. Поочередные круговые движения в тазобедренном и голеностопном суставе.
8. Пятка здоровой ноги лежит на пальцах травмированной ноги, поднимать вверх обе ноги (поменять ноги).

Исходное положение – лежа на животе:

1. Сгибать обе ноги в коленях – стопы на себя, разгибать – стопы от себя.
2. Приподнять прямую ногу вверх на 10 см, сгибать/разгибать стопу.
3. Опираясь на пальцы стоп, выпрямить ноги в коленях, напрячь бедра и ягодицы, расслабить (удержание).
 - Удерживая стопами мяч.
4. Ноги, согнутые в коленях, между стопами мяч, сжимать/разжимать, удержание мяча.
5. Прямую ногу поднять вверх и, удерживая на весу, сгибать ногу в колене – стопа на себя, разгибать – стопа от себя.

6. Прижать стопы за край кровати с усилием и удержать.

Исходное положение на четвереньках:

1. Поочередно выпрямлять ногу назад, скользя пяткой по кушетке.
2. Сесть на стопы (стопы лежат на кушетке):
 - поочередно сгибать ногу в колене вперед, скользить прижатой стопой по кушетке.
3. Разогнуть обе ноги в коленях и потянуться пятками к кушетке (растянуть икроножную мышцу).

Исходное положение стоя с опорой руками (без опоры).

1. Перекаты с носок на пятки вместе и попеременно (с удержанием в крайних положениях).
2. Присед, стопа полностью прижата к полу – на носках.
3. Правая нога, спереди согнута в колене, левая стоит сзади прямая, переносить вес тела пружинящими движениями вперед, поменять ноги.
 - Исходное положение ног то же, приподнять пятку левой стопы и потянуть вниз, не сгибая колено.
4. Ноги стоят шире плеч, стопы параллельно друг другу, переносить вес тела с ноги на ногу, сгибая ногу в колене.
 - Исходное положение то же, с отрывом пятки.
5. Опора на руки, корпус находится под углом 45° , ноги прямые, приподниматься на носки и пятками тянуться вниз (одновременно/попеременно).

ПРИЛОЖЕНИЕ П

Методические указания по дыхательной гимнастике

Упражнения выполнять в медленном темпе. Число повторений каждого упражнения от 4 до 6 раз. Амплитуда движений комфортная, безболезненная. Занятия ежедневно, 2–3 раза в день по 10–15 минут.

Дыхание носоглоточное: вдох носом, выдох ртом. Выдох должен быть длиннее вдоха в 1,5–2 раза (при выполнении упражнения «про себя» подсчитывать: на 1-2-3... – вдох, на 1-2-3-4-5.. – выдох). Необходимо расслаблять мышцы плечевого пояса (в конце каждого упражнения – расслабление).

Исходное положение лежа:

- Вдох – носом, выдох – удлинённый через рот, губы трубочкой.
- Опираясь на локти, приподнять грудную клетку – вдох, расслабиться – выдох.
- Ноги согнуты в коленях, руки вдоль тела. Одновременно поднять руки вверх, стопы на себя – вдох, руки вниз, стопы опустить на пол – выдох.
- Кисти к плечам, развести локти в стороны – вдох, опустить прижать к грудной клетке – выдох.
- Кисти к плечам, вращение в плечевых суставах, дыхание произвольное, не задерживать.
- Руки вдоль тела, поочередное сгибание в коленях, скользя пяткой.
- Кисти в замке ладони на грудь – вдох, ладони от себя выпрямить руки к потолку, и потянуться за руками вверх – выдох.
- Прямые руки вытянуть к потолку, тянуться кистями вверх поочередно и одновременно приподнимая лопатку, 10–15 сек.
- Развести руки в стороны – вдох, обнять за плечи, плотно прижимая к грудной клетке (обнять себя) – выдох.
- Поочередно поднимать прямую руку вверх – вдох, опускать – выдох.
- Лежа, ноги согнуты в коленях, поднимание таза – вдох, опускаем – выдох.

- Вдох – через нос, на выдохе произносить звук «ж-ж-ж».
- Обе руки поднять вверх – вдох, медленно опустить – выдох.
- Ноги согнуты в коленях – вдох, одновременно наклонить колени в сторону – выдох (до безболевого уровня).
- Дыхание животом (диафрагмальное дыхание): вдох – живот надуть (выпятив), выдох – живот втянуть (плечи не поднимать).

Исходное положение сидя:

- Кисти к плечам, локти в сторону – вдох, прижать локти к грудной клетке – выдох.
- Кисти в «замке» на груди – вдох, ладони от себя, потянутся – выдох.
- Ноги на ширине плеч, руки опущены – вдох, наклон корпуса в сторону – выдох («насос»).
- Прямую руку, ладонь кверху отвести в сторону с поворотом корпуса за рукой – вдох, вернуться к противоположному колену – выдох (не наклоняясь вперед).
- Развести руки в стороны – вдох, обнять за плечи, плотно прижимая к грудной клетке (обнять себя) – выдох.
- Развести руки в стороны – вдох подтянуть колено к груди – выдох.
- Руки расположены ладонями на нижнем крае реберной дуги – вдох, на выдохе надавливаем на ребра.
- Развести руки в стороны – вдох, наклон корпуса вперед, обнять колени – выдох.
- Развести руки в стороны – вдох, обнять себя за плечи – выдох.
- Отвести локоть назад – вдох, дотянуться до противоположного колена – выдох.
- Дыхание животом (диафрагмальное дыхание): вдох – живот надуть (выпятив), выдох – живот втянуть (плечи не поднимать).
- Руки в стороны – вдох, правая рука тянется к левой ладони – удлиненный выдох.

- Вдох углубленный, через нос, выдох длиннее вдоха через сомкнутые зубы или с произнесением шипящих звуков (сссс, жжжж, шшш).

ПРИЛОЖЕНИЕ Р

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Инструкция: каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите и отметьте тот из ответов, который соответствует вашему состоянию в течение последних 7 дней. Не раздумывайте долго над ответом на вопрос. Ваша первая реакция будет наиболее верной.

1. Я испытываю напряженность, мне не по себе:

- всё время;
- часто;
- время от времени, иногда;
- совсем не испытываю;

2. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство:

- определенно, это так;
- наверное, это так;
- лишь в очень малой степени это так;
- это совсем не так.

3. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:

- определенно, это так, и страх очень сильный;
- да, это так, но страх не очень сильный;
- иногда, но это меня не беспокоит
- совсем не испытываю.

4. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное:

- определенно это так;
- наверное, это так;
- лишь в некоторой степени это так;
- совсем не способен.

5. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове:

- постоянно;
- большую часть времени;
- время от времени и не так часто;
- только иногда.

6. Я испытываю бодрость:

- совсем не испытываю;
- очень редко;
- иногда;
- практически все время.

7. Я легко могу сесть и расслабиться:

- определенно это так;
- наверное, это так;
- лишь изредка это так;
- совсем не могу.

8. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно:

- практически все время;
- часто;
- иногда;
- совсем нет.

9. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь:

- совсем не испытываю;
- иногда;
- часто;
- очень часто.

10. Я не слежу за своей внешностью:

- определенно, это так;
- я не уделяю этому столько времени, сколько нужно;
- может быть, я стал меньше уделять этому внимания;
- я слежу за собой так же, как и раньше.

11. Я испытываю неуверенность, словно мне постоянно нужно двигаться:

- определенно это так;
- наверное, это так;
- лишь в некоторой степени это так;
- совсем не испытываю.

12. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения:

- точно так же, как и обычно;
- да, но не в такой степени, как раньше;
- значительно меньше, чем обычно;
- совсем так не считаю.

13. У меня бывает внезапное чувство паники:

- очень часто;
- довольно часто;
- не так уж часто;
- совсем не бывает.

14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы:

- часто;
- иногда;
- редко;
- очень редко.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии включает 14 положений. Одному утверждению соответствует 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по возрастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 4 баллов (максимальная выраженность).

При подведении итогов считается общий показатель по каждой подшкале. Сумма показателей от 0 до 7 (норма) отражает отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8–10 – субклинически выраженную тревогу или депрессию, от 11 и выше – клинически выраженную тревогу или депрессию.