

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент

Конева Елизавета Сергеевна

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Кушлинский Николай Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Пономаренко Геннадий Николаевич – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, генеральный директор

Юрова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе и образовательной деятельности

Боженко Владимир Константинович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенрадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей, заведующий отделом

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» июня 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.32 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

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

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Конева Елизавета Сергеевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Реабилитация в онкологии – это комплекс терапевтических подходов, которые нацелены на сохранение физического и эмоционального благополучия пациента как во время проведения активного лечения, так и в периоды ремиссии.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость злокачественными новообразованиями 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 млн в 2030 году, а смертность от злокачественных новообразований возрастет с 8,8 млн во всем мире в 2015 году до более чем 12 млн в 2030 году (Sung H., 2021). Злокачественные опухоли являются и остаются ведущей причиной смерти во многих странах с высоким уровнем дохода (Каприн А.Д., 2022).

Продолжительность жизни пациентов со злокачественными опухолями значительно увеличилась за период активного внедрения персонализированных подходов. Одним из видов противоопухолевого лечения является иммунотерапия, а выявление и исследование предикторов ее эффективности является открытой проблемой современной клинической онкологии (Kennedy L.B., 2020). 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. (Sambi M., 2019; Joly F., 2020; Wood K.C., 2023).

Реабилитация онкологических пациентов 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 (World Health Organization, 2017).

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 и улучшит результаты лечения, 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 онкологических пациентов (Fukushima T. et al., 2021). Доказано, что пациенты со злокачественными новообразованиями, которые выполняли физические упражнения после постановки диагноза, имели более низкий относительный риск смертности и рецидива опухоли и испытывали меньше (или менее) серьезные побочные эффекты противоопухолевой терапии (Smith S.R., 2020). Однако у авторов не существует единого мнения о необходимости включения программ физической культуры в лечение онкологических пациентов.

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 (Namaker M.E. et al., 2021). Стратегия пищевого скрининга в онкологии, его методология, а также реабилитационные мероприятия по коррекции нутритивного статуса в настоящий момент не достаточно определены и являются предметом активного исследования (Arends J., 2017; Cotogni P. et al., 2021). Согласно российским данным, результаты опроса по осведомленности врачей-онкологов о методах оценки нутритивной недостаточности и нутритивной поддержки у пациентов показали, что 30% врачей не используют скрининг нутритивной недостаточности и не проводят нутритивную поддержку (Гамеева Е.В., 2020).

Также не разработано конкретных руководящих принципов по оценке нутритивного статуса и тактики по нутритивной поддержке для пациентов со злокачественными опухолями на всех этапах противоопухолевого лечения, не выяснена величина необходимых экономических затрат системы здравоохранения (Brown J.C., 2021).

Известно, что боль негативно влияет на физическое, психологическое, социальное функционирование онкологических пациентов. Одним из методов ее лечения является низкочастотная магнитотерапия (Степанова А.М., 2016; Aamir A., 2020), которая используется и при реабилитации онкологических больных. В том числе и общая магнитотерапия, которая оказывает положительное влияние на нервное напряжение и общее состояние онкологического пациента при отсутствии отрицательных побочных эффектов (Рыбаков Ю.Л. и соавт., 2016; Иванов Д.В., Токарева С.В., 2021). Однако в литературе

отсутствуют данные о применении магнитотерапии во время проведения иммунотерапевтического противоопухолевого лечения.

Иммунотерапия широко используется при противоопухолевом лечении пациентов со злокачественными новообразованиями (Barbari C. et al., 2020). 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 (Khan M. et al., 2021). Однако, несмотря на успех, ответы на лечение и его результаты чрезвычайно гетерогенны среди пациентов. 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 (Nixon A.V., 2019).

Исследований, сочетающих применение иммунотерапии и комплексных реабилитационных программ, в литературе не обнаружено, что объясняет необходимость проведения дальнейших исследований.

Все вышеперечисленное определило актуальность настоящего исследования, позволило сформулировать цель и задачи работы.

Цель 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

Для решения поставленных задач было выполнено проспективное когортное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, позволившее получить объективную и воспроизводимую информацию. 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 пациенты до включения в научно-исследовательскую работу подписывали информированное согласие на основе ознакомления. Длительность исследования с 2019 по 2023 гг. Обследование больных выполнено с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов. Степень достоверности результатов исследования подтверждается статистическими методами.

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 значимо 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 пациентов, 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 пациентами, 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе работы положены результаты иммунотерапии ингибиторами PD-1 и сопроводительных реабилитационных программ 276 пациентов со злокачественными опухолями и 165 здоровых людей, у которых определяли уровень растворимых биомаркеров.

Объектами исследования были 276 пациентов с гистологически верифицированными злокачественными опухолями: меланома кожи (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 (n=131), в которой пациенты получали стандартную иммунотерапию, и исследуемую группу (n=145), в которой пациенты получали стандартную иммунотерапию и программу комплексной медицинской реабилитации.

Для определения референсного уровня растворимых биомаркеров были обследованы 165 здоровых людей, сопоставимых по возрасту.

Критерии включения пациентов в исследование были: подписанное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании; возраст участников > 18 лет; верифицированное органное происхождение злокачественного новообразования с заключением патоморфологического исследования; пациенты с распространенным и/или метастатическим заболеванием IV стадии по TNM классификации, для которых не планируется радикальное/конверсионное хирургическое лечение; 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; планируемая стандартная иммунотерапия («1+» линии системного лекарственного лечения); балл по шкале ECOG 0–2; согласие пациентов с сохраненным детородным потенциалом на воздержание или использование надежных методов контрацепции.

Критерии исключения: наличие показаний к проведению планового радикального хирургического лечения/лучевой терапии; предшествующее использование иммунотерапии; противопоказания к проведению иммунотерапии; метастазы в центральную нервную систему и/или канцероматозный менингит; острые состояния, требующие интенсивной терапии, хирургического вмешательства; аутоиммунные заболевания; необходимость проведения терапии глюкокортикоидами (использование последних допускатось в низких дозах, в случаях крайней необходимости) или другими препаратами, обладающими иммуносупрессивным действием, препараты на базе иммуноглобулина класса G (исключая инфликсимаб для терапии иммуноопосредованных осложнений), любые незарегистрированные препараты, живые вакцины, фитотерапевтические препараты, наличие в анамнезе пульмонита или пневмофиброза 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.

Всем пациентам выполнялись сбор анамнеза, жалоб, первичное физикальное обследование. Физикальное обследование проводилось на каждом визите пациента. Оценка кожных покровов заключалась в осмотре, обязательно исключение или подтверждение витилиго, при меланоме кожи – фотофиксация очага поражения.

Электрокардиограмму выполняли в 12 стандартных отведениях по стандартной методике, с периодичностью 1 раз в месяц. Оценку фракции выброса левого желудочка проводили при Эхо-КГ или радиоизотопной вентрикулографии (MUGA) по методике, принятой в клинике, 1 раз в 3 месяца или при наличии показаний.

Жидкие формы контрольных точек иммунитета оценивались на основании анализа образцов цельной крови, забираемых на скрининге и каждые 12 недель после. До начала противоопухолевой иммунотерапии оценивали концентрацию sPD-L1, sB7-H3, CD 314-1, sHLA-G, sULPB в сыворотке крови, полученной по стандартной методике, и определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа «Human PD-L1 Platinum ELISA» и «Human PD-1 ELISA kit» (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения выполнялись на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Оценка общего состояния пациента проводилась с помощью шкалы ECOG. Первично врач-онколог оценивал признаки депрессии, суицидальных тенденций, признаки острого психотического расстройства. Затем все пациенты проходили диагностику у медицинского психолога, который использовал госпитальную шкалу HADS (A.S. Zigmond, R.P. Snaith, 1983) для диагностики и оценки степени выраженности депрессии и тревоги.

Компьютерная томография органов грудной и брюшной полости с контрастированием проводилась на скрининге или в течение 30 дней до включения пациентов в исследование и каждые 12 недель.

Комплексные реабилитационные мероприятия включали:

1. Занятия лечебной гимнастикой. В индивидуальной форме после первичной консультации врача ЛФК пациентам проводился подбор комплекса упражнений для повышения толерантности к физической нагрузке. Выполнялись упражнения низкой и средней интенсивности, дыхательная гимнастика. Занятия проводились 2–3 раза в день по 10–15 минут в медленном темпе, число повторений каждого упражнения 4–6 раз. Добавлялась непрерывная ходьба на бегущей дорожке со скоростью 1,0–2,0 км/ч и углом наклона 0°, протяженностью от 5 до 20 минут три раза в неделю в течение 12 недель.
2. Нутритивная поддержка. Всем участникам на момент включения в исследование был оценен индивидуальный нутритивный риск на основании рекомендаций Европейского общества клинического питания и обмена веществ ESPEN. Пациенты исследуемой и контрольной группы на этапе первичной консультации и подготовки к лечению получали опросники оценки нутритивного статуса. Для оценки нутритивного риска были разработаны

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

3. Применение метода общей магнитотерапии на аппарате «Магнитотурботрон» (Установка магнитотерапевтическая низкочастотная с регулировкой частоты, модуляции и индукции вращающегося магнитного поля УМТвп-«МАДИН», регистрационное удостоверение ФС 022а2004/0613 – 94 от 21 сентября 2004 года), терапевтический эффект которого связан с усилением регенеративных и иммунных процессов, повышением функциональной активности центров вегетативной регуляции в организме. Курс лечения 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.

4. Групповые и индивидуальные (по показаниям) сеансы психотерапии без сопутствующей медикаментозной терапии (сеансы 3 раза в неделю, 10 недель). В психологической реабилитации использовалась когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). 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.

Оценку эффективности реабилитационных комплексов проводили на основании совокупности данных. Основными оцениваемыми параметрами являлись динамика клинической симптоматики, нутритивный статус и влияние методов его коррекции на течение онкологического процесса, объективный противоопухолевый эффект, нежелательные явления и качество жизни.

Иммунотерапия 46 (51,1%) пациентам проведена ниволумабом (240 мг 1 раз в 14 дней или 480 мг 1 раз в 28 дней), 44 (48,9%) пациентам – пембролизумабом. (200 мг 1 раз в 21 день или 400 мг 1 раз в 42 дня) до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

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

Объективный противоопухолевый эффект оценивался по критериям iRECIST 1.1., учитывалась частота ответа на лечение, которая представляет собой часть пациентов (в процентах) с полным ответом и частичным ответом по iRECIST 1.1, а также частота контроля заболевания – это доля пациентов (в процентах) с ПО, ЧО, и стабилизацией процесса по iRECIST 1.1.

Опросники EORTC QLQ-C30 и EuroQol-5, утвержденный Европейской организацией исследования и лечения рака, были использован для оценки качества жизни участников.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследования провели оценку эффективности внедрения комплекса реабилитационных программ на клиническую симптоматику у пациентов со злокачественными опухолями.

У пациентов основной группы (n=48) с меланомой после проведенной иммунотерапии под влиянием комплексных методов реабилитации выявлено снижение частоты всех жалоб с достижением статистически значимых различий относительно болевого синдрома (27,1% и 10,4%, p<0,05). У обследованных пациентов контрольной группы (n=42) с меланомой после проведенной стандартной терапии также определено статистически значимое 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 статистически значимо (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 выявлено снижение частоты всех жалоб с достижением статистически значимых 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 статистически значимо ($p<0,05$) 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 определено снижение частоты всех жалоб с достижением статистически значимых 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 статистически значимо ($p<0,05$) 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 выявлено снижение частоты всех жалоб с достижением статистически значимых 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%, $p<0,05$). У пациентов контрольной группы (n=14) с раком желудка после проведенной стандартной терапии отмечалось минимальное снижение частоты некоторых жалоб, а также нарастание показателей чувства тяжести после еды, астении, изжоги, отсутствия аппетита, рвоты и тошноты. После проведенной терапии пациенты основной группы статистически значимо ($p<0,05$) 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 выявлено снижение частоты всех жалоб с достижением статистически значимых различий относительно халитоза (21,4% и 7,1%, $p<0,05$), снижения аппетита (55,6% и 21,4%, $p<0,05$), астении (78,6% и 21,4%, $p<0,05$), нарушения сна (14,3% и 7,1%, $p<0,05$), дисфагии (14,3% и 7,1%, $p<0,05$), болевого

синдрома (85,7% и 28,6%, $p < 0,05$) и потери 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 определено минимальное снижение частоты некоторых жалоб, а также нарастание показателей халитоза, депрессии, нарушения сна, миалгии, головной боли, болевого синдрома. После проведенной терапии пациенты основной группы статистически значимо ($p < 0,05$) 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.

На втором этапе исследования была выполнена оценка нутритивного статуса и влияние его коррекции на течение злокачественного процесса.

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 статистически значимы ($p=0,002$). В контрольной группе отмечался незначительный прирост массы тела без достижения статистической значимости различий. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был 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 комплекс реабилитационных процедур, зафиксированы 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 отмечались лучшие общие результаты лечения у пациентов с исходным низким PNI, что связано с проводимой нутритивной поддержкой и реабилитацией на протяжении исследования. После проведенной терапии у пациентов основной группы средние концентрации следующих лабораторных показателей крови были 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 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 больше исходного значения ($82,3 \pm 12,8$ кг, $p=0,005$). В контрольной группе отмечена потеря массы тела без достижения статистически значимых различий. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был 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 немелкоклеточным раком легкого 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 немелкоклеточным раком легкого 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 группе немелкоклеточного рака легкого и других диагност-специфичных группах равномерное, статистически не отличается от других диагнозов в диагност-специфичных группах (t-test).

У пациентов с раком почки при анализе распределения NRS после проведенного лечения и комплекса реабилитации в зависимости от группы отмечалось статистически значимое 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 статистически значимых различий 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 $73,2 \pm 14,8$, различие статистически значимо ($p=0,005$) 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 статистически не значимы. После проведенного лечения показатель пациентов основной группы был 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 лечение 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 статистически значимых ассоциаций. Было доказано, что после проведенной терапии средняя концентрация гемоглобина у пациентов основной группы была выше показателя контроля ($117,9 \pm 13,8$ г/л и $109,0 \pm 22,9$ г/л, $p = 0,02$). Значимого влияния НП на средний уровень лейкоцитов у пациентов основной группы не было зафиксировано. После иммунотерапии концентрации лейкоцитов у пациентов основной группы была выше показателя контрольной группы ($6,3 \pm 1,1 \times 10^9$ /л и $5,5 \pm 1,3 \times 10^9$ /л, $p = 0,016$). Корректно подобранный комплекс реабилитационных программ, включающий нутритивную поддержку, способствовал повышению уровня альбумина в основной группе, на момент окончания лечения различия стали статистически значимыми 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.

На третьем этапе исследования был проведен анализ эффективности и переносимости противоопухолевой иммунотерапии и комплексных программ реабилитации.

Эффективность иммунотерапии в настоящем исследовании была оценена у 90 больных меланомой (Рисунок 1). 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 (21,1%) наблюдали прогрессирование заболевания, из них 5 (5,5%) больных умерли. 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. Нежелательные явления во время проведения лекарственной терапии были отмечены у 34 (70,8%) пациентов основной группы и у 35 (83,3%) пациентов группы контроля. Полученные результаты свидетельствуют, что

проведенная реабилитация уменьшила частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений на 12,5%.

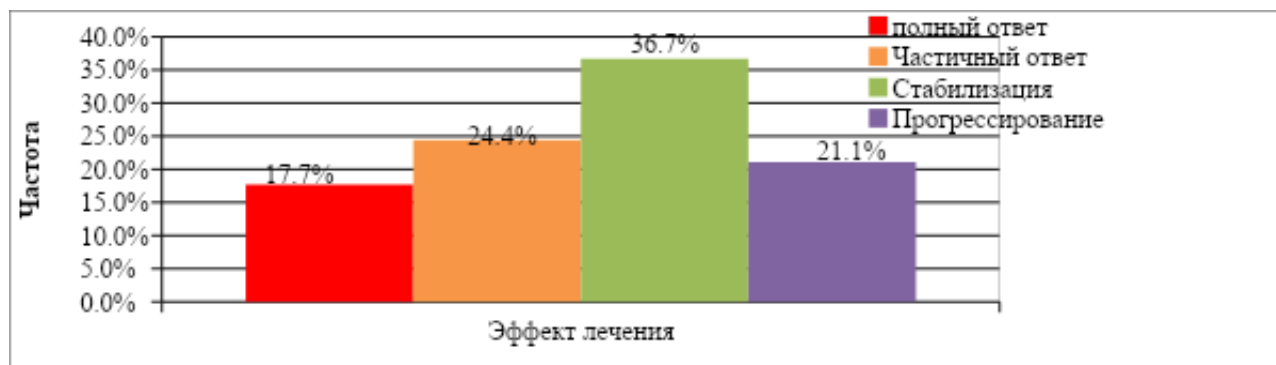


Рисунок 1 – Эффективность лечения у больных меланомой кожи

Эффективность противоопухолевого лечения оценена у 69 больных раком легкого (Рисунок 2). 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.

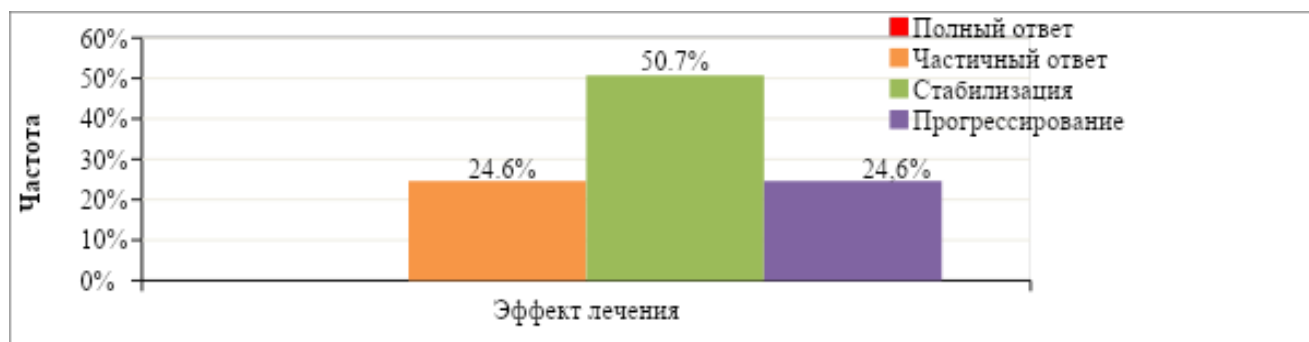


Рисунок 2 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных раком легкого

Эффект проведенного лечения оценен у 58 больного раком почки (Рисунок 3). 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.

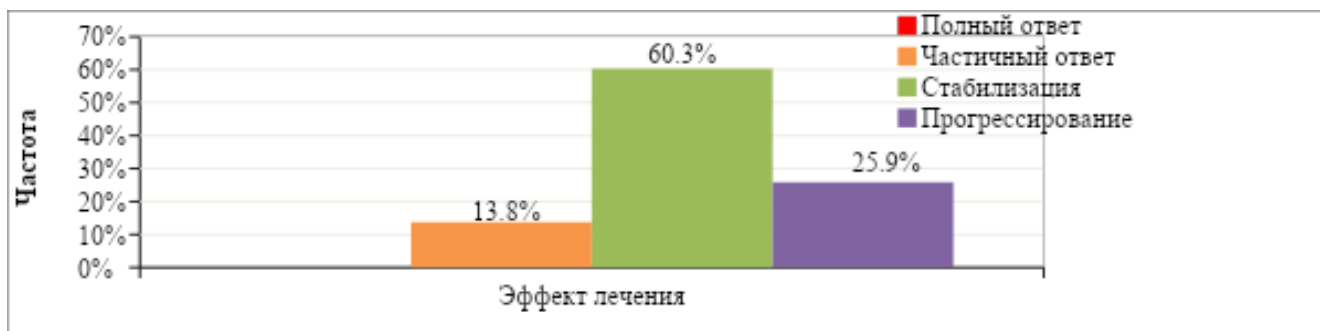


Рисунок 3 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных раком почки

Противоопухолевый эффект был оценен у 32 больных раком желудка (Рисунок 4). 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%) пациентов 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 не значимы. Нежелательные явления во время проведения лекарственной терапии были зарегистрированы у 13 (72,2%) пациентов основной группы и у 13 (92,8%) пациентов группы контроля. 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 проведения гемотрансфузии. Проводя сравнительную оценку нежелательных явлений от проведения иммунотерапии в двух группах, было выявлено, что в основной группе на фоне комплексной реабилитации реже ($p=0,02$) 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 ($p=0,013$).

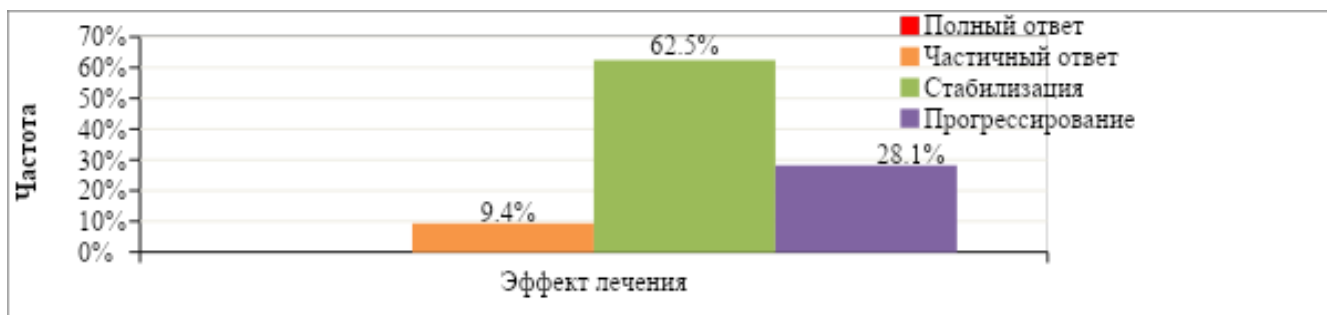


Рисунок 4 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных раком желудка

В результате проведенного противоопухолевого 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 (Рисунок 5). 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.

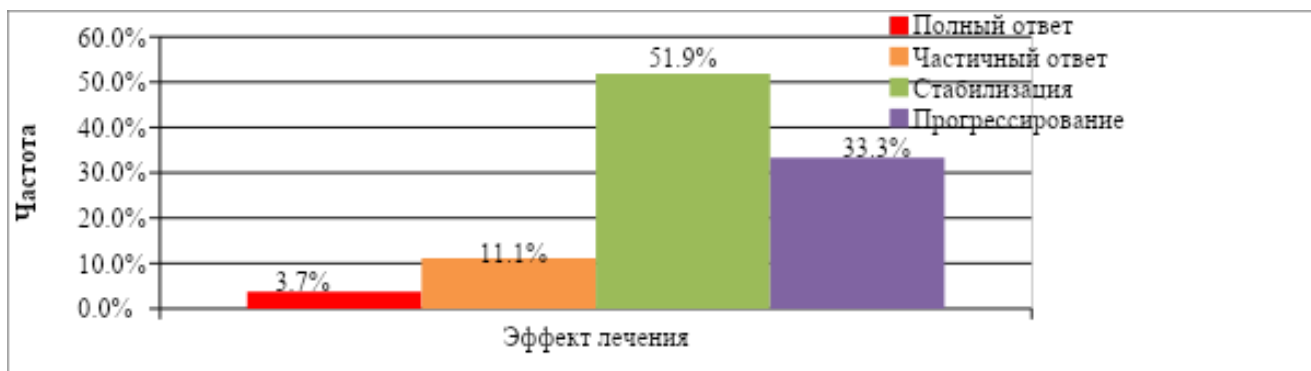


Рисунок 5 – Эффект лечения по поводу прогрессирования заболевания у больных опухолями головы и шеи

Следующим этапом проведенного исследования стала оценка влияния программ комплексной реабилитации на качество жизни обследованных пациентов.

Средний показатель качества жизни у обследованных с меланомой на момент включения в исследование варьировал от 67 до 103 баллов, составив в среднем $83,6 \pm 2,9$ балла, а после – от 70 до 128 баллов и был на уровне $90,5 \pm 4,0$ балла ($p < 0,0001$). Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимых различиях между группами после проведенного лечения по показателям 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). 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). У пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика по симптоматическим шкалам, однако без достижения статистически значимых различий.

Оценка качества жизни выполнена у 69 больных раком легкого. Качество жизни на момент включения в исследование 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). Пациенты основной группы демонстрировали положительную динамику по симптоматическим шкалам, однако различия не достигли статистической значимости.

Оценка качества жизни была проведена у 58 больных раком почки. Качество жизни на момент включения в исследование составило $86,2 \pm 2,6$ балла, а после – $92,4 \pm 3,8$ баллов ($p = 0,011$). Анализ полученных данных свидетельствует о статистически значимых различиях ($p < 0,05$) 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 болевого синдрома ($12,7 \pm 3,2$ – основная группа и $10,1 \pm 2,9$ – контрольная группа). У пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика по симптоматическим шкалам, однако без достижения статистически значимых различий.

У 32 пациентов с раком желудка были изучены показатели качества жизни. На момент включения в исследование показатели качества жизни составляли $88,3 \pm 1,8$ балла, а после проведенного лечения увеличился до $97,1 \pm 1,9$ балла, с достижением статистически значимых различий ($p = 0,001$). 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). Пациенты основной группы проявили положительную динамику по симптоматическим шкалам, хотя и без достижения статистически значимых различий. Анализ данных пациентов с опухолями головы и шеи указывает на статистически значимые различия между группами после лечения в отношении когнитивного функционирования. У пациентов основной группы была отмечена

положительная динамика по симптоматическим шкалам, но без достижения статистически значимого различия.

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). В то же время, у пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика по симптоматическим шкалам, однако без достижения статистически достоверного различия.

Пятый этап настоящего исследования заключался в оценке динамики растворимых форм компонентов контрольных точек иммунитета в периферической крови у больных со злокачественными опухолями, получающих иммунотерапию.

sPD-L1 является первым лигандом запрограммированной клеточной смерти-1, его концентрация в нашей работе была изучена в сыворотке крови 153 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 65 онкологических пациентов (1 скрининг), у 58 пациентов (2 скрининг) и у 33 пациентов (3 скрининг).

Медиана sPD-L1 в сыворотке крови здоровых людей равнялась 14,7 пг/мл. Медиана sPD-L1 в общей группе онкологических пациентов (1 скрининг) была значимо ниже, чем в контроле (7,7 пг/мл, $p = 0,023$) (Таблица 1). 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, $p = 0,09$).

Таблица 1 – Концентрации sPD-L1 в сыворотке крови общей группы больных онкологическими заболеваниями и у практически здоровых доноров

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: $p_{1vs2}=0,0004$; $p_{1vs3}=0,0045$;				

По сравнению с 1 скринингом медиана маркера значимо 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).

Выявлены статистически значимые различия концентраций sPD-L1 в сыворотке крови между здоровыми мужчинами (медиана 9,2 пг/мл) и женщинами (18,5 пг/мл), ($p=0,0002$). Не обнаружили различий в показателях исследуемого маркера между мужчинами и женщинами с различными онкологическими заболеваниями.

Не было зарегистрировано связи концентраций sPD-L1 в сыворотке крови с возрастом обследованных как здоровых доноров, так и онкологических больных.

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 большие 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, ($p=0,021$) (Рисунок 6).

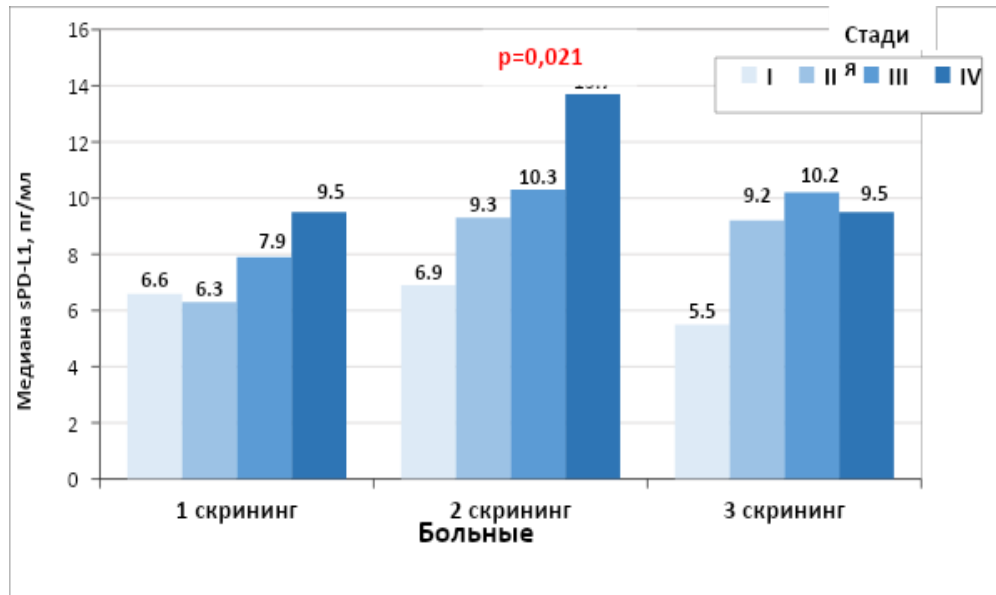


Рисунок 6 – Медианы концентраций sPD-L1 в сыворотке крови онкологических больных, изученные в динамике с учетом стадии заболевания

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 ЭХГ во всех 3 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) ($p=0,0075$) (Таблица 2).

Таблица 2 – 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

У больных меланомой кожи 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 - $r_s=0,41$; $p>0,05$).

Исследование уровня В7-Н3 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 В7-НЗ в сыворотке крови здоровых людей равнялась 13,9 нг/мл. Медианы В7-НЗ в общей группе онкологических больных независимо от сроков измерения были статистически значимо выше, чем в контроле: 1 скрининг – 28,8 нг/мл, 2 скрининг – 24,2 нг/мл, 3 скрининг – 23,5 нг/мл ($p < 0,0001$) (Таблица 3). Частота выявления уровней В7-НЗ выше порогового уровня контроля (>24 нг/мл; верхний 95% доверительный интервал в контроле), составила 66,7% (1 скрининг), 52,9% (2 скрининг) и 50,0% (3 скрининг).

Таблица 3 – 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: $p_{1vs2} = 0,086$; $p_{1vs3} = 0,17$.				

Установлена тенденция к снижению медианы сывороточного В7-НЗ после проведения 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-НЗ при проведении иммунотерапии 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-Н3 в сыворотке крови онкологических больных с критерием М1 - 32,6 нг/мл по сравнению с таковой при критерии М0 и равной 27,5 нг/мл. Частота выявления В7-Н3 >24 нг/мл в этих группах равнялись 59,1% и 87,5% соответственно. Динамические уровни В7-Н3 не отражали критерий М.

Исходные концентрации В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных значимо отражали стадию заболевания ($p=0,033$), увеличиваясь с 23,8 до 33,4 нг/мл. Частота уровней В7-Н3 >24 нг/мл статистически значимо повышалась с 47,1% до 94,1% ($p=0,02$) (Рисунок 7). При 2 скрининге концентрации В7-Н3 слабо отражали стадию заболевания, при 3 скрининге выявлена тенденция к повышению медианы маркера по мере увеличения стадии с 17,6 до 31,7 пг/мл ($p=0,1$) и частоты высоких уровней белка с 0% до 71,4%.

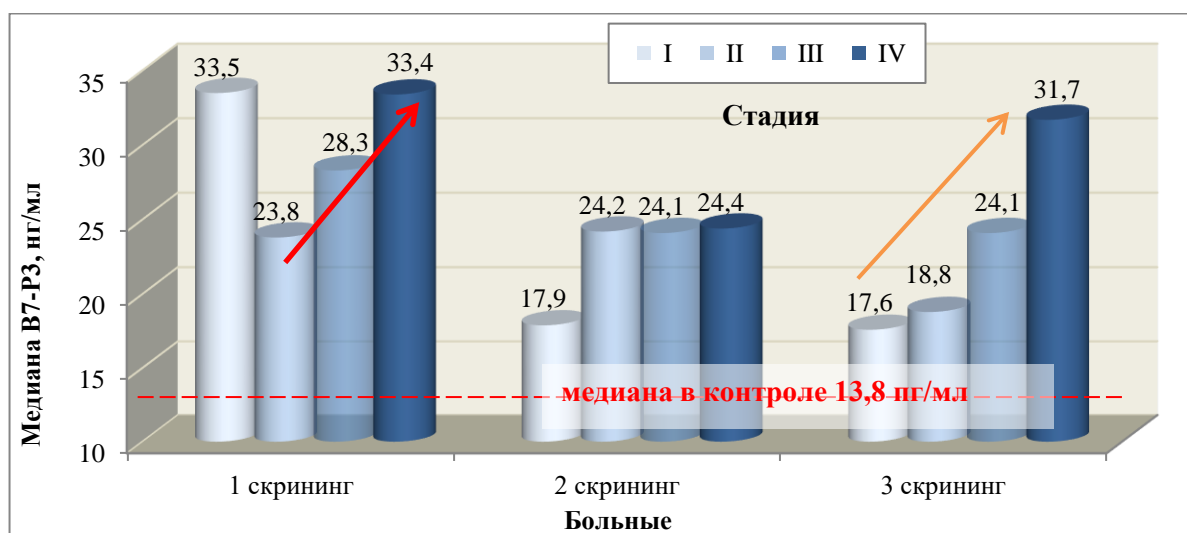


Рисунок 7 – Медианы концентраций В7-Н3 в сыворотке крови онкобольных, измеренные в динамике в зависимости от стадии заболевания

Не установлено связи уровней В7-Н3 в сыворотке крови онкологических больных со степенью дифференцировки опухоли, критерием ECOG и степенью нутритивной недостаточности.

Исходные (1 скрининг) концентрации В7-Н3 статистически значимо 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 пг/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) (Таблица 4).

Таблица 4 – 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: $p=0,36$					

Примечание: * абсолютное значение

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 электрокардиографии 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 ($r_s=0,53$; $p<0,05$).

Динамическое исследование уровня CD314-1 проведено в сыворотке крови 20 практически здоровых доноров, 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 доноров 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, $p < 0,05$) (Таблица 5). 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 доноров, так и онкологических больных с их возрастом.

Таблица 5 – 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: $p_{1vs2}=0,79$; $p_{1vs3}=0,47$.			

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 ($p > 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 – 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

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 электрокардиографии при повторных измерениях белка медианы маркера были статистически значимо ниже (0 нг/мл – 2 скрининг и 0,2 нг/мл – 3 скрининг) ($p<0,05$).

Исследование уровней sULPB проведено в сыворотке крови 20 практически здоровых доноров, 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 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, $p=0,045$) (Таблица 7). При 3 скрининге медиана маркера вновь повысилась до значения 0,74 нг/мл, различия с контролем статистически незначимы ($p>0,05$).

Таблица 7 – 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: $p_{1vs2}=0,04$; $p_{1vs3}=0,027$.			

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 региональных 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 отражали стадию опухолевого процесса, однако при 3 скрининге наблюдали незначимое снижение медиан белка с 1,8 нг/мл при I стадии до 0,28 нг/мл при IV стадии.

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) $p>0,05$) (Таблица 8).

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 электрокардиографии 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.

Оценка уровня sHLA-G была проведена в сыворотке крови 22 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также у 60 больных с указанными онкологическими заболеваниями (1 скрининг), у 34 больных (2 скрининг) и у 34 больных (3 скрининг).

Таблица 8 – 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

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 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 доноров 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 электрокардиографии в динамике при всех 3 исследованиях.

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 ($r_s=0,46$; $p<0,05$).

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 ($r_s=0,07$; $p>0,05$).

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.

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 других 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 персонализированного 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 В7-Н3 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 Т 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 большие 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 В7-Н3 в сыворотке крови у пациентов со злокачественными опухолями значимо отражали стадию заболевания ($p=0,033$). Не установлено связи уровней В7-Н3 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 B7-H3 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 B7-H3 в сыворотке крови пациентов с прогрессированием заболевания ($p <0,05$). Таким образом, высокие значения B7-H3 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Kaidarova, D.R. 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. [Scopus]

2. Бесова, Н.С. 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. [Scopus]

3. Ковалёва, О.В. Клиническая значимость ключевой точки иммунитета PD-1/PD-L1 при колоректальном раке / О.В. Ковалёва, В.В. Масленников, Н.Ю. Соколов, М.М. Контрошиков, **А.С. Мочалова**, Н.Е. Кушлинский // Технологии живых систем. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 5–26.

4. Tsimafeyeu, I. Preliminary data on a phase Ib, first-in-human study of the allosteric extracellular FGFR2 inhibitor alofanib in patients with refractory metastatic gastric cancer / I. Tsimafeyeu, G. Statsenko, **A. Mochalova**, N. Trenina, V. Kurakin, N. Besova, K. Novoselova, N. Abramova, E. Obarevich, A. Kashanova, M. Suetina, V. Moiseyenko, M. Byakhov, E. Artamonova, L. Vladimirova, S. Tjulandin// Cancer Res. – 2021. – Vol. 81. – № 13 Supplement. – P. CT113.

5. Yakimovich, K. Effectiveness and tolerability of FOLFOXIRI regimen in the third- and subsequent lines of therapy in patients with metastatic colorectal cancer / K. Yakimovich, M. Alaniya, P. Shilo, **A. Mochalova**, E. Ledin // Journal of Clinical Oncology – 2021. – Vol. 39. – № 15, Suppl. – P. e15584.

6. **Мочалова, А.С.** 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. [Scopus]

7. Конева, Е.С. 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. [Scopus]

8. **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. [Scopus]
9. 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. [Scopus]
10. **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.
11. **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.
12. Конева, Е.С. 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.
13. **Мочалова, А.С.** 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.
14. Герштейн, Е.С. 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. [Scopus]
15. **Мочалова, А.С.** База данных научных исследований по реабилитации пациентов со злокачественными опухолями / правообладатель Мочалова Анастасия Сергеевна. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621648, заявка от 23.06.2022, дата публикации 07.07.2022. Бюл. № 7.**
16. Vladimirova, L.V. Alofanib in subsequent therapy of advanced gastric cancer: Final results from the phase Ib clinical trial / L.V. Vladimirova, V. Kurakin, N. Besova, G. Statsenko, **A. Mochalova, N. Trenina, E. Artamonova, K. Novoselova, T. Titova, N.A. Abramova, E. Obarevich,**

- A. Kashanova, M. Suetina, I. Agranov, S. Iugal, G. Raskin, V. Kazey, I. Rykov, S. Tjulandin, I. Tsimafeyeu // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – № 1 Suppl. – P. S13–S23.
17. Tsimafeyeu, I. Alofanib in subsequent therapy for advanced gastric cancer: Final results from the phase Ib clinical trial / I. Tsimafeyeu, L. Vladimirova, **A. Mochalova**, N. Besova, G. Statsenko, I. Rykov, I. Utyashev, G. Raskin, V. Kazey, E. Artamonova, V. Moiseyenko, S. Tjulandin // *Journal of Clinical Oncology* – 2022. – Vol. 40. – № 16 Suppl. – P. e16077 –e16077.
18. Tjulandin, S. A first-in-human phase 1b study of a novel allosteric extracellular FGFR2 inhibitor alofanib in patients with refractory metastatic gastric cancer / S. Tjulandin, G. Statsenko, E. Artamonova, L. Yu. Vladimirova, N. Besova, **A. Mochalova**, I. Rykov, V. Moiseyenko, I.A. Utyashev, S. Iugai, V. Kazey, G. Raskin, N. Dragun, D. Reznikov, E. Gavrilova, I. Tsimafeyeu // *Journal of Clinical Oncology* – 2022. – Vol. 40. – № 4, Suppl. – P. 304.
19. Raskin, G. Pharmacokinetics of alofanib and biomarker analysis in patients with advanced gastric cancer: A phase 1b study / G. Raskin, V. Kazey, S. Gorbacheva, A. Nikiforova, G. Statsenko, E. Artamonova, L. Vladimirova, N. Besova, **A. Mochalova**, I. Rykov, V. Moiseyenko, I. Utyashev, S. Iugai, N. Dragun, D. Reznikov, E. Gavrilova, S. Tjulandin, I. Tsimafeyeu // *Cancer Res.* – 2022. – Vol. 82. – № 12 Supplement. – P. 3481.
20. **Мочалова, А.С.** 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.
21. Герштейн, Е.С. 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.
22. 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.
23. **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.

24. Ковалёва, О.В. Рак яичников и лиганды В7-Н3 и В7-Н4 / 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.
25. Самойленко, И.В. 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. Силютин // **Современная онкология**. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 313–324. [Scopus]
26. Tsimafeyeu, I. 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. [Scopus]
27. Pal, S.K. 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. [Scopus]
28. Burotto, M. 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. Herraез-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. [Scopus]
29. Neal, J. CONTACT-01: Efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) + cabozantinib (cabo) vs docetaxel (doc) monotherapy in patients (pts) with metastatic NSCLC

(mNSCLC) previously treated with checkpoint inhibitors and chemotherapy / J. Neal, N. Pavlakis, S.W. Kim, Y. Goto, S.M. Lim, G. Mountzios, E. Fountzilas, **A. Mochalova**, D.C.C. Christoph, A. Bearz, X. Quantin, R. Palmero, V. Antic, E. Chun, T. Rao Edubilli, Y.C. Lin, M. Huseni, C. Scheffold, P. Vervaet, T. Newsom-Davis // Journal of Thoracic Oncology. – 2023. – Vol. 18. – № 4 Suppl. – P. S39–S40.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

ОГШ – опухоли головы и шеи

УМТВП – установка магнитотерапевтическая низкочастотная с регулировкой частоты, модуляции и индукции вращающегося магнитного поля

B7 – первый лиганд запрограммированной клеточной смерти-1

CTCAE – общие критерии токсичности

EORTC QLQ-C30 – EORTC Quality of Life of Cancer Patients, опросник качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, шкала госпитализации и тревожной депрессии

HLA – Human Leukocyte Antigens

NKG2 – молекула рецептора натуральных клеток-киллеров

NRS-2002 – Nutrition Risk Screening 2002

PD-1 – молекула запрограммированной смерти-1 на Т-клетках

PD-L1 – молекула лиганда, запрограммированной смерти-1 на Т-клетках

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

ULBPs – группа лигандов NKG2D рецептора, экспрессируемого на натуральных клетках-киллерах (НК-клетках)