

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

*На правах рукописи*

**СУЕТИНА**

**Маргарита Сергеевна**

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОГРАММЫ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ  
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ  
С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
Мочалова Анастасия Сергеевна  
доктор медицинских наук,  
Корчажкина Наталья Борисовна  
профессор, доктор медицинских наук

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Роль реабилитационных программ у пациентов со злокачественными опухолями .....	14
1.2 Роль иммунотерапии в лечении пациентов со злокачественными образованиями .....	18
1.3 Применение магнитотерапии в качестве реабилитационной программы .....	20
1.4 Нутритивный статус: его значение в онкологии и лечении рака .....	22
1.4.1 Кахексия, саркопения .....	25
1.4.2 Трофический статус в онкологии.....	26
1.5 Важность психологической поддержки онкологических больных....	28
1.6 Эпидемиология меланомы .....	30
1.7 Роль иммунотерапии в лечении распространённой меланомы .....	35
1.8 Актуальные исследования по метастатической меланоме.....	41
Глава 2 ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1 Сравнительная характеристика и дизайн исследования.....	61
2.1.1 Дизайн исследования.....	61
2.1.2 Популяция исследования .....	62
2.1.3 Критерии включения .....	63
2.1.4 Критерии невключения .....	64
2.1.5 Критерии исключения .....	66
2.1.6 Клиническая характеристика пациентов.....	67
2.2 Методы исследования .....	78
2.2.1 Лабораторные методы исследования.....	78
2.2.2 Оценка качества жизни .....	80

2.2.3	Оценка нутритивного статуса.....	82
2.2.4	Оценка противоопухолевого ответа по данным компьютерной/магнитно-резонансной томографии .....	84
2.2.5	Физикальное обследование.....	85
2.2.6	Оценка жизненно-важных показателей.....	86
2.2.7	Оценка статуса ECOG .....	86
2.2.8	Электрокардиография.....	87
2.2.9	Эхокардиография .....	87
2.2.10	Оценка предполагаемой продолжительности жизни.....	88
2.2.11	Статистические методы анализа данных .....	88
2.2.12	Нежелательные явления .....	91
2.2.13	Определение степени азотистого баланса у пациентов с диагнозом меланомы .....	91
2.2.14	Определение индивидуального нутритивного риска .....	92
2.2.15	Определение трофического статуса.....	93
2.3	Методы лечения.....	94
2.3.1	Противоопухолевая лекарственная терапия .....	94
2.3.2	Комплексная реабилитация .....	96

### Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

#### АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ КОМПЛЕКСНОЙ

#### РЕАБИЛИТАЦИИ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ..... 104

3.1	Оценка влияния комплексной реабилитационной программы на достижение противоопухолевого ответа.....	104
3.2	Динамика клинической симптоматики на фоне комплексной реабилитационной программы .....	109
3.3	Оценка нежелательных явлений на фоне иммунотерапии.....	121
3.4	Анализ влияния внедрения нутритивной поддержки на фоне иммунотерапии.....	125

3.4.1 Оценка влияния программы комплексной реабилитации на динамику лабораторных показателей.....	132
3.4.2 Результаты динамики степени азотистого баланса .....	136
3.4.3 Оценка изменения трофического статуса на фоне применения программы комплексной реабилитации .....	138
3.5 Анализ влияния комплексной реабилитационной программы на качество жизни пациентов с метастатической меланомой.....	140
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	152
ВЫВОДЫ .....	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	164
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	169

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Актуальность проблемы реабилитации в онкологии сложно переоценить. Противоопухолевое лечение, применяемое для лечения злокачественных образований, сопряжено с рядом побочных эффектов, оказывающих влияние не только на физическое, но и на психологическое функционирование пациентов. Применяемое хирургическое лечение, радиотерапия и химиотерапия приводят к снижению трудоспособности пациентов, изменяя социальный статус [7]. Важнейшую роль в оптимальном приближении больного к нормальным социальным и физиологическим условиям жизни играет медицинская реабилитация [179]. ВОЗ определяет реабилитацию как «комплекс мероприятий, направленных на восстановление функциональных возможностей человека и снижение уровня инвалидности у лиц с нарушениями здоровья» [26]. В рамках передовых достижений современной онкологии борьба за жизнь пациента сегодня осуществляется не только в рамках стандартов необходимой противоопухолевой терапии, но и распространяется на решение вопросов качества жизни каждого пациента [28]. Совершенствование терапевтических подходов в лечении онкологических больных устойчиво расширяет диапазон сопроводительной терапии, как по остро возникающим осложнениям, так и по осложнениям, отягощающим жизнь больного вне болезни.

В современной специализированной литературе отмечается необходимость рассмотрения реабилитации в онкологии как необходимой составляющей процесса лечения онкологических больных в целом [191]. Специалисты подчеркивают, что без разработки соответствующей реабилитационной стратегии программа лечения онкологических заболеваний будет малоэффективной [195]. Реабилитация при раке может улучшить функционирование и уменьшить негативное воздействие симптомов, связанных с лечением, у людей, живущих в активной стадии лечения и

в ремиссии [75]. Реабилитационные мероприятия рекомендуются и признаются важнейшим компонентом онкологической помощи во многих руководствах по борьбе с онкологическими заболеваниями [160]. Однако, состояние разработки выбранной темы исследования характеризуется недостаточным числом работ, посвященных реабилитационным мероприятиям с применением магнитотерапии, нутритивной поддержки, психотерапии. Настоящая работа является вкладом в заполнение данного пробела.

### **Цель исследования**

Разработать и научно обосновать применение комплексной реабилитационной программы, включающей общую магнитотерапию, нутритивную и психологическую поддержку у пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию.

### **Задачи исследования**

1. Выявить основные клинические симптомы и иммуноопосредованные нежелательные явления и провести анализ их динамики у больных с метастатической меланомой на фоне иммунотерапии.

2. Разработать комплексную реабилитационную программу, включающую общую магнитотерапию, нутритивную и психологическую поддержку для лечения пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию.

3. Изучить нутритивный статус у больных с метастатической меланомой до начала иммунотерапии и оценить влияние на него разработанной комплексной реабилитационной программы после иммунотерапии.

4. В сравнительном аспекте оценить качество жизни и общее состояние здоровья пациентов с меланомой под влиянием разработанной комплексной реабилитационной программы и при стандартной иммунотерапии.

5. Определить эффективность разработанной комплексной реабилитационной программы по показателям противоопухолевого ответа и частоты нежелательных явлений у больных с метастатической меланомой на фоне иммунотерапии.

### **Научная новизна исследования**

Впервые определены основные клинические симптомы и иммуноопосредованные нежелательные явления и проведен анализ степени их выраженности у больных с метастатической меланомой на фоне иммунотерапии.

Впервые разработана комплексная реабилитационная программа, включающая общую магнитотерапию, нутритивную и психологическую поддержку для лечения пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию и выполнена всесторонняя оценка ее влияния на уменьшение клинических симптомов, улучшение общего состояния здоровья, клинических и социальных аспектов и качества жизни в целом, основыванная на результатах лабораторных исследований и анкетирования.

Показано, что применение комплексной реабилитационной программы снижает частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений и значительно улучшает качество жизни, что подтверждается опросниками EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-3L.

Доказано, что включение в лечебный процесс разработанной комплексной реабилитационной программы способствует более быстрой социальной адаптации и возвращению к нормальной жизни пациентов с диагнозом меланома, получающих иммунотерапию за счет достоверного повышения уровня психологического и функционального состояния, ролевого функционирования и социальной активности.

Установлено, что разработанная комплексная реабилитационная программа оказывает положительное воздействие на нутритивный статус онкологических

пациентов с метастатической меланомой, способствуя повышению уровня азотистого баланса, трофического статуса и общей жизнеспособности.

Доказано, что иммунотерапия вызывает значительное улучшение противоопухолевого ответа у пациентов обеих групп, что подтверждено критериями RECIST 1.1.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Для практического здравоохранения разработана высокоэффективная комплексная реабилитационная программа, включающая общую магнитотерапию, нутритивную и психологическую поддержку, способствующая более быстрому восстановлению больных с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию, что делает этот подход важной составляющей современной терапии злокачественных опухолей.

Разработанная комплексная программа реабилитации обеспечивает значимое снижение частоты и выраженности клинических симптомов и иммуноопосредованных нежелательных явлений, улучшение общего состояния здоровья и качества жизни пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию.

Комплексная реабилитационная программа может стать стандартом в онкологической практике, так как демонстрирует высокую клиническую эффективность, подтвержденную клиническими исходами, что является основанием для ее включения в новые рекомендации по комплексной реабилитационной поддержке пациентов с метастатической меланомой, проходящих иммунотерапию.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени

акад. Б.В. Петровского» и на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и отделения медицинской реабилитации Клинической Больницы № 1 АО «ГК «МЕДСИ».

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом «АО «ГК Медси»» (протокол заседания № 4 от 15.01.2020 года, выписка № 3 от 15.01.2020 года). Информированное согласие было подписано всеми участниками исследования.

В данной работе подробно описано исследование по оценке влияния программы комплексной реабилитации на качество жизни пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию. Полученные результаты отвечают современным представлениям о данной проблеме и согласуются с данными других авторов.

Проведено лечение иммунотерапией 170 пациентов с метастатической меланомой от 35 до 96 лет (средний возраст  $63,8 \pm 12,7$  года). В соответствии с разработанным дизайном исследования, пациенты были разделены на две группы для прохождения иммунотерапии с или без программы комплексной реабилитации. В исследуемую группу вошли 88 пациентов с метастатической меланомой, дополнительно к иммунотерапии получали комплексную реабилитационную программу, включающую общую магнитотерапию, нутритивную и психологическую поддержку. В контрольную группу включено 82 пациента с метастатической меланомой, получающих только иммунотерапию.

В данной работе использовались следующие методы:

1. Клинические и лабораторные методы обследования.
2. Инструментальные методы исследования.
3. Методы оценки нутритивного статуса.
4. Методы лечения злокачественных новообразований иммунотерапией.
5. Методы нутритивной поддержки.
6. Методы психологической реабилитации.
7. Метод общей магнитотерапии.
8. Методы оценки эффективности и переносимости лечения.

9. Методы опросов пациентов.

10. Методы статистической обработки данных.

В исследовании использованы адекватные клинико-лабораторные, медико-психологические и статистические методы в соответствии со стандартами и порядком организации медицинской помощи взрослым.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комплексная реабилитационная программа с применением нутритивной поддержки, метода общей магнитотерапии и психологической помощи является эффективным методом реабилитации для пациентов с метастатической меланомой, проходящих иммунотерапию, что подтверждается значительным уменьшением клинической симптоматики, степени выраженности гастроинтестинальной токсичности и других иммуноопосредованных нежелательных явлений.

2. Применение нутритивной поддержки в рамках комплексной реабилитации существенно улучшает нутритивный статус, что подтверждается повышением уровня азотистого баланса и трофического статуса, а также улучшением метаболических процессов и общего состояния пациентов с метастатической меланомой.

3. Магнитотерапия, примененная в рамках комплексной реабилитации, показала свою эффективность в улучшении состояния пациентов с метастатической меланомой в виде снижения выраженности симптомов и улучшения общего состояния здоровья и качества жизни.

4. Результаты противоопухолевой терапии сопоставимы в обеих группах. Однако отмечается тенденция к улучшению частоты объективного ответа на лечение у пациентов с метастатической меланомой на фоне применения разработанной программы комплексной реабилитации.

5. Психологическая поддержка в составе комплексной реабилитационной программы способствует улучшению качества жизни, снижению уровня

тревожности и депрессии. Это демонстрирует необходимость включения методов психокоррекции в комплексную реабилитацию для онкологических пациентов.

### **Степень достоверности, апробация и внедрение результатов**

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждена достаточным количеством пациентов, принявших участие в исследовании – 170 пациентов в возрасте от 35 до 96 лет (средний возраст  $63,8 \pm 12,7$  года), из которых 88 пациентов с метастатической меланомой получали иммунотерапию в сочетании с комплексной реабилитационной программой, и 82 пациента с метастатической меланомой, получавших иммунотерапию без реабилитации. Оценка результатов проводилась с использованием современных методов диагностики, лабораторных анализов.

Полученные результаты были доложены на: XXII Международном Конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (г. Москва, 2024 г.); Региональной научно-практической конференции «Современные подходы диагностики, лечения осложнений и реабилитации онкологических пациентов» (г. Новосибирск, 12.07.2024); конференции «Онкологические заболевания и оказание амбулаторной помощи после специализированного лечения» 29 июня 2024 г.; Научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в онкологии – путь к успешной терапии» (г. Тирасполь 25.04.2024).

Материалы диссертации внедрены в практическое здравоохранение (КБ № 1 АО «ГК «МЕДСИ» в Отрадном), а также используются в учебном процессе Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского и Медицинской Академии «Медси» АО ГК «Медси» для циклов переподготовки врачей, ординаторов, аспирантов, студентов высших учебных заведений.

Апробация диссертационного исследования состоялась в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол № 10/24 от 01.10.2024).

### **Личный вклад соискателя**

Автором настоящей работы была самостоятельно разработана структура исследования и его дизайн, а также осуществлен подбор методов комплексной реабилитации для пациентов с метастатической меланомой. Автор самостоятельно назначала иммунотерапию для всех пациентов, руководствуясь современными стандартами лечения. Автор лично проводила клинический осмотр пациентов, оценивала их состояние в процессе лечения и наблюдения, а также курировала весь процесс реабилитации, включая нутритивную поддержку, магнитотерапию и психологическую помощь. Анализ лабораторных и инструментальных данных, а также интерпретация полученных результатов проводились непосредственно автором. Лабораторные показатели и их изменения на протяжении всего периода наблюдения оценивались лично автором. Помимо этого, автором была выполнена статистическая обработка всех данных с применением современных методов медицинской статистики для оценки эффективности реабилитационных мероприятий и их влияния на клинические результаты и качество жизни пациентов.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 4 печатных работы, в том числе из них 2 статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 – в журналах системы Scopus.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют пункту п.10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) и п.п. 2 и 4 паспорта специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки) в части разработки новой

Комплексной реабилитационной программы, включающей метод общей магнитотерапии, нутритивную поддержку, психотерапию для повышения эффективности лечения пациентов с метастатической меланомой, получавших иммунотерапию.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста, в том числе 36 таблиц и 30 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 208 источников, из них 55 отечественных и 153 международных.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Роль реабилитационных программ у пациентов со злокачественными опухолями

Реабилитация является неотъемлемым компонентом непрерывного ухода за онкологическими пациентами и ее ролью в рамках комплексного лечения. Модели организации реабилитационной помощи онкологическим больным все чаще признаются критически важными для решения множества возникающих проблем и неудовлетворенных потребностей [113]. Проведение реабилитационных мероприятий способствует поддержанию функций организма в процессе завершения остро развившегося или обострения хронического патологического процесса; предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем; предупреждение или снижение степени возможной инвалидизации организма; улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и поддержание его интеграции в общество [6].

Применение реабилитации направлено на максимальное повышение функциональной независимости пациентов, обеспечение их психологического благополучия и качества жизни. Однако различные барьеры и проблемы со стороны пациентов продолжают влиять на доступ пациентов к онкологическим реабилитационным мероприятиям. Среди таких барьеров следует назвать недостаточную осведомленность о ценности и преимуществах реабилитационных программ, а также трудности географического доступа к реабилитационным мероприятиям [182].

Большинство людей, живущих с онкологическими заболеваниями, испытывают нарушение физических и когнитивных функций из-за лечения и побочных нежелательных эффектов [76, 108, 127]. Реабилитационные мероприятия

уменьшают негативное воздействие симптомов, связанных с терапией, и улучшают физическое функционирование пациентов [60, 61, 75, 91].

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала программу «Реабилитация 2030», которая направлена на обеспечение глобального доступа к высококачественной реабилитации как важной услуге здравоохранения для людей с неинфекционными заболеваниями [106, 169]. Целью инициативы явилось создание программы реабилитационных мероприятий, которые были призваны укрепить системы здравоохранения для предоставления реабилитационных услуг за счет повышения осведомленности и доступности ресурсов для реабилитации с целью улучшения здоровья населения [122]. Учитывая острые, стойкие и поздние последствия онкологических заболеваний и связанных с ними методов лечения, ВОЗ определила онкологию приоритетной областью для этой инициативы [86].

Реабилитационные вмешательства физической и когнитивной направленности выполняются одновременно в рамках междисциплинарной реабилитационной помощи, поэтому такой подход может иметь синергетический эффект. Клинические осложнения могут быть вызваны в связи с противопоказаниями к проведению физических нагрузок. Стоит применять регулярные физические нагрузки и другие методы реабилитации с учетом противопоказаний [39].

Специалисты в области реабилитации онкологических больных отмечают, что наиболее оптимальным является комплексный подход к организации реабилитационных мероприятий [159]. Было наглядно продемонстрировано, что реабилитация онкологических заболеваний эффективна в снижении долгосрочных последствий рака и его лечения. Например, меры физической активности помогли снизить усталость и тревогу, связанные с заболеванием, и повысить функциональное качество жизни, а также аэробную форму и мышечную силу [63]. Психологические вмешательства оказали положительное влияние на снижение утомляемости [82] и тревоги [187], кроме того, по возвращению на работу, пациенты смогли реинтегрироваться в повседневную жизнь и вернуться на

свое рабочее место [119]. Однако, как указывают специалисты, значительный процент реабилитационных мероприятий по-прежнему носит монодисциплинарный характер несмотря на то, что все больше данных подчеркивает значимость мультидисциплинарных вмешательств, которые обеспечивают пациентам более целостное и комплексное лечение побочных эффектов рака, чем монодисциплинарная терапия [177].

Кроме того, отдельные авторы считают, что значительный эффект может принести групповая реабилитация онкологических больных, в том числе, осуществляемая с помощью технологий телемедицины [190]. Телездравоохранение использует такие технологии, как видеоконференции, телефон и мобильные приложения для диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Реабилитация, осуществляемая с помощью телемедицины может использоваться для реализации ключевых элементов реабилитации, включая демонстрацию упражнений, обучение, наблюдение и предоставление информации. Вмешательства телереабилитации безопасны, имеют хорошую приверженность и обеспечивают положительный опыт пациентов, столкнувшихся с онкопатологией [189].

Среди опубликованных работ также фигурирует концепция «пререабилитации», которая определяется как непрерывный процесс оказания помощи пациенту начиная с момента первичного установления диагноза злокачественного новообразования до начала специализированного лечения.

Реабилитация включает в себя различные этапы. Пререабилитация – это оказание помощи между моментом постановки онкологического заболевания и началом специализированного лечения. Данный этап позволяет оценить физиологические показатели, определить функциональные возможности, произвести диагностику имеющихся нарушений. На основании полученных данных разрабатываются реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение состояния здоровья пациента и профилактику развития тяжелых осложнений [176].

Реабилитация делится на два основных этапа: реабилитацию на этапе специального лечения и реабилитацию на этапе восстановления. Реабилитационная программа в фазе специального лечения направлена на профилактику и лечение осложнений, возникающих на различных этапах противоопухолевой терапии. С целью коррекции побочных действий применяется внутривенная медикаментозная терапия, специализированная диетотерапия, физиотерапия. На этапе восстановления, методы реабилитации направлены на улучшение показателей функционирования организма и улучшение качества жизни пациентов. Применяются различные варианты лечебной физкультуры [207].

Психотерапия, как метод реабилитации у онкологических больных, также является важной составляющей реабилитационного процесса в целом [47]. Для достижения благоприятного исхода заболевания необходима реабилитация, направленная на преодоление психологических последствий болезни. Психологическую помощь и поддержку онкологическим больным и их родственникам оказывает онкопсихолог. У пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдается улучшение и гармонизация психического и психологического состояния пациентов после внедрения реабилитационной психологической программы [24].

Рассматривая психологические аспекты реабилитации онкологических больных, основной акцент делается на таких традиционных методах, как когнитивно-поведенческая терапия, кризисная интервенция и метод ДПДГ [11].

Указывая на необходимость и важность проведения реабилитационных мероприятий, направленных на лечение и восстановление здоровья онкологических больных, необходимо отметить, что в настоящее время медицинское сообщество не имеет единого комплексного руководства по реабилитации, отсутствует стандартизированный клинический подход к реабилитации онкологических заболеваний. Оптимальной моделью ухода считается многомерная и междисциплинарная реабилитация [101]. Одним из вариантов её реализации является проспективный метод наблюдения, при котором показатели функциональности и работоспособности регулярно отслеживаются с

течением времени. Это позволяет своевременно выявлять критические пороги симптомов или значимые клинические изменения, чтобы вовремя внедрять реабилитационные вмешательства, соответствующие рекомендациям [56].

Таким образом, реабилитация в онкологии на современном этапе представляет собой отдельное научно-практическое направление, в рамках которого специалисты разрабатывают подходы к организации восстановления здоровья больных, перенесших онкологические заболевания [18]. Исследователи подчеркивают, что сегодня предлагаются различные инновационные методы и подходы к организации данного процесса, основанные как на теоретическом анализе проблемы, так и на изучении практики работы специалистов и исследовании клинических случаев. Основной задачей специалистов в области реабилитационной работы выступает повышение эффективности мероприятий, направленных на повышение качества жизни больных и снижение риска возникновения у них возможных осложнений.

## **1.2 Роль иммунотерапии в лечении пациентов со злокачественными образованиями**

Иммунотерапия, применяемая для лечения злокачественных образований, претерпела в своем развитии множественные изменения в молекулярно-генетических и биологических подходах. В настоящее время, данная область остается не до конца изученной. Исследования в области противоопухолевой иммунотерапии продолжаются, требуется дальнейший поиск новых мишеней для лекарственного воздействия [9]. Однако, уже сейчас мы смело можем сделать вывод, что иммунотерапия является огромным прорывом в области лечения онкологических заболеваний. Внедрение различных иммуноонкологических лекарственных препаратов и их комбинаций в клиническую практику значительно улучшило результаты лечения пациентов.

В связи с новым спектром токсичности, отличающимся от привычных осложнений на фоне лечения цитостатическими препаратами, потребовалось глубокое изучение побочных эффектов иммунотерапии и разработки специальных методов их купирования. На данный момент актуальной проблемой остается подбор методов коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений. В связи с большим количеством наблюдаемых нарушений, пациентам необходимы специализированные реабилитационные программы, способные улучшить качество жизни пациентов во время лечения и по его завершении. В процессе лечения, пациенты со злокачественными образованиями, страдают различными видами психоэмоциональных и физических расстройств [175, 202]. Данные изменения могут возникать на этапе постановки диагноза, в процессе всего лечения, усугубляясь при развитии побочных эффектов. Это негативно влияет на социальные, профессиональные и личные коммуникационные связи пациентов, снижая в целом их качество жизни, что, в свою очередь, может ухудшать прогноз течения злокачественного новообразования.

В этой связи исследователи уделяют пристальное внимание разработке комплексных схем ведения онкологических больных с учетом возможного развития нежелательных явлений [164, 175, 202]. В настоящее время отмечается большой интерес к методам иммунотерапии, а именно, к применению ингибиторов контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1/анти-PD-L1 препараты). Данные препараты продемонстрировали эффективность при лечении широкого спектра онкологических заболеваний, включая метастатическую меланому [38]. Однако на фоне лечения отмечаются иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с развитием воспалительных реакций вследствие усиления активности Т-клеток в отношении опухолевых антигенов.

Учитывая механизм действия препаратов, иммуноопосредованные реакции могут затрагивать различные органы и ткани, включая такие проявления как кожная токсичность, гепатотоксичность, гастроинтестинальные проявления, эндокринопатии, пневмониты и многое другое. Влияние иммунотерапии оценено в различных многочисленных исследованиях [110, 135, 150]. Время развития иоНЯ

(иммуноопосредованное нежелательное явление) может возникать в процессе лечения и так же иметь отсроченный характер, возникая после завершения иммунотерапии [68]. Купирование иоНЯ обычно может включать приостановку терапии или полную отмену иммунотерапии, использование медикаментозной терапии глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами [166].

В связи с этим в клинической практике уделяется важное внимание вопросам реабилитации онкологических пациентов. По мере выполнения основных задач в мире онкологии и поиска новых путей лечения различных заболеваний, реабилитация онкологических больных также развивается по всему миру. Реабилитационные мероприятия носят комплексный характер, включая психологическую коррекцию, нутритивную поддержку, лечебную физическую культуру, магнитотерапию и другие методы [30]. В задачи исследователей входит изучение всесторонней поддержки. Важное значение в процессах лечения и выздоровления имеет коррекция соматических патологий и создание положительного настроения. Создание подобной мультимодальной поддержки является важнейшей задачей лечащих врачей. Таким образом, реабилитация онкологических пациентов рассматривается как важный компонент комплексного подхода к ведению данной категории больных, способствующий улучшению их физического и психоэмоционального состояния.

### **1.3 Применение магнитотерапии в качестве реабилитационной программы**

Магнитотерапия в последнее время достаточно часто стала использоваться в онкологии не только с лечебной, но и с профилактической целью [20]. Магнитотерапия – это процедура, при которой используются магнитные поля различной этиологии с использованием вихревого импульсного магнитного поля. По методу проведения магнитотерапия бывает локальной и общесистемной.

Магнитное поле способно проникать в глубинные структуры. Под его воздействием меняются свойства ферментов, нуклеиновых кислот, молекул воды, форменных элементов крови. При этом деструктивные изменения в тканях не происходят. Эффективность лечения вихревыми импульсными магнитными полями доказана многочисленными клиническими исследованиями, проводимыми как в России, так и за ее пределами [48].

Достижение положительных результатов лечения с применением магнитотерапии связано с ее противоопухолевым, противоболевым и радиомодифицирующим эффектами [30, 34]. Воздействие магнитного поля приводит к изменению физико-химических свойств и первичных механизмов гомеостаза, способствует активации неспецифических адаптационных реакций основных регуляторных систем, таких как иммунной, нервной, гуморальной [50].

Применение магнитного поля давно привлекает внимание ученых. Первые исследования на онкологических больных начались в 40-е гг. XX века [67].

Несмотря на широкое применение электромагнитных полей в разных отраслях практической медицины, в том числе и в сфере онкологии, сведения о механизмах действия этого фактора на течение патологических процессов и влияния на опухоль носят отрывочный и противоречивый характер [50].

Выбор магнитных полей для реабилитации пациентов, проходящих терапию ингибиторами контрольных точек, связан с рядом научных предпосылок, улучшающих терапевтические результаты. Эти поля могут модулировать иммунные реакции, улучшать микроциркуляцию и способствовать регенерации тканей, что крайне важно для пациентов со злокачественными опухолями [192].

Иммуномодулирующие эффекты: магнитные поля могут влиять на активность Т-лимфоцитов, усиливая выработку таких цитокинов, как IFN- $\gamma$  и TNF- $\beta$ , которые необходимы для иммунной активации опухолей [192]. Они также могут снижать уровень воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF-альфа, смягчая побочные эффекты ингибиторов контрольных точек, связанные с иммунитетом [115].

Микроциркуляция и оксигенация тканей: магнитные поля улучшают микроциркуляцию, которая необходима для восстановления тканей и оксигенации, потенциально уменьшая побочные эффекты лечения рака, связанные с гипоксией [208].

Противовоспалительные эффекты: доказано, что применение магнитных полей снижает воспалительные реакции, что крайне важно для пациентов, испытывающих аутоиммунные реакции, вызванные ингибиторами контрольных точек [165].

Поддержка регенеративных процессов: магнитотерапия способствует регенеративным процессам, восстановлению поврежденных тканей и снижению утомляемости, тем самым улучшая общее самочувствие пациента [115].

Несмотря на многообещающие преимущества магнитных полей, важно учитывать потенциальные побочные эффекты и необходимость дальнейших исследований для оптимизации протоколов лечения отдельных пациентов.

Актуальность данного исследования состоит в том, что вопрос внедрения реабилитационных мероприятий в рутинную практику по борьбе с онкологическими заболеваниями остро стоит на повестке дня и нуждается в проработке и совершенствовании на всех уровнях онкологической помощи населению.

#### **1.4 Нутритивный статус:**

##### **его значение в онкологии и лечении рака**

Согласно данным многочисленных исследований, распространенность недоедания среди онкологических пациентов значительно выше, чем среди больных, получающих лечение в других медицинских областях. По различным оценкам, от 20 до более 70% онкологических больных страдают от недостаточного

питания, при этом распространенность данной проблемы варьирует в зависимости от возраста пациента, типа онкологического заболевания и его стадии [96].

Пониженным питанием считается тот рацион, при котором пациенты не могут удовлетворить по крайней мере 60% своих энергетических потребностей в течение одной-двух недель [36].

Согласно рекомендациям Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN), нутритивная недостаточность возникает в результате сочетания пониженного пищевого рациона и метаболических нарушений, приводящих к развитию отрицательного энергетического баланса и сокращению скелетной мускулатуры [98]. Поэтому у пациентов с повышенным риском развития недостаточности питания снижается иммунный потенциал и увеличивается количество инфекций, что приводит к длительной госпитализации [64]. Высокий риск нутритивной недостаточности также оказывает негативное влияние на лечение и прогноз; он увеличивает частоту и тяжесть токсических эффектов, связанных с лечением [196, 199], и повышает риск смерти [158]. Кроме того, пониженное питание связано с дополнительными расходами на здравоохранение [87]. По имеющимся данным, пациенты с недостаточным питанием находятся в больнице на 3 дня дольше, чем пациенты, не получающие питания [197].

Учитывая негативное влияние нутритивной недостаточности на лечение, прогноз и экономическое бремя, во многих клинических и медицинских учреждениях были введены обязательные скрининг и оценка. Скрининг пищевых рисков позволяет выявить недоедание на ранней стадии. Для этого инструменты скрининга должны быть краткими, недорогими и эффективными. За последние несколько десятилетий было представлено и оценено несколько инструментов скрининга питания. Среди них оценка риска питания 2002 (NRS2002) и универсальный метод определения недостаточности питания (MUST) – два наиболее широко используемых в клинической практике инструмента [107, 154]. Хотя эти инструменты используются во многих медицинских учреждениях, нет единого мнения о том, какие методы скрининга более эффективны и подходят для онкологических популяций [97].

Онкологические больные отмечают целый ряд симптомов, которые могут быть связаны с недостаточным потреблением питательных веществ, потерей веса, снижением физической активности, усталостью, болью и депрессией. Эти симптомы также связаны со снижением качества жизни и выживаемости у пациентов с запущенным раком [30, 96].

Действительно, существует последовательная связь между симптомами, наличием маркеров воспаления и повышенным иммунным ответом [96]. Маркеры системного воспалительного ответа, а именно изменения белков острой фазы (повышение С-реактивного белка, гипоальбуминемия и их сочетание по прогностической шкале Глазго) и изменения количества лейкоцитов (повышение количества нейтрофилов, снижение количества лимфоцитов, повышение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов), могут помочь предсказать неблагоприятный прогноз рака [122].

Пролиферация провоспалительных цитокинов, вырабатываемых опухолью, также может привести к системному воспалению. Следовательно, эти воспалительные цитокины нарушают системный углеводный, липидный и белковый обмен. Существует множество доказательств, подтверждающих роль сигнализации через цитокины, продуцируемые опухолью, такие как интерлейкин 1 (IL-1), IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Цитокины могут влиять на нейроэндокринный контроль аппетита и вызывать анорексию [112]. Кроме того, цитокины, индуцированные опухолью, могут вызывать атрофию мышц, что приводит к утомляемости и снижению физической активности. Из-за усиленного липолиза и нарушенного липогенеза, регулируемое цитокинами уменьшение жировой ткани приводит к истощению жирового резерва, который в норме выполняет функцию запаса энергии [112]. Циркулирующие цитокины могут также ингибировать пути эффлюкса лекарственных средств, изменяя выработку белков острой фазы печенью, что приводит к риску токсичности противораковых препаратов [130].

### *1.4.1 Кахексия, саркопения*

Была проделана большая работа по разработке общепринятых определений недоедания, кахексии и саркопении. Эти определения призваны помочь врачам выявлять и лечить важные метаболические и пищевые проблемы, связанные как с хроническими, так и с острыми заболеваниями, включая старение и рак.

Недоедание, связанное с заболеванием, определяется как состояние, возникающее в результате активации системного воспаления в результате основного заболевания, такого как рак. Воспалительная реакция вызывает анорексию и разрушение тканей, что приводит к значительной потере веса, изменению состава тела и нарушению функций организма [96].

Кахексия – это многофакторный синдром истощения, характеризующийся произвольной потерей веса со стойкой потерей массы скелетных мышц с потерей или без потери жировой массы, которая необратима при традиционной диетотерапии и может привести к функциональным нарушениям [72].

Предкахексия проявляется ранними клиническими и метаболическими признаками, интенсивной произвольной потерей веса и мышц. Риск и усугубление кахексии зависят от таких факторов, как тип и стадия рака, степень системного воспаления и ответ на противоопухолевую терапию [72, 85].

Саркопения – это потеря мышечной массы тела, частая усталость, снижение мышечной силы и ограничение физических функций [72, 80]. По мере снижения функциональности онкологические больные часто не могут жить самостоятельно и отмечают снижение качества жизни.

Саркопеническое ожирение – это снижение мышечной массы тела у людей с ожирением [72]. У таких пациентов врачи часто не замечают снижения мышечной массы из-за наличия избытка жира и внеклеточной жидкости [172]. Действительно, наличие саркопенического ожирения является важным предиктором неблагоприятных исходов, которые могут быть усугублены хирургическим вмешательством [169].

### *1.4.2 Трофический статус в онкологии*

Трофический статус является ключевой характеристикой, отражающей общее состояние питания и метаболизма организма. Он оценивает способность организма поддерживать и восстанавливать ткани, обеспечивать адекватный уровень энергетических ресурсов, а также противостоять неблагоприятным внешним и внутренним факторам. Нарушения трофического статуса, включая как дефицит, так и избыточное поступление питательных веществ, могут приводить к серьезным осложнениям, особенно в условиях хронических заболеваний, таких как онкологические процессы [73].

Онкологические заболевания часто сопровождаются нарушениями трофического статуса, что связано с повышенными энергетическими затратами организма, обусловленными развитием опухолевого процесса, и сопутствующими нарушениями обмена веществ. Кахексия, характеризующаяся значительной потерей массы тела, мышечной массы и ухудшением общего состояния, встречается у 50-80% пациентов с запущенными стадиями рака и является причиной смерти примерно 20% онкологических больных [66]. В контексте онкологических заболеваний трофический статус является важным прогностическим фактором, оказывающим влияние на переносимость лечения, качество жизни и общую выживаемость пациентов [85].

Несмотря на существенные успехи иммунотерапии, в т.ч. числе среди пациентов с меланомой, ее применение сопряжено с развитием ряда побочных эффектов, которые могут оказывать негативное влияние на трофический статус онкологических больных. Эти эффекты включают анорексию, потерю массы тела, нарушения кишечной микробиоты и системные воспалительные реакции, что, в свою очередь, может ухудшить нутритивное обеспечение организма и снизить его способность к регенерации [155]. Учитывая эти риски, оценка и коррекция трофического статуса у пациентов, получающих иммунотерапию, становится необходимым компонентом комплексного лечения [114].

Меланома – это агрессивная форма рака кожи, требующая интенсивного и многокомпонентного лечения, включающего хирургическое вмешательство, химиотерапию и иммунотерапию. Пациенты с меланомой особенно подвержены нарушениям трофического статуса, что связано с тяжелыми побочными эффектами лечения и общим ухудшением состояния организма. Исследования показывают, что пациенты с меланомой, имеющие нарушения трофического статуса, демонстрируют худшие результаты лечения, более высокие риски развития осложнений и снижение показателей выживаемости [70]. Оптимизация трофического статуса в ходе лечения меланомы может существенно улучшить его результаты, повышая качество жизни и общую выживаемость пациентов [90].

Комплексная реабилитация, включающая нутритивную поддержку, является неотъемлемой частью восстановления трофического статуса у онкологических пациентов. Нутритивная поддержка, направленная на обеспечение адекватного поступления белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов, способствует восстановлению нарушенного обмена веществ и улучшению функционального состояния органов и систем. Важность такой поддержки особенно велика у пациентов, получающих агрессивные методы лечения, включая иммунотерапию [98]. Коррекция трофического статуса в рамках реабилитационных программ может существенно снизить риск развития осложнений, связанных с лечением, и повысить эффективность терапии [71].

Таким образом, трофический статус является ключевым показателем, определяющим не только качество жизни онкологических пациентов, но и прогноз их выживаемости. Оценка и коррекция трофического статуса, особенно в условиях агрессивных методов лечения, таких как иммунотерапия, является важным компонентом комплексного подхода к лечению меланомы и других онкологических заболеваний.

## 1.5 Важность психологической поддержки онкологических больных

Достижения медицины, улучшение общих условий жизни и увеличение продолжительности жизни привели к увеличению общей распространенности рака. Что еще более важно, все больше пациентов выживают или живут дольше с онкологическими диагнозами. Поскольку борьба за выживание продолжается, улучшение качества жизни пациентов имеет первостепенное значение. Психосоциальные проблемы могут изменить течение болезни, но в большинстве случаев оказывают значительное влияние на физическое и психическое состояние пациента [105]. Рак и его лечение вызывают целый ряд физических и психосоциальных проблем. Физиологические проявления нежелательных явлений могут затрагивать все основные функции организма и влиять на работу пищеварительной и кровеносной системы, а также ЦНС. Психологически, онкологические больные подвергаются широкому спектру нежелательных явлений, таких как депрессия, тревожность, усталость, вплоть до потери автономности и дееспособности, а также социально-ролевых функций, что значительно влияет на общее качество жизни больных [167].

В связи с растущим осознанием важности психологического и социального благополучия в процессе лечения и реабилитации, наблюдается значительный рост спроса на психосоциальные вмешательства, направленные на лечение и поддержку онкологических пациентов. Онкологические заболевания следует рассматривать как сложный многофакторный процесс, в котором психосоциальные факторы способствуют развитию и прогрессированию рака; и наоборот, болезнь вызывает многочисленные психосоциальные проблемы и изменения [68].

Хорошо известно, что поведение в отношении здоровья и социально-экономический статус оказывают важное влияние на развитие и прогноз рака, однако роль стресса и личностных факторов менее очевидна [181].

Считается, что гипоталамо-гипофизарная ось и основные стрессовые пути секреции гормонов надпочечников могут потенциально влиять на процессы,

связанные с опухолевым процессом, такие как повреждение и восстановление ДНК, апоптоз, миграция и инвазия, ангиогенез и иммунные процессы [198]. Существуют определенные доказательства того, что психологический стресс, в частности депрессия, негативно влияет на прогноз онкологического заболевания. Однако причинная роль этой взаимосвязи не установлена. Также неясно, оказывают ли связанные с депрессией процессы прямое влияние на развитие злокачественного процесса или этот эффект опосредуют случайные и взаимозависимые факторы, такие как поведение в отношении здоровья [173].

Существует много мнений о том, могут ли методы психотерапии улучшить выживаемость онкологических больных [92]. В различных исследованиях сообщалось о повышении выживаемости в группах психологической поддержки [93]. Подводя итог, можно сказать, что данные пока неоднозначны и недостаточны для того, чтобы доказать, что психотерапия оказывает значительное влияние на прогрессирование онкологического процесса или выживаемость. Однако доказательства постепенно сходятся, и стресс может оказывать негативное влияние на течение опухолевого процесса, в то время как социальная поддержка может оказывать положительное воздействие [174].

Пациенты, которые ощущают больше смысла в своей жизни, имеют большее психологическое благополучие, успешную адаптацию, лучшее качество жизни и меньший психологический дистресс после постановки диагноза рака, по сравнению с теми, кто испытывает меньше смысла в своей жизни [133]. Например, психотерапия, ориентированная на смысл, показала положительный эффект на выживших после рака. Пациенты с распространённым заболеванием отмечали улучшение общих уровней тревожности и депрессии наравне с смысловыми аспектами [94].

Также продемонстрировано положительное влияние на иммунологические функции, что способствует повышению сопротивляемости организма к инфекциям и улучшению общего ответа на противоопухолевую терапию. Это подтверждает важность интеграции подобных методов в комплексное лечение онкологических пациентов [137]. Выявлено значительное положительное влияние на качество

жизни, связанное со здоровьем, усталость, стресс, тревогу, сон и депрессию [30, 138].

Пациенты со злокачественными образованиями имеют худшее качество жизни и часто чувствуют потребность в поддержке, выходящей за рамки медицинского лечения [100]. Это требует разработки индивидуального подхода к каждому пациенту, столкнувшемуся с данным диагнозом. Психо-онкологические методики оказывают воздействие не только на физические и психологические симптомы, но и значительно улучшают качество жизни. Эти методы помогают пациентам справляться с эмоциональными и социальными трудностями, возникающими в процессе лечения, что делает их важным компонентом комплексной терапии [44].

Область реабилитации онкологических пациентов является достаточно специфичной и включает в себя многие подразделы, в зависимости от локализации заболевания, типа опухоли и типа получаемого лечения (таких как химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия). В связи с этим, методов стандартного психиатрического лечения может быть недостаточно, поэтому психотерапия должна быть адаптирована не только к жизненно угрожающим ситуациям, но и к экзистенциальным вопросам и духовным потребностям пациентов. Будущие программы лечения обнадеживают, но требуют дальнейшей оценки и дифференциации [123].

## **1.6 Эпидемиология меланомы**

Меланома представляет собой злокачественную опухоль, развивающуюся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин. Чаще всего заболевание поражает кожные покровы, реже диагностируется меланома слизистых.

Меланома является одной из самых агрессивных форм злокачественных образований и характеризуется высокой склонностью к рецидивированию и метастазированию как лимфогенным, так и гематогенным путем. Обычно метастазы меланомы появляются в течение первого года от начала заболевания, при этом первоначально поражаются лимфатические узлы, а затем могут развиваться отдаленные метастазы в легкие, печень, кости, головной мозг [35].

Несмотря на то, что злокачественные меланомы могут развиваться в любых органах и тканях, наиболее часто (до 90% случаев) они локализируются в коже. Значительно реже меланома поражает глаза (около 7%), наружные половые органы (около 3%), а также нижнеампулярный отдел прямой кишки (менее 1% случаев) [2, 3].

Известные факторы риска злокачественной меланомы:

1. Воздействие ультрафиолетовых лучей.
2. Неоднократные солнечные ожоги.
3. Светлые кожные покровы.
4. До 45 лет заболеваемость выше у женщин, после 70 лет – у мужчин.
5. Травматизация кожных покров, включая химические или биологические ожоги.

Исследования на животных моделях продемонстрировали влияние ультрафиолетового облучения на индукцию и прогрессирование меланомы. Механизмы канцерогенеза меланомы были изучены как в лабораторных условиях (*in vitro*), так и на живых организмах (*in vivo*). Установлено, что ультрафиолетовые лучи могут инициировать развитие меланомы через различные молекулярные механизмы. В частности, мутации, характерные для ультрафиолетового облучения, особенно вызванные УФ-излучением типа В, часто обнаруживаются в генах, участвующих в развитии меланомы. Нарушение клеточной адгезии, вызванное ультрафиолетом, позволяет клеткам меланомы отделяться от кератиноцитов, что ведет к усилению инвазивных свойств опухоли [134].

Эпидемиологические исследования показывают, что наибольший риск развития меланомы связан с прерывистым, но интенсивным воздействием

солнечного света, особенно у людей, которые нечасто подвергаются ультрафиолетовому облучению, но получают значительные дозы в кратковременные периоды. Особенно это касается людей, которые в детстве часто подвергались солнечным ожогам, когда кожа была наиболее уязвима к повреждениям. Ультрафиолетовое облучение способно подавлять активность опухолевого супрессорного белка, что способствует нарушению механизмов контроля клеточного деления и может приводить к прогрессированию опухолевого процесса. Более того, оно снижает экспрессию E- и P-кадгерина как на нормальных, так и на злокачественных меланоцитах, усиливая сигнальную активность В-катенина, что способствует развитию злокачественного фенотипа у меланоцитов [134].

Риск-факторы развития, прогрессирования и более агрессивного течения заболевания также включают пигментная ксеродерма, врожденный или приобретенный иммунодефицит (например, после трансплантации органов или при других состояниях, требующих иммуносупрессии), использование PUVA-терапии для лечения псориаза и других хронических дерматозов, семейная история меланомы кожи, синдром диспластических невусов, а также наличие гигантского или крупного врожденного невуса, покрывающего более 5% поверхности тела [83]. Факторы риска меланомы других локализаций (например, меланомы слизистых оболочек, меланомы акральных локализаций, увеальной меланомы) требуют дальнейшего изучения [134].

Заболеваемость меланомой разная в зависимости от этнических групп и варьирует в зависимости от географического положения [109]. Данные изменения связаны с различием в способности атмосферного поглощения ультрафиолета. В 1956 г. выделен значительный рост смертности от меланомы, связанный с близостью к экватору – феномен, который называется «градиентом широты» [111].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения за 2020 год, меланома кожи была диагностирована почти у 325 тысяч человек в мире, что поставило данное онкологическое заболевание на 18-е место по количеству новых

случаев среди всех онкопатологий [193]. При этом около 80% новых случаев меланомы кожи пришлось на страны Европы и Северной Америки, в то время как на Африканский континент пришлось менее 7 тысяч случаев, что составляет лишь 2,1% от общемирового показателя. Согласно представленным расчетам, меланома кожи несколько чаще встречалась у мужчин, нежели у женщин (53,4% против 46,6% соответственно), при этом средняя заболеваемость в 2020 году составила 3,8 случая на 100 тысяч населения среди мужчин и 3,0 случая на 100 тысяч – среди женщин [193]. Лидерами по заболеваемости меланомой кожи являются Австралия и Новая Зеландия, где в 2020 году показатели составили 36,6 и 31,6 случая на 100 тысяч населения соответственно. Среди мужчин данные значения были еще выше – 42,9 и 34,8 случая на 100 тысяч мужского населения. В Европе наиболее высокие уровни заболеваемости меланомой отмечены в скандинавских странах – Дании, Нидерландах и Норвегии. Кроме того, меланома кожи заняла 23-е место среди причин смертности от онкологических заболеваний в 2020 году, унеся жизни чуть более 57 тысяч человек в мире. Почти половина этих летальных исходов пришлась на европейские страны. Средний показатель смертности от меланомы в мире составил 0,56 случая на 100 тысяч населения, при этом максимальное значение наблюдалось в Новой Зеландии – 4,7 на 100 тысяч [194].

В Российской Федерации меланома кожи встречается относительно реже в сравнении со среднемировыми показателями. Так, в 2021 году в нашей стране было зарегистрировано 11 283 новых случая данного заболевания, что составляет 2,1% от всех впервые выявленных злокачественных новообразований и соответствует 16-му месту среди всех онкопатологий [16]. Показатель заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации, по данным ВОЗ, составил 5,0 случаев на 100 тысяч населения, что на 47% превышает среднемировой уровень (3,4 на 100 тысяч). В отличие от общемировых тенденций, в России меланома кожи почти в 1,5 раза чаще диагностировалась у женщин, нежели у мужчин. Вместе с тем, согласно статистике Минздрава РФ, за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости меланомой кожи в нашей стране почти на треть [15]. Данная динамика может быть связана с повышением популярности искусственного загара, посещения солярия,

отдыха в жарких странах без должной фотозащиты. В четырех из пяти случаев меланомы кожи выявлялась на I-II стадии, когда применение современных методов лечения ассоциируется с лучшими показателями выживаемости. В то же время, на IV стадии заболевание было диагностировано у 8,5% пациентов, что, несмотря на кажущееся невысокое значение, отражает необходимость дальнейшего совершенствования ранней диагностики меланомы.

Согласно статистическим данным, смертность от меланомы кожи в Российской Федерации в первый год после установления диагноза составила 8,3%, а в 2021 году от данной причины умерло 3 217 человек. Этот показатель более чем в 3 раза превышает аналогичный в Австралии, что подчеркивает важность повышения информированности населения о меланоме и своевременности обращения за медицинской помощью. В целом, меланомы кожи заняла 19-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний в России, что также выше общемирового уровня [15].

В последние годы как на международной арене, так и в Российской Федерации был достигнут значительный прогресс в лечении метастатической и местнораспространённой меланомы. Ключевыми направлениями развития стали усовершенствование методов лучевой терапии и системного лекарственного лечения, а также внедрение более точных подходов к ранней диагностике. Эти достижения привели к заметному улучшению прогноза для пациентов с данным диагнозом.

Кроме того, в клиническую практику активно вводятся новые высокоэффективные схемы иммунной и таргетной терапии. Эти инновационные подходы позволяют значительно повысить эффективность лечения и улучшить его результаты, что открывает новые возможности для борьбы с меланомой и улучшения качества жизни пациентов.

## 1.7 Роль иммунотерапии в лечении распространённой меланомы

За последние десятилетия произошла эволюция знаний о противоопухолевом иммунитете и иммунотерапии злокачественных опухолей. Развитие иммунотерапии прошло один из самых длительных путей в сравнении с другими видами лечения от момента зарождения (разработки противоопухолевых вакцин, открытия и изучении цитокинов) до использования в реальной клинической практике значимых открытий (антител и ингибиторов иммунных контрольных точек).

Внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек в рутинную онкологическую кардинальным образом изменило результаты лечения с различными ЗНО. В 2015 году Американское Общество Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) признало иммунотерапию ключевым достижением в области онкологии [41, 78].

Иммунотерапия – это одна из инновационных методик терапии онкологических заболеваний, которая подразумевает под собой не целенаправленное воздействие на опухоль, а искусственное воздействие на иммунитет с помощью лекарственных средств, которые стимулируют скрытые резервы для борьбы с опухолью. Принцип метода заключается в активации и стимуляции функций защиты организма и подавлении неспецифичных функций. То есть, иммунотерапия позволяет организму дать собственный специфический иммунный ответ на атаку в то время, как другие методы лекарственного лечения действуют непосредственно на блокирование роста самих опухолевых клеток.

Первое развитие иммунотерапии, по данным К.А. Гаптулбарова, М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова, А.М. Певзнер, Л.В. Спирина, Н.В. Литвяков, отмечено в конце XVII века, однако первые попытки лечения рака, путем воздействия на иммунную систему начались только в XVIII веке [54]. Исследуя подходы к проведению иммунотерапии, исследователи отмечают ее широкий профиль применения, включая различные опухолевые образования.

Специалисты выделяют активную и пассивную иммунотерапию [65], по способу воздействия исследователи выделяют клеточную, комбинированную иммунотерапию, иммунотерапию антителами и цитокинами [201].

Активная иммунотерапия делится на неспецифическую (использование различных модификаторов биологических реакций: цитокины, БЦЖ, тималин, эрбисол, полиоксидоний, протекфлазид и др.) и специфическую – вакциноterapia на основе: опухолевых клеток; опухолевых антигенов; пептидов, полученных из опухолевых антигенов; ДНК, нагруженных опухолевым антигенами, и др. Пассивная иммунотерапия оказывает влияние на противоопухолевые реакции и включает использование моноклональных антител, лимфоцитов и цитокинов [12].

Иммунотерапевтические подходы основаны на противоопухолевом иммунном каскаде, представляющий собой взаимосвязанные процессы, реакции иммунной системы антигены опухолевых клеток. Молекулярные сигналы, ингибирующие успешное распознавание адаптивного иммунитета опухолевых клеток становятся мишенями для различных видов иммунотерапии [51].

С появлением инновационных методов и разработок – некоторые изученные виды иммунотерапии уже устарели и редко используются в рутинной клинической практике. Например, онколитическая вирусная терапия. Данное лечение возникло в результате открытия того, что пораженные вирусом опухолевые клетки разрушаются под действием цитопатических вирусов. В этой терапии для заражения опухолевых клеток используются генетически модифицированные вирусы. Инфицированные вирусом опухолевые клетки разрушаются под действием цитопатических вирусов, которые стимулируют провоспалительную среду для усиления системного противоопухолевого иммунитета [200].

Противораковые вакцины предназначены для предупреждения иммунной системы о конкретном вирусе, чтобы она могла распознать и атаковать вирус, прежде чем он сможет вызвать инфекцию. Этот тип вакцины вводят здоровым людям [156]. Терапевтические противораковые вакцины вводятся онкологическим больным и предназначены для уничтожения раковых клеток путем усиления собственных иммунных реакций пациента [117].

Цитокилотерапия подразумевает использование цитокинов – молекулярных мессенджеров, которые позволяют клеткам иммунной системы взаимодействовать друг с другом, создавая скоординированный, надежный, но самоограничивающийся ответ на целевой антиген. Цитокины вырабатываются клетками как врождённого, так и адаптивного иммунитета в ответ на воздействие микроорганизмов и опухолевых антигенов. Эти белки могут быть секретируемыми или мембраносвязанными и играют ключевую роль в межклеточной сигнализации, выступая в качестве медиаторов. Цитокины регулируют множество иммунных процессов, поддерживая гомеостаз иммунной системы и координируя её реакцию на внешние угрозы [186].

Таким образом, иммунотерапия злокачественных опухолей – быстро развивающаяся область. Понимание поведения раковых клеток, выявление целевых антигенов и детализация путей иммунной системы позволили ученым изучить новые подходы в иммунотерапии. Несмотря на впечатляющие достижения в области иммунотерапии, существует мало проблем, включая ограниченный уровень ответа, невозможность предсказать клиническую эффективность и потенциальные побочные эффекты, такие как аутоиммунные реакции. Для усиления ответа активно исследуются рациональные комбинации иммунотерапевтических агентов и новых технологий иммунотерапии [81].

В современной терапии широко используются ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, которые напрямую влияют как на иммунную систему, так и на микроокружение опухоли. Эти препараты способны преодолевать механизмы, блокирующие активность иммунной системы в отношении опухоли. Основу данных препаратов составляют моноклональные антитела, которые специально нацелены на ключевые молекулярные цели. Терапия моноклональными антителами – это форма иммунотерапии, которая использует моноклональные антитела (МАВ) для моноспецифического связывания с определенными клетками или белками. МАВ нацелены на специфический антиген, присутствующий на раковых клетках [149].

В свою очередь, адаптивная клеточная терапия направлена на компенсацию дефицита активных иммунных клеток, способных эффективно распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Таким образом, данный подход нацелен на восполнение недостаточности противоопухолевого иммунного ответа организма. [74]. В отличие от традиционной системной терапии цитостатиками, иммунотерапия также кроме моноклональных антител, клеточных продуктов, использует некоторые цитокины, хемокины для изменения микроокружения опухоли, что может привести к сильным эффектам и предотвратить рецидив заболевания [171].

Наиболее увлекательным и новым подходом в иммунотерапии злокачественных новообразований, стало воздействие на механизмы регулирования активности клеточного компонента иммунитета. Это открыло широкие возможности применения данной группы препаратов. Опухолевые клетки могут использовать разные механизмы, чтобы уклониться от иммунного ответа. Один из этих механизмов – иммунные контрольные точки.

Иммунные контрольные точки (PD-1/PD-L1 и CTLA-4) предназначаются для отключения иммунного ответа и предупреждения повреждения здоровых клеток.

Иммунные контрольные точки являются нормальными компонентами иммунной системы. Активация Т-клеток функционально определяется презентацией антигена наряду со многими костимулирующими и коингибирующими сигналами. В присутствии этих коингибирующих сигналов стимулирующий сигнал не будет действовать, что приведет к индукции анергии или апоптоза Т-клеток, что ослабит иммунный ответ из-за неспособности вызвать цитотоксичность. Коингибирующие молекулы называются контрольными точками. Они предотвращают чрезмерный иммунный ответ и поддерживают иммунную толерантность в нормальных физиологических условиях. Эти ингибирующие контрольные точки сверхэкспрессируются в опухолевых клетках, способствуя иммуносупрессии, способствующей развитию опухоли. Указанные точки блокируются ингибиторами контрольных точек [118].

На сегодняшний день зарегистрировано множество препаратов, блокирующих CTLA-4 и PD-1/PD-L1. Современный спектр их применения распространяется практически на все локализации и стадии онкологических заболеваний. К наиболее изученным контрольным точкам регуляции иммунного ответа относятся белок CTLA-4, представляющий собой мембранный рецептор, экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов. Активация данного рецептора приводит к подавлению активности Т-клеток, на которых он расположен [53, 54, 158].

Активация рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускает процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов [162], что снижает способность Т-клеток распознавать и уничтожать злокачественные клетки. Гиперэкспрессия PD-L1 в опухолевых клетках играет ключевую роль в уклонении опухоли от иммунного надзора, подавляя противоопухолевую активность иммунной системы [166].

Связывание PD-L1, расположенного на опухолевых клетках, с PD-1 на Т-клетках позволяет опухолевым клеткам использовать сигнальный путь PD-1/PD-L1, что ведет к подавлению иммунного ответа организма и позволяет опухоли избегать уничтожения иммунными клетками. Таким образом, этот физиологический механизм активно используется опухолью для ослабления противоопухолевой активности иммунитета.

A.C. Tan, S.J. Bagley, P.Y. Wen, M. Lim, M. Platten, H. Colman et al. изучали вопрос терапии контрольных точек иммунитета с помощью антител PD-1, которая, как они отмечали, продемонстрировала впечатляющую клиническую ценность и надежный терапевтический потенциал в клинической практике. По мысли авторов, данный подход позволит значительно улучшить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Однако авторы указывают, что хотя иммунотерапия рака показала замечательную эффективность, она также может вызывать иммуноопосредованные нежелательные явления, такие как иммуноопосредованный гепатит, пневмонит, колит и др. [188].

Иммунотерапия рака изменила ландшафт лечения множественных солидных и гематологических злокачественных опухолей. Клинические испытания продолжают расширять показания к этим методам лечения и исследовать новые методы использования иммунной системы для лечения онкологических заболеваний. Растущее клиническое применение иммунотерапии подчеркивает важность признания и управления ее уникальным профилем токсичности [121].

Быстрое развитие современной иммунотерапии привело к снижению числа устойчивых злокачественных опухолей и привело к повышению эмоциональной выносливости пациентов. Однако значительным препятствием для этих текущих методов лечения является аномалия в клиническом ответе, в частности, среди целевого точечного ингибирования, Т-клеточной терапии химерных антигенных рецепторов (CAR), онколитических инфекций и рекомбинантных цитокинов, возникающих из-за того, что болезнетворные клетки используют различные структуры, чтобы предотвратить иммунонадзор [57]. Другие проблемы включают отсутствие возможности предсказать эффективность терапии и реакцию пациента, потребность в дополнительных биомаркерах, улучшение иммунитета в отличие от иммунотерапии злокачественных опухолей [116].

Важной частью развития онкоиммунологии является медицина, построенная на сочетании новейших методов и подходов, включая молекулярно-генетическую диагностику, применений современных методов лечения и мер профилактики побочных эффектов.

## 1.8 Актуальные исследования по метастатической меланоме

Метастатическая меланома уже давно является одним из наиболее вирулентных и смертоносных заболеваний. Современные специалисты делают акцент на понимании основных генетических и механистических причин заболевания, что позволяет разработать более эффективные методы лечения данного заболевания. В течение последнего десятилетия наблюдается динамичное развитие исследований, посвященных изучению метастатической меланомы. Это позволяет расширять спектр доступных врачам-онкологам средств и методов для лечения пациентов, страдающих данным онкологическим заболеванием [43].

Современные методы лечения меланомы включают хирургическую резекцию, химиотерапию и радиотерапию. Однако, за исключением резекции при меланоме на ранней стадии, прогноз пациентов, получающих эти методы лечения, в целом неблагоприятный. За последнее десятилетие в лечении меланомы были достигнуты значительные успехи. Иммунотерапия, такая как ипилимумаб, и таргетная терапия, такая как вемурафениб, стали многообещающими вариантами для пациентов, что подтверждается как научными, так и клиническими испытаниями. Кроме того, появились комбинированные методы лечения в виде полихимиотерапии, полииммунотерапии и биохимиотерапии, некоторые из которых показали многообещающие результаты с точки зрения относительной эффективности и безопасности благодаря наличию нескольких мишеней [180].

Изученные исследования можно условно разделить на две группы. К первой группе следует отнести работы, посвященные механизму возникновения и диагностике метастатической меланомы. Во вторую группу включены исследования, посвященные подходам в области терапии метастатической меланомы.

Труды специалистов, посвященные механизму возникновения и диагностике меланомы, включают исследования клинических случаев рассматриваемого заболевания. Так, Ш. Рэйнгольдс, исследуя терапевтические подходы в области

метастатической меланомы, считает, что андрогенный рецептор может объяснить половые различия в реакции на лечение [42]. Автор заключает, что метастатическая меланома у мужчин более устойчива к различным видам терапии, нежели у женщин. Причиной этому автор считает рецептор андрогена. Уровни этого белка в опухолевых клетках растут во время лечения ингибиторами BRAF и MEK. Рецептор андрогена уровень которых у мужчин гораздо выше, чем у женщин. Он напрямую способствует развитию и росту рака предстательной железы и является основной целью лечения этого заболевания. Исследовательская группа пришла к выводу, что передача сигналов через рецептор андрогена также, вероятно, играет роль в резистентности к лечению меланомы.

Еще одна группа исследователей изучала современное состояние диагностики метастатической меланомы [84]. Авторы указывают, что понимание механизмов, которые приводят к меланомогенезу и позволяют клеткам меланомы уклоняться от иммунной системы, даст нам новые стратегии диагностики и лечения заболевания. Кроме того, разрабатываются новые технологии, которые могут обеспечить более объективные методы диагностики и прогнозирования меланомы, что улучшит результаты лечения пациентов.

За последние 20 лет возросло использование ИГХ в качестве вспомогательного теста при диагностике меланомы. Разработка надежных чувствительных и специфичных биомаркеров рака в области тканевой иммуногистохимии остается в центре внимания исследований. Хотя этот метод может быть полезным инструментом для диагностических (и, возможно, прогностических) целей, у этого метода есть свои недостатки. Оценка ИГХ может быть субъективной, и поэтому разработка диагностических систем с использованием нескольких биомаркеров потребует одновременной разработки строгих критериев интерпретации и процедур стандартизации для обеспечения воспроизводимости от лаборатории к лаборатории и между патологами. Хотя ИГХ является полезным методом распознавания биомаркеров, в настоящее время разрабатываются новые, более объективные и воспроизводимые методы, которые

потенциально могут произвести революцию в способах диагностики рака, такого как меланома.

В работе исследователей М.-А. Berciano-Guerrero, М. Guardamagna, Е. Perez-Ruiz, J.-М. Jurado, I. Barragán, А. Rueda-Dominguez особое внимание уделяется важности точной диагностики метастатической меланомы и необходимости своевременного принятия мер в случае ее первичного выявления [203]. Авторы указывают, что, несмотря на успехи в лечении данного онкологического заболевания, клиническое течение и эффективность лекарственных препаратов сильно варьируют в зависимости от стадии, на которой диагностирована меланома. Фактически, агрессивность меланомы может различаться в зависимости от того, дебютирует ли она сразу как метастатическое заболевание или возникает рецидив после первичной диагностики на ранней стадии, хотя биологические детерминанты этого феномена во многом остаются неизвестными.

Другим ключевым аспектом клинического течения метастатической меланомы является различие в прогнозе между меланомой неизвестной первичной локализации и меланомой с известным первичным очагом. Понимание механизмов, лежащих в основе этих различий, а также последствий применения таргетной и иммунной терапии при данных формах заболевания имеет решающее значение для разработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения.

Еще одна группа авторов поставила цель проследить путь от образования меланоцитов к метастатической меланоме [104]. Меланома является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований и в 60% случаев опухолей кожи приводит к смертельным исходам. Исследователи провели краткий обзор микроанатомии и физиологии меланоцитов, эпидемиологии, факторов риска, клинической картины, исторической классификации и гистопатологии, а также, более подробно, новейших открытий в биологии и генетике метастатической меланомы.

Вопросы диагностирования и терапии метастатической меланомы при беременности рассмотрены в работе Ш. Бреннеке, Р. Бреннеке [183]. Авторы указывают, что метастатическая меланома является одним из наиболее

распространенных видов рака, диагностируемых во время беременности, и имеет высокий метастатический потенциал. Поскольку заболеваемость меланомой увеличивается, тщательная клиническая оценка подозрительных поражений кожи остается основой ранней диагностики. В литературе существуют разногласия относительно того, имеет ли меланома, связанная с беременностью, худшую выживаемость, чем другие виды меланомы. Любое изменение пигментации должно подвергаться биопсии, независимо от гиперпигментации во время беременности. Усиление лимфангиогенеза во время беременности связано с увеличением метастазирования, поэтому своевременная диагностика необходима.

Другая группа авторов акцентирует свое внимание на мочевыделительной локализации слизистой меланомы [205]. Исследователи отмечают, что как первичные, так и метастатические случаи меланомы слизистой оболочки урогенитальной локализации являются редкими опухолями. Лишь 4-5% всех первичных меланом возникают не из кожи и имеют сложную клиническую картину, более агрессивное течение и плохой прогноз.

По результатам исследования было отмечено следующее: меланома мочевыводящих путей встречается очень редко, ее обнаружение часто происходит в диссеминированном состоянии, поэтому ожидаемый прогноз случаев также неблагоприятный. Важнейшими факторами повышения терапевтической эффективности являются ранняя диагностика и радикальное хирургическое вмешательство. Опухоли, возникающие в разных локализациях, требуют разных урологических хирургических подходов. Рекомендации литературы по лечению не являются единообразными. Их прогноз хуже, чем при меланоме кожи, что может быть связано с клиническими и патологоанатомическими трудностями диагностики. Новейшие таргетные и иммунотерапевтические средства позволяют значительно улучшить выживаемость пациентов с метастатическими заболеваниями.

F. Werner et al., пришли к выводу, что потеря В-клеток памяти, экспрессирующих лимфотоксин-альфа, коррелирует с метастазами первичной меланомы человека [128]. Активированные антиген-экспериментированные В-

клетки играют неожиданно сложную роль в противоопухолевом иммунитете у пациентов с меланомой человека. Однако корреляционные исследования между инфильтрацией В-клеток и прогрессированием опухоли ограничены отсутствием различий между функциональными подтипами В-клеток. В этом исследовании мы исследовали серию из 59 образцов первичной и метастатической меланомы кожи человека с инфильтрацией В-клеток. Используя семицветную мультиплексную иммуногистохимию и автоматизированную визуализацию и анализ тканей, мы проанализировали пространственно-временную динамику трех основных субпопуляций В-клеток, подвергшихся воздействию антигена, экспрессирующих лимфотоксин альфа (LTA/TNFSF1) или интерлейкин-10 (IL-10) вне третичных лимфоидных структур.

В работе И.Н Михайловой и ее соавторов рассмотрены особенности фенотипической пластичности метастатической меланомы [49]. Исследователи указывают, что метастатическая меланома обладает клиничко-морфологической гетерогенностью и пластичностью. В редких случаях не определяются визуальные меланоцитарные маркеры, что приводит к трудностям гистологической верификации.

Влияние мутации c-Kit и NRAS на выживаемость пациентов с метастатической меланомой, получающих ингибиторы иммунных контрольных точек и химиотерапию рассмотрено Т. Miller et al. [136]. Высокие показатели метастазирования и смертности меланомы в эпоху химиотерапии значительно снизились за последние 10 лет. Успех во многом обусловлен внедрением таргетной терапии онкогенов и иммунотерапии, например, ингибиторами контрольных точек. Целью ретроспективного моноцентрического исследования являлось изучение влияния химиотерапии или иммунотерапии у 550 пациентов с метастатической меланомой в период с 2010 по 2019 годы с учетом общей выживаемости с учетом статуса мутации BRAF/NRAS/c-KIT.

Пациенты с меланомами с мутацией NRAS имели значительно меньшую вероятность выживаемости по сравнению с пациентами с меланомами дикого типа,

независимо от рекомендаций клинического руководства по медикаментозной терапии метастатической меланомы, действующего с 2010 г.

T. Matthews et al., изучали различия в метаболизме липидов меланомы в разных местах метастазов [59]. Исследователи разработали методику анализа ксенотрансплантата, полученного от пациента, которая позволила выявить следующее: клетки меланомы испытывают всплеск количества активных форм кислорода во время метастазирования и что отдаленное метастазирование ограничивается окислительным стрессом.

Клетки во время метастазирования претерпевают обратимые метаболические изменения, которые повышают устойчивость к окислительному стрессу. Например, клетки меланомы в лимфе испытывают меньший окислительный стресс и образуют больше метастазов, чем клетки меланомы в крови. Клетки, метастазирующие через кровь, но не через лимфу, по-видимому, подвергаются ферроптозу – форме гибели клеток, характеризующейся окислением липидов.

Множественные различия между лимфатической жидкостью и плазмой крови могут способствовать этой разнице в окислительном стрессе, включая более высокие уровни олеиновой кислоты в лимфе. Олеиновая кислота представляет собой моновенасыщенную жирную кислоту, которая защищает клетки меланомы от ферроптоза, по-видимому, за счет снижения содержания окисляемых полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в фосфолипидах. Авторы обнаружили, что некоторые ПНЖК повышают чувствительность клеток меланомы к перекисному окислению липидов и гибели клеток в большей степени, чем другие. Кроме того, исследователи проанализировали липидные профили распространенных мест отдаленного метастазирования – печени, головного мозга, почек, поджелудочная железа, костный мозг, легкие и печень – и обнаружили, что состав ПНЖК в этих тканях значительно различается. Это повышает вероятность того, что метастазирующие клетки меланомы могут включать больше ПНЖК в свои фосфолипидные мембраны и проявлять повышенную чувствительность к ферроптозу в некоторых местах метастазов по сравнению с другими.

Авторы обнаружили, что клетки меланомы, выделенные из мест метастазирования с помощью проточной цитометрии, имели более высокие уровни ПНЖК в фосфолипидных мембранах по сравнению с клетками, выделенными из подкожных тканей. Эти клетки, изолированные из дистальных участков, также демонстрировали более высокие уровни липидных АФК и содержали более высокие уровни окисленных липидов по сравнению с подкожными опухолями. Эти данные позволяют предположить, что липидный метаболизм метастатических опухолей отражает как наличие липидов в месте метастазирования, так и клеточные различия в липидном метаболизме, которые способствуют образованию липидных АФК. Как внутренний, так и внешний клеточный метаболизм липидов, вероятно, влияют на способность клеток меланомы выживать в отдельных метастатических участках во время метастазирования.

Также актуальны исследования, посвященные диагностике метастатической меланомы [13, 32, 40], фактору риска в прогнозе течения заболевания [10].

В свете изучения терапии метастатической меланомы чрезвычайно важно провести исследование работ, включающих как традиционные, так и инновационные подходы в данной области.

Вопросам выявления терапевтических уязвимостей метастатической меланомы на основе расшифровки ее развития и прогрессирования посвящено исследование К. Eddy, R. Shah, S. Chen [89]. Авторы представили обзор трансформации меланоцитов в злокачественную меланому и ключевых молекулярных событий, которые происходят во время этой эволюции. Как считают исследователи, лучшее понимание сложных процессов, вызывающих распространение раковых клеток повысит эффективность механистической разработки методов лечения, нацеленных на конкретные этапы, связанные с метастазированием рака, для улучшения показателей клинического ответа и общей выживаемости у всех онкологических больных.

В работе отмечено следующее: улучшение понимания метастатических процессов, которые управляют миграцией первичной меланомы в лимфатические узлы, печень, легкие и мозг, может помочь в клинической разработке новых

противоопухолевых методов лечения в будущем. Было разработано несколько методов лечения, нацеленных на пути метастазирования меланомы: ингибиторы BRAF и MEK, антиангиогенная терапия и иммунотерапия, которая стимулирует иммунную систему для обнаружения и уничтожения раковых клеток. Эти методы лечения продемонстрировали замечательную эффективность в лечении злокачественной меланомы за последнее десятилетие, однако на них отвечает лишь небольшая часть пациентов. Чтобы улучшить понимание сигнальных каскадов, участвующих в прогрессировании меланомы необходим крупномасштабный объективный скрининг профиля сыворотки биомаркеров здоровых доноров, здоровых пациентов и пациентов с меланомой на разных стадиях меланомы. Идентификация сывороточных маркеров с повышенным или пониженным уровнем экспрессии, таких как нуклеиновые кислоты, белки, экзосомы, липиды и циркулирующие опухолевые клетки, может раскрыть новые или ключевые метастатические пути, которые можно будет дополнительно проанализировать и разработать против них методы лечения. Здесь реализован современный генетический подход: известно, что внешний фенотип – меланома, поэтому проведение высокопроизводительного объективного скрининга сывороточных биомаркеров выявит изменения экспрессии биомаркеров между здоровыми людьми, здоровыми пациентами и пациентами с меланомой, что даст представление о ключевых путях, регулирующих метастазирование. Применение этого подхода станет отправной точкой для дальнейшего анализа этих путей и разработки более эффективного препарата с лучшими ответами, чем нынешние методы лечения.

Отмечается ограниченное количество данных рандомизированных клинических исследований, целенаправленно изучающих эффективность лекарственной терапии во второй линии лечения метастатической меланомы [99]. Ретроспективный анализ реальной клинической практики, проведённый в Германии с участием 99 пациентов, показал, что эффективность блокаторов PD-1 и комбинированной терапии анти-PD-1 + анти-CTLA-4 во второй линии лечения значительно ниже, чем при применении в первой линии. Частота объективных

ответов на монотерапию ингибиторами PD-1 составила 18%, а на комбинированную терапию — 15%. Другие исследования, оценивающие использование блокаторов PD-1 во второй и последующих линиях терапии, также показали частоту объективных ответов на уровне 22,6%, что примерно вдвое ниже ожидаемых результатов в первой линии лечения [153].

В то же время, исследование, проведенное клинико-исследовательским институтом Лос-Анджелеса и онкологическим институтом Сидарс-Синай, выявило комбинацию методов иммунотерапии, которая способна улучшать выживаемость пациентов с метастатической меланомой [151]. Специалисты установили, что комбинация препаратов, которые по-разному действуют на иммунную систему, улучшает выживаемость пациентов с самой смертельной формой рака кожи. Авторы разработки изучали сочетание стандартных ингибиторов иммунных контрольных точек с новым классом иммунотерапии, называемым ImmTAC (иммунмобилизующие моноклональные T-клеточные рецепторы против рака). В то время как ингибиторы иммунных контрольных точек предотвращают дезактивацию опухолями иммунных клеток, называемых T-клетками, ImmTACs привлекают T-клетки непосредственно к опухолевым клеткам через рецепторы для T-клеток с одной стороны и опухолевых клеток с другой.

Результаты этого исследования указывают на новые комбинированные методы лечения, которые могут помочь пациентам, у которых меланома прогрессировала, несмотря на терапию первой линии.

В исследовании приняли участие 85 пациентов, у которых злокачественная меланома прогрессировала, несмотря на предыдущее лечение стандартной терапией ингибиторами иммунных контрольных точек. Всех лечили комбинацией ImmTAC и ингибиторов иммунных контрольных точек. Комбинация обеспечила годовую общую выживаемость выше 76% без каких-либо неожиданных побочных эффектов.

Специалисты отмечали, что предыдущие исследования показали, что ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ниволумаб и пембролизумаб, приносит пользу только 30-40% пациентов. По мнению группы исследователей,

добавление ImmTAC к этим ингибиторам иммунных контрольных точек привело к увеличению общей выживаемости пациентов. Соответственно, как указано в выводах к исследованию, у специалистов есть возможность безопасно комбинировать ImmTAC и ингибиторы иммунных контрольных точек у пациентов, у которых рак прогрессировал, несмотря на лечение стандартной терапией ингибиторами иммунных контрольных точек.

Лечение метастатической меланомы значительно улучшилось в последние годы благодаря внедрению таких методов лечения, как ингибиторы BRAF, CTLA4 и PD1 [168]. Исследования того, как и почему эти методы лечения успешны или терпят неудачу, продолжаются. Разработка более персонализированного подхода к лечению пациентов с меланомой не только улучшит прогноз, но и сократит стоимость лечения. Также важно исключить назначение пациенту препаратов, имеющих низкую эффективность, но вызывающих значительные побочные эффекты [77].

Пембролизумаб продемонстрировал высокую противоопухолевую активность и безопасность в исследовании фазы Ib KEYNOTE-001 при распространенной меланоме. В данном исследовании представлены пятилетние результаты. Были опубликованы данные оценки общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Исследование KEYNOTE-001 является одним из важнейших исследований в рамках изучения проблемы и включало в себя 655 пациентов с метастатической меланомой, как первой, так и последующих линий лечения. Медиана наблюдения в рамках исследования составила 55 месяцев. Оценка 5-летней общей выживаемости составила 34% для всех пациентов и 41% для пациентов, не получавших лечение, с медианой общей выживаемости 23,8 (95% ДИ, 20,2-30,4) и 38,6 (95% ДИ, 27,2 – не достигнута) месяцев, соответственно. Оценка 5-летней беспрогрессивной выживаемости составила 21% для всех пациентов и 29% для пациентов, не получавших лечения, медиана общей выживаемости 8,3 (95% ДИ, 5,8-11,1) и 16,9 (95% ДИ, 9,3-35,5) месяцев, соответственно. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, 73% всех ответов и 82% ответов у

нелеченых пациентов продолжались на момент прекращения сбора данных. Самая большая продолжительность ответа составила 66 месяцев. Данное исследование подтверждает стойкую противоопухолевую активность и переносимость пембролизумаба при распространенной меланоме [102].

Исследование III фазы CheckMate 067 продемонстрировало долгосрочное клиническое преимущество ниволумаба плюс ипилимумаб и только ниволумаба по сравнению с ипилимумабом. Представлены результаты 6,5-летней эффективности и безопасности. В исследование были включены пациенты с неоперабельной меланомой III или IV стадии, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения таких режимов как ниволумаб в дозе 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг каждые три недели (четыре дозы), далее поддерживающая монотерапия ниволумабом 3 мг/кг каждые две недели (n=314); ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели (n=316); ипилимумаб 3 мг/кг каждые три недели (четыре дозы) (n=315). Первичными конечными точками исследования были оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП или PFS) и общей выживаемости (ОВ или OS). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов, оценку эффективности и безопасности. Для пациентов с диагнозом меланома медиана общей выживаемости составила 72,1, 36,9 и 19,9 месяцев в комбинации, ниволумабе и ипилимумабе, соответственно; медиана PFS не была достигнута, 58,7 и 21,9 месяцев, соответственно; 6,5-летняя общая выживаемость у пациентов с мутацией BRAF – 57%, 43% и 25%, показатели общей выживаемости у пациентов без мутации BRAF составили 46%, 42% и 22% соответственно. Данное исследование показало, что у пациентов с распространенной меланомой комбинация ниволумаба с ипилимумабом или ниволумаба по сравнению с ипилимумабом обеспечивает улучшение клинических исходов [125].

Christiane G. Mutz-Rabl et al. отмечали, что за последние 10 лет современная иммунотерапия с использованием ингибирования контрольных точек радикально изменила подход к лечению метастатической меланомы и теперь считается методом первой линии лечения меланомы IV стадии [140]. Следовательно, медиана общей выживаемости увеличилась с 9,1 месяцев при использовании дакарбина

до 72,1 месяцев при использовании текущего золотого стандарта ипилимумаб + ниволумаб первой линии.

Работа следующей группы исследователей посвящена особенностям терапии инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL) при метастатической меланоме, а именно – усиление неоантигенспецифической реактивности Т-клеток и организация долгосрочного наблюдения [204]. Исследователи отмечают, что меланома широко признана одним из наиболее иммуногенных типов рака человека, и описана сильная корреляция между инфильтрацией Т-клеток как в первичных поражениях, так и в метастазах меланомы, и клиническим исходом. Среди инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) при этом заболевании наблюдались Т-клетки с реактивностью против антигенов, ассоциированных с меланомой, и антигенов рака яичка. Кроме того, реактивность Т-клеток против неоантигенов, которые образуются в результате повреждения ДНК, часто встречается при меланоме, и это наблюдение согласуется с высокой мутационной нагрузкой этого заболевания. На основании корреляции между мутационной нагрузкой и ответом на блокаду иммунных контрольных точек, наблюдаемой в нескольких исследованиях, предполагается, что реактивность TIL против неоантигенов играет значительную роль в контроле заболевания [139]. В совокупности метастатическая меланома является главным кандидатом на иммунотерапию рака, целью которой является восстановление контроля над опухолью с помощью антигенспецифического компартмента Т-клеток.

В работах отечественных исследователей рассматриваются различные подходы к терапии метастатической меланомы:

- системная терапия распространенной меланомы в зависимости от статуса мутации в гене BRAF [46];
- применение препарата пролголимаба (фортека) [22, 23];
- мультидисциплинарный подход в современном лечении метастатической меланомы [31];
- особенности применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы [33];

- таргетная терапия метастатической меланомы [53];
- применение комбинаций лекарственных препаратов при терапии метастатической меланомы [17];
- стратегия комбинированного лечения метастатической меланомы с интра- и экстракраниальным распространением [21];
- сочетание методов таргетной и иммунотерапии [55];
- возможности и перспективы иммунотерапии с использованием дендритных клеток [5] и пр.

Соответственно, исследования в рамках рассматриваемой проблемы имеют разнонаправленный теоретико-практический характер.

Высокая эффективность иммунотерапии доказана в качестве лечения метастатической меланомы, а так же применения в неоадьювантном и адьювантном периоде. Актуальные схемы лечения больных с меланомой включают новые опции противоопухолевой иммунотерапии и позволяют достичь значимого клинического ответа опухоли. Исследователи как в РФ так и зарубежом продолжают работать над созданием и исследованием новых методов лекарственной терапии. На данный момент существует множество актуальных клинических исследований, направленных на установление новых методов лечения меланомы [69].

Обоснование неоадьювантной иммунотерапии основано на концепции, что введение ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) при наличии первичной опухоли приведет к более устойчивому системному противоопухолевому иммунному ответу по сравнению с тем, что наблюдается при адьювантной терапии [206]. Это явление было впервые продемонстрировано в доклинических исследованиях [148], а затем в двух отдельных клинических исследованиях, продемонстрировавших повышенную способность генерировать опухолеспецифические Т-клетки CD8, что привело к улучшению клинических результатов у пациентов, получавших неоадьювантное лечение, по сравнению с пациентами, получавшими адьювантное лечение [141].

При неоадьювантной терапии оценка ответа на лечение возможна после хирургической резекции, что дает полезные прогностические данные о патологии тканей, включая внутриопухолевую экспансию Т-клеток, наличие третичных лимфоидных структур и процент жизнеспособных опухолевых клеток [163]. В объединенном анализе Menzies et al. показали, что полный патологический ответ (pCR) коррелирует с улучшением безрецидивной выживаемости (RFS) и безрецидивной выживаемости (DFS), и предположили, что pCR должен быть ранней суррогатной первичной конечной точкой для клинических исследований. Более того, выявление слабого ответа позволяет изменить запланированный режим адьювантной терапии, а получение pCR дает возможность потенциально деэскалации дальнейшего лечения [206].

Неоадьювантная иммунотерапия дает возможность лучше понять микроокружение опухоли, пока пациент находится на активном лечении [142], и позволяет исследовать биомаркеры применяемой терапии. С другой стороны, особенно при хирургически операбельных заболеваниях, потенциальные недостатки неоадьювантного подхода включают задержку или предотвращение прогрессирования заболевания, а также нежелательные явления, связанные с лечением, которые могут задержать или осложнить операцию. Тем не менее, неоадьювантный подход к лечению заболеваний стадии III высокого риска представляет собой захватывающий сдвиг парадигмы, подкрепленный растущим объемом клинических данных.

C. Garbe, R. Dummer, T. Amaral et al., также пришли к выводу, что у лиц с меланомой кожи, получающих неоадьювантную иммунотерапию, наблюдается значительное улучшение. Авторы считают, что данный терапевтический подход должен быть включен в стандартную медицинскую помощь [146].

R.G. Witt et al. также провели обоснование необходимости применения неоадьювантной терапии [206]. Авторы отметили, что пациенты с резектабельной меланомой высокого риска составляют до 20% впервые диагностированных случаев. Для этой группы пациентов с высоким риском неоадьювантная терапия имеет множество целевых преимуществ перед адьювантной терапией, включая

более устойчивый иммунный ответ из-за большого количества опухолевых антигенов в начале лечения, возможность оценить патологический ответ на терапию, снижение стадии опухоли, что приводит к увеличению резектабельности заболевания. и потенциальное снижение потребности в обширных лимфаденэктомиях. Эти результаты были подтверждены доклиническими моделями, и в настоящее время проводятся многочисленные неоадьювантные исследования.

М. Bayer et al. считают, что неоадьювантная иммунотерапия меланомы III стадии становится новым стандартом лечения. Появление неоадьювантной терапии привело к изменению стратегии лечения операбельной меланомы высокого риска. Это изменение в схеме лечения подтверждается многими клиническими исследованиями, включая рандомизированное исследование SWOG S1801 фазы 2 (NCT03698019), в котором сообщалось о снижении на 42% двухлетней бессобытийной выживаемости при применении неоадьювантной терапии по сравнению с пембролизумабом, назначаемым только адьювантом (Кейтруда), для операбельной меланомы IIIB-D/IV стадии (72% против 49%; ОР 0,58;  $p=0,004$ ) [124].

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, включая PD-1 и CTLA-4, а также таргетная терапия BRAF/MEK играют ключевую роль в неоадьювантной сфере и существенно улучшают выживаемость при меланоме: 5-летняя выживаемость составляет от 30% до 50%. Эти результаты привели к разработке контрольной иммунотерапии и таргетной терапии как в адьювантном, так и в неоадьювантном режиме [163].

J. Ho et al. [144] отметили, что неоадьювантное ингибирование контрольных точек (CPI) недавно продемонстрировало впечатляющие результаты у пациентов с меланомой кожи 3 стадии. Исследователи идентифицировали взрослых пациентов с ММ с операбельным заболеванием, которые получали неоадьювантное анти-PD1 +/- анти-CTLA4 в период с 2015 по 2019 год. Средний возраст составил 62 года; 58% составляли женщины. Семьдесят восемь процентов пациентов получали анти-PD1 + анти-CTLA4. На момент начала лечения у 47% пациентов наблюдалось

поражение ЛУ или сателлитные поражения. Первичными локализациями заболевания были аноректальная (53%), урогенитальная (25%), голова и шея (17%) и пищевод (6%). Меньшая часть пациентов не подверглась операции из-за полного ответа (n=3, 8%) и прогрессирования заболевания (n=6, 17%) соответственно. При медиане наблюдения 37,9 месяцев медиана EFS составила 9,2 месяца при 3-летнем показателе EFS 29%. Медианная выживаемость не была достигнута, а трехлетняя выживаемость составила 55%. ORR составил 47%, а PR составил 35%. EFS была значительно выше у пациентов с объективным ответом и у пациентов с патологическим ответом. ОВ была значительно выше у пациентов с патологическим ответом. Токсичность 3 степени была зарегистрирована у 39% пациентов. Авторы пришли к выводу, что неоадьювантное ингибирование контрольных точек при резектабельной метастатической меланоме является осуществимым подходом с признаками эффективности и приемлемым профилем безопасности.

Ниволумаб, Имилимумаб и Пембролизумаб – одни из наиболее часто используемых ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, используемые в лечении метастатической меланомы. Ипилимумаб нацелен на цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4), блокируя сигнальные пути, которые подавляют иммунный ответ. Это позволяет активировать иммунную систему и усилить её атаку на опухолевые клетки. В свою очередь, пембролизумаб и ниволумаб действуют через блокаду рецептора PD-1, что также способствует устранению механизмов, сдерживающих иммунную реакцию, и активизирует способность иммунных клеток распознавать и уничтожать опухоль [132].

Д.А. Андреев, А.А. Завьялов отмечают важность продолжения разработки новых препаратов для подбора оптимальных схем лечения метастатической меланомы, включая комбинированные режимы с применением химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии [1].

Исследование NeoTrio показало сравнение эффективности неоадьювантной иммунотерапии пембролизумабом в монорежиме, а также комбинации дабрафениба и траметиниба при их последовательном или одновременном

применении у пациентов с резектабельной BRAF-мутированной меланомой III стадии [1]. В исследовании участвовало 976 пациентов, каждому из которых было проведено широкое иссечение первичной опухоли. Включались пациенты с отрицательными результатами биопсии сторожевых лимфатических узлов. В основной группе пациенты получали иммунотерапию пембролизумабом в дозировке 200 мг (или 2 мг/кг для детей) каждые три недели на протяжении 17 циклов [1] (около одного года). Контрольная группа получала плацебо.

Исследование выявило следующие достоверные результаты::

- Одновременное использование дабрафениба, траметиниба и пембролизумаба показало наибольшие показатели частоты патоморфологического ответа (pRR) и полного патоморфологического ответа (pCR), но было связано с повышенной токсичностью [145];
- У пациентов, получавших адъювантную терапию без выраженного патоморфологического ответа на неoadъювантную терапию (при наличии более 50% жизнеспособной опухолевой ткани), отмечалось улучшение безрецидивной выживаемости по сравнению с контрольной группой [1, 157];
- В подгруппе пациентов с частичным патоморфологическим ответом выживаемость без отдалённых метастазов составила 63,6% [184];
- Применение пембролизумаба в послеоперационном режиме значительно повысило выживаемость без отдалённых метастазов (ВБОМ) и уменьшило риск рецидива [88].

В своей работе С.А. Проценко проанализировала новые данные по лечению метастатической меланомы. Полученные данные указывают на то, что пациентам с полным патологическим ответом на неoadъювантную (предоперационную) иммунотерапию может не потребоваться проведение лимфодиссекции (TLND). В то же время, для пациентов, не ответивших на предоперационную иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, адъювантная системная терапия будет способствовать улучшению показателей выживаемости. При этом адъювантная блокада иммунных контрольных точек может обеспечить больше преимуществ по сравнению с таргетной терапией [37].

R.N. Amaria et al. [147] провели исследование, целью которого было сравнение стандартной терапии лечения метастатической меланомы с инновационным подходом. Исследователи заключили, что неоадьювантная комбинация дабрафениба и траметиниба в сочетании с адьювантом значительно улучшила бессобытийную выживаемость по сравнению со стандартным лечением у пациентов с хирургически резектабельной меланомой высокого риска клинической стадии III-IV.

Sarna P. Patel et al. обсуждали вопросы эффективности применения неоадьювантно-адьювантной или только адьювантной терапии [143]. С февраля 2019 г. по май 2022 г. Проведено исследование на группе пациентов с гистологически подтвержденной меланомой. В исследование включались пациенты старше 18 лет, с определяемым очагом по критериям RECIST [152], а также меланома стадии от IIIВ до IIIД или олигометастатическая резектабельная меланома стадии IV (M1a, M1b и M1c).

Пациенты, участвующие в исследовании, были случайным образом распределены на основе такого критерия, как клинически выявляемая, измеримая стадия IIIВ с меланомой НПВ, поддающейся хирургической резекции, на две группы. Пациентам исследуемой группы было назначено получение трех курсов неоадьювантного пембролизумаба, хирургическое вмешательство и 15 курсов адьювантного пембролизумаба (неоадьювантно-адьювантная группа). Пациентам контрольной группы проводилось хирургическое вмешательство, после чего им назначался пембролизумаб в дозе 200 мг, вводимый внутривенно каждые 3 недели. Терапия продолжалась в течение одного года, либо до возникновения рецидива заболевания, либо до появления токсичности, которая делала дальнейшее лечение невозможным. Эта группа пациентов получала исключительно адьювантную терапию, что позволило оценить её эффективность в изоляции от других методов лечения [1].

По результатам проведения исследования было определено следующее: при медиане наблюдения 14,7 месяцев группа неоадьювантно-адьювантной терапии (154 пациента) имела значительно более длительную бессобытийную

выживаемость, чем группа, получавшая только адъювант (159 пациентов) ( $p=0,004$ ). В ориентировочном анализе бессобытийная выживаемость через 2 года составила 72% (95% доверительный интервал от 64 до 80) в группе неoadъювантно-адъювантной терапии и 49% (95% ДИ от 41 до 59) в группе адъювантной терапии. Процент пациентов с нежелательными явлениями 3 степени и выше, связанными с лечением, во время терапии составил 12% в группе неoadъювантно-адъювантной терапии и 14% в группе только адъювантной терапии.

Соответственно, авторы заключили, что среди пациентов с операбельной меланомой III или IV стадии бессобытийная выживаемость была значительно выше среди тех, кто получал пембролизумаб как до, так и после операции, чем среди тех, кто получал только адъювантный пембролизумаб. Новых токсических эффектов выявлено не было [143].

Таким образом, актуальность исследований метастатической меланомы остается очень высокой. Несмотря на значительные достижения в лечении этого типа рака, метастатическая меланома остается вызовом для медицинского сообщества и требует дальнейших исследований по нескольким важным аспектам:

1. Клинические исследования. Клинические исследования остаются неотъемлемой частью исследований метастатической меланомы. Они позволяют оценить новые методы лечения и обеспечивают доступ пациентов к передовым терапиям.

2. Раннее выявление и профилактика. Исследования, направленные на раннее выявление меланомы и определение факторов риска, также имеют важное значение для снижения заболеваемости и смертности.

3. Развитие новых лекарств и лечебных подходов. Исследователи по-прежнему работают над разработкой новых лекарств и терапевтических стратегий для более эффективного лечения метастатической меланомы и снижения побочных эффектов.

4. Иммуноterapia. Иммуноterapia остается одной из важнейших областей исследований. Улучшение схем иммунотерапии, включая комбинации различных препаратов и выявление механизмов резистентности, имеет огромное значение.

Особый акцент в современный период сделан на применении в области лечения метастатической меланомы иммунотерапии. Новые опции противоопухолевой иммунотерапии позволяют добиться выраженного клинического ответа опухоли. Дальнейшая разработка новых методов лекарственной терапии остается важной задачей.

Исследования в области метастатической меланомы продолжаются, и надеемся, что новые научные открытия и терапевтические подходы будут продвигать лечение этого заболевания вперед и улучшать прогнозы для пациентов.

## Глава 2

# ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 Сравнительная характеристика пациентов и дизайн исследования

### 2.1.1 Дизайн исследования

Основой данной работы является проведенное рандомизированное двойное открытое исследование оценки эффективности применения комплексных реабилитационных программ у пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию [7].

Основной целью исследования является оценка качества жизни пациентов, эффективность лечения, безопасность у больных проходящих курс иммунотерапии с применением комплексной реабилитации в сравнении с группой пациентов, получавших иммунотерапию без сопроводительной программы комплексной реабилитации.

Исследование проводилось в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», а также на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и отделения медицинской реабилитации клинической больницы № 1 АО ГК «МЕДСИ» [34].

Всего в исследование включено 170 пациентов. Перед началом проведения процедур, запланированных в процессе исследования, пациентам была представлена для ознакомления форма информированного согласия на участие в исследовании. Во время периода скрининга проводились процедуры скрининга для оценки соответствия субъекта критериям отбора в исследование. Указанное согласие было ими датировано и подписано.

- Подбор пациентов, создание групп, проведение лечения, мониторинг и анализ данных: с 2020 по 2024 годы.
- Рандомизация: методом слепых конвертов, в соотношении 1:1.

- Группы:
  - 1) Контрольная группа (n=82): стандартная противоопухолевая терапия препаратами Ниволмаб и Пембролизумаб (иммунотерапия).
  - 2) Исследуемая группа (n=88): иммунотерапия + комплексная реабилитационная программа.
- Анализ эффективности внедрения программ комплексной реабилитации для пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию, являлся основной задачей исследования.

### *2.1.2 Популяция исследования*

Данное клиническое исследование проводилось среди пациентов с меланомой, подтверждённой гистологически. Участие разрешалось пациентам с метастатической стадией заболевания, для которых на момент включения в исследование основным методом лечения была моноиммунотерапия.

Исследование проводилось в России и включало популяцию пациентов европеоидной расы. Участники исследования были равномерно распределены по полу, что обеспечивало равное представительство как мужчин, так и женщин. Это позволило провести более объективный анализ и учесть различия в ответе на лечение и реабилитационные мероприятия.

Выборка пациентов учитывала разнообразие клинических проявлений и стадий меланомы, что позволило получить более полное представление о влиянии комплексных реабилитационных программ на различные группы пациентов. Данный подход способствовал получению данных, которые могут быть применимы к широкой популяции онкологических больных, проходящих иммунотерапию.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, прошли тщательный отбор и предварительное обследование для подтверждения их соответствия критериям

включения. Такой методологический подход гарантировал высокое качество полученных данных и позволил минимизировать возможные искажения результатов, связанные с гетерогенностью популяции.

### ***2.1.3 Критерии включения***

На начальном этапе были определены критерии включения, невключения и исключения.

Критерии включения:

1. Предоставление подписанного письменного информированного согласия и способность участника исследования выполнять все требования протокола.
2. Возраст  $\geq 18$  лет.
3. Гистологически подтвержденный диагноз меланомы.
4. Пациенты с метастатической меланомой IV стадии заболевания или рецидивирующие после радикального лечения в анамнезе.
5. Балл по шкале ECOG 0-3.
6. Ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 недель.
7. Наличие, как минимум одного, измеряемого контрольного опухолевого очага согласно критериям RECIST 1.1.
8. Обязательное получение иммунотерапии в монорежиме.
9. Готовность субъектов и их половых партнеров с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования, начиная с даты подписания формы информированного согласия.

### **2.1.4 Критерии невключения**

Критерии невключения:

1. Показания для проведения радикального хирургического лечения.
2. Предшествующая системная терапия чекпойнт ингибиторами (например анти-CTLA-4 и/или анти-PD-1/PD-L1/ PDL-2 препаратами).
3. Тяжелые сопутствующие заболевания, с угрожающими жизни остро развивающимися осложнениями основного заболевания (в том числе с массивным, требующим вмешательства, плевральным, перикардальным или перитонеальным выпотом, легочным лимфангитом, кровотечением, перфорацией органа) на момент подписания информированного согласия.
4. Продолжающиеся на момент скринингового обследования сопутствующие заболевания, которые повышают риск развития нежелательных явлений при применении исследуемой терапии:
  - 1) стабильная стенокардия напряжения III-IV функционального класса;
  - 2) нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, перенесенный менее чем за 6 месяцев до подписания информированного согласия;
  - 3) сердечная недостаточность средней и тяжелой степени (классы III и IV по Нью-Йоркской классификации NYHA);
  - 4) атопическая бронхиальная астма, отек Квинке в анамнезе;
  - 5) среднетяжелая и тяжелая дыхательная недостаточность, ХОБЛ 3 или 4 степени тяжести;
  - 6) любые другие тяжелые сопутствующие заболевания, которые создают неприемлемый риск при применении исследуемой терапии, включая, но не ограничиваясь, метаболические, гематологические, почечные, печеночные, легочные, неврологические, эндокринные, сердечные, инфекционные, желудочно-кишечные заболевания;
  - 7) тяжелая гипотония.

5. Системные аутоиммунные заболевания, в том числе предполагаемые (включая, но не ограничиваясь: СКВ, болезнью Крона, НЯК, системной склеродермией, воспалительной миопатией, смешанные формы заболеваний соединительной ткани, перекрестный синдром и др.).

6. Интерстициальные заболевания легких или пневмонит, требовавшие системного применения ГКС в анамнезе.

7. Гематологические нарушения:

- гемоглобин  $<90$  г/л.
- тромбоциты  $<100 \times 10^9$ /л;
- нейтрофилы  $<1,5 \times 10^9$ /л;

8. Необходимость проведения терапии глюкокортикостероидами (в дозах эквивалентных 10 мг/сут. преднизолона) и любыми другими препаратами, обладающими иммуносупрессивным воздействием.

9. Креатинин  $\geq 2,5 \times$  ВГН.

10. Применение иммуностимуляторов, моноклональных антител и/или колониестимулирующих факторов.

11. Нарушение функции печени:

- ЩФ, АСТ или АЛТ  $\geq 2,5 \times$  ВГН ( $\geq 5 \times$  ВГН для пациентов с метастазами в печень;
- билирубин  $\geq 3 \times$  ВГН (за исключением пациентов с синдромом Жильбера, у которых значения общего билирубина не должны превышать 50 мкмоль/л).

12. Наличие онкологической патологии в анамнезе, за исключением радикально пролеченной с длительностью ремиссии более 5 лет до рандомизации в рамках исследования.

13. Состояния, ограничивающие способность пациента выполнять требования протокола (по мнению исследователя).

14. Участие в других клинических исследованиях менее чем за 30 дней до рандомизации и во время участия в текущем клиническом исследовании.

15. Острые инфекционные заболевания или активация хронических инфекционных заболеваний или применение системной антибактериальной терапии менее чем за 7 дней до начала лечения.

16. Активный гепатит В, активный гепатит С (подтвержденные ПЦР), активный сифилис, ВИЧ-инфекция в анамнезе.

17. Невозможность внутривенного введения исследуемого препарата.

18. Невозможность проведения внутривенного контрастирования (по причине гиперчувствительности к контрастным веществам).

19. Наличие гиперчувствительности к препаратам моноклональных антител в анамнезе.

20. Беременность или кормление грудью.

21. Наличие кардиостимулятора или других имплантированных электронных устройств.

22. Эпилепсия.

### ***2.1.5 Критерии исключения***

Пациенты были исключены из исследования в следующих случаях:

1. При отзыве субъектом исследования своего согласия на продолжение лечения в рамках исследования;
2. Зарегистрированное прогрессирование заболевания;
3. При не соблюдении требований исследования;
4. В случае возникновения отклонений в лабораторных показателях, нежелательных явлений или обострения сопутствующих заболеваний, при которых дальнейшее лечение становится невозможным или опасным для пациента, либо нарушает принципы безопасности, терапия прекращалась [34].

### ***2.1.6 Клиническая характеристика пациентов***

В исследовании участвовали 170 пациентов с метастатической меланомой. Контрольная группа, состоящая из 82 пациентов, получала только стандартную иммунотерапию без дополнительных реабилитационных мероприятий. В то же время 88 пациентов из основной группы проходили иммунотерапию, дополненную реабилитационными программами. В реабилитацию входили нутритивная поддержка, психотерапевтические сеансы и общая магнитотерапия.

Все участники обеих групп получали ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (Ниволумаб или Пембролизумаб). Пациенты исследуемой группы в дополнение к стандартному методу лечения проходили реабилитационные мероприятия с применением общей магнитотерапии на установке ЭОЛ «Магнитотурботрон», нутритивной поддержки и курсов психотерапии. Пациенты контрольной группы получали иммунотерапию без применения сопроводительных программ реабилитации.

Среди пациентов обеих групп 88 (51,8%) пациента были мужчины и 82 (48,2%) – женщины. Возраст пациентов варьировался от 35 до 96 лет, составив в среднем  $63,8 \pm 12,7$  года.

Возрастная медиана в исследуемой группе составила 66 лет, а в контрольной группе – 63 года, соответственно. Средний возраст всех пациентов мужского пола, принявших участие в исследовании, составил 65 лет, в то время как средний возраст пациентов женского пола составил 62,6 лет. Возраст пациентов мужского пола в обеих группах варьировался от 39 до 96 лет, в то время как большинство пациентов мужского пола имело возраст от 57,5 до 73 лет включительно. В общей когорте пациентов женского пола возраст от 37 до 86 лет, в то время как большинство пациентов женского пола имело возраст от 53,5 до 73 лет включительно. Распределение пациентов обеих групп по половозрастному признаку отображено на рисунке 2.1. Значимых отличий среднего возраста в группах мужчин и женщин не выявлено.

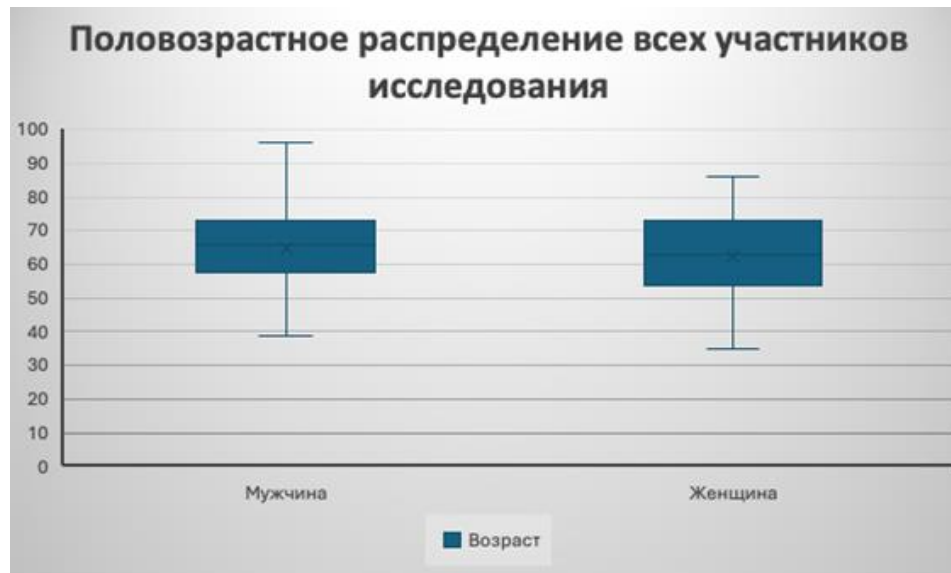


Рисунок 2.1 – Половозрастное распределение всех участников исследования

Средний возраст пациентов мужского пола в исследуемой группе составил 64,3 года (от 39 до 86 лет), большинство пациентов мужского пола были в возрасте от 57 до 72 лет (медиана 66,5 лет). Пациенты женского пола имели средний возраст 62,3 лет, возраст пациентов варьировался от 39 до 86 лет, в то время как большинство пациентов имели возраст от 46,5 до 73,8 лет. Медиана возраста – 64,5 лет (таблица 2.1). Всего в исследуемую группу вошли 88 пациентов: 46 пациентов мужского пола и 42 пациента женского пола. Значимых различий по половозрастному признаку у пациентов обеих групп не выявлено.

Таблица 2.1 – Медиана возраста пациентов исследуемой и контрольной группы

Пол, n (%)	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	n=88		n=82	
	абс.	%	абс.	%
Мужской	46	52,3	42	51,2
	медиана возраста, лет		66,5	
			65,0	

## Продолжение таблицы 2.1

Пол, n (%)		Исследуемая группа		Контрольная группа	
		n=88		n=82	
		абс.	%	абс.	%
Женский		42	47,7	40	48,8
медиана возраста, лет		64,5		61,0	

В состав контрольной группы вошли 82 пациента: 42 мужчины и 40 женщин. Половозрастное распределение пациентов группы контроля указано на рисунке 2.2. Среди пациентов контрольной группы женского пола средний возраст составил 61,7 лет, их возраст варьировался от 35 до 84 лет, а большинство пациентов имело возраст от 53 до 72 лет. Медиана возраста – 61 год. Среди группы контроля мужского пола средний возраст составил 65,2 лет, возраст пациентов варьировался от 40 до 96 лет. Большинство пациентов мужского пола контрольной группы имели возраст от 58 до 74 лет. Медиана возраста составила 65 лет (рисунок 2.3).

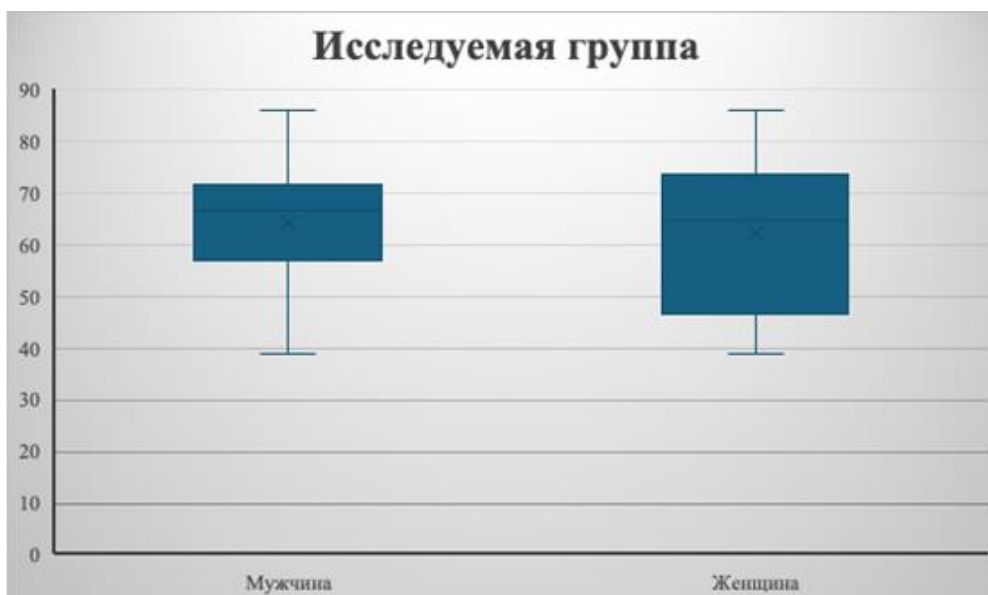


Рисунок 2.2 – Средний возраст в исследуемой группе

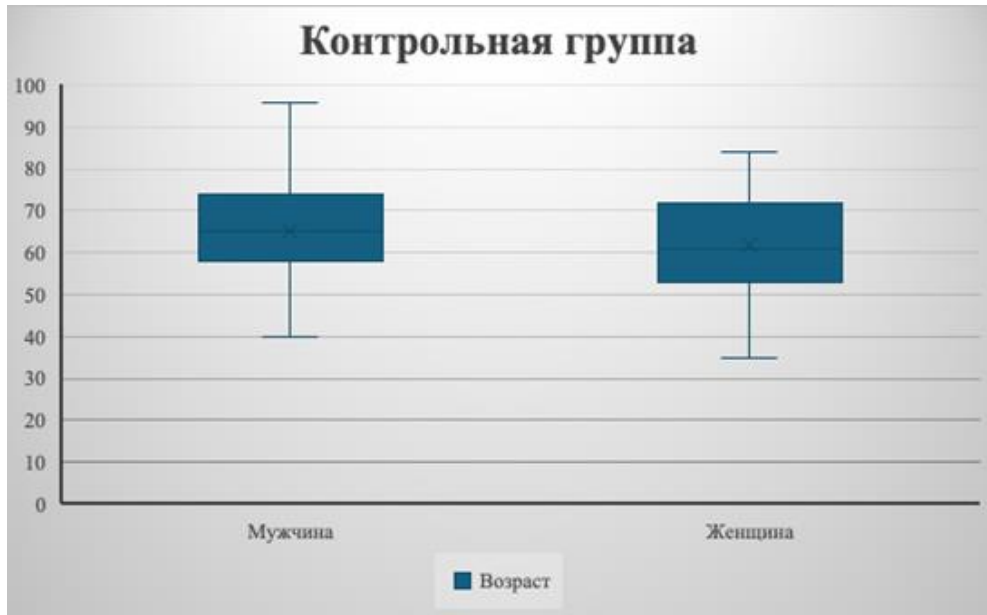


Рисунок 2.3 – Средний возраст в контрольной группе

В исследуемой группе, на начальном этапе определения заболеваемости, у 46,6% пациентов диагностировались продвинутые стадии меланомы с критерием T4. В исследуемой группе пациентов метастазы в регионарные лимфатические узлы были обнаружены у 31,8% больных. В то же время, дистанционные метастазы в других органах и тканях зарегистрированы у 17,0% пациентов. В группе контроля, на начальном этапе у 40,2% пациентов были диагностированы продвинутые стадии заболевания с критерием T4. Метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены у 29,3% пациентов, в то время как отдаленные метастазы зарегистрированы у 15,9% больных. Сравнение характеристик этапа заболевания пациентов исследуемой и контрольной группы представлено в таблице 2.2. Значимых различий по стадированию заболевания у пациентов обеих групп не выявлено.

У 9 (10,2%) пациентов исследуемой группы диагностирована меланома с наиболее благоприятным прогнозом G1, у 70 пациентов (79,6%) выявлен показатель G2, что указывает на умеренно выраженную дифференцировку опухоли, степень дифференцировки G3, характеризующееся высокой степенью злокачественности, зафиксировано у 9 пациентов (10,2%).

Таблица 2.2 – Сравнение этапа заболевания пациентов исследуемой и контрольной группы

Т, N, M	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	n=88		n=82	
Первичная опухоль (Т)	абс.	%	абс.	%
T0	4	4,5	5	6,1
T1	10	11,4	10	12,2
T2	11	12,5	10	12,2
T3	20	22,7	24	29,3
T4	43	48,9	33	40,2
Регионарные лимфоузлы (N)	абс.	%	абс.	%
N0	55	62,3	57	69,5
N1	19	21,6	14	17,1
N2	10	11,4	5	6,1
N3	4	4,5	6	7,3
Отдаленные метастазы (M)	абс.	%	абс.	%
M0	73	83,0	68	82,9
M1	15	17,0	14	17,1

В группе контроля, G1 выявлен у 6 (7,3%) пациентов, G2 – у 68 (82,9%) пациентов, а G3 – у 8 (9,8%) пациентов. Сравнение степени дифференцировки опухоли пациентов обеих групп отображено в таблице 2.3. Значимых отличий в распределении категорий G между исследуемой и контрольной группами выявлено не было.

Таблица 2.3 – Степень дифференцировки опухоли больных

Степень дифференцировки опухоли, n (%)	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
G1	9	10,2	7	8,5
G2	70	79,5	65	79,3
G3	9	10,2	10	12,2
Не определена	–	–	–	–

До начала иммунотерапевтического лечения большинство пациентов в исследовании были классифицированы как ECOG-1 – 121 случай (71,2%). У 17 пациентов (10%) было зафиксировано состояние ECOG-2, а у 30 (17,6%) – ECOG-0. Лишь у 2 (1,2%) пациентов наблюдался уровень ECOG-3. Значимых различий по статусу ECOG между пациентами исследуемой и контрольной группы выявлено не было. Таким образом, на момент начала терапии группы были сопоставимы по уровню функционального состояния пациентов. Статус ECOG пациентов обеих групп отображен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Сравнение пациентов исследуемой и контрольной групп по статусу ECOG

ECOG	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
0	19	21,6	11	13,4
1	58	65,9	63	76,8
2	10	11,4	7	8,5
3	1	1,1	1	1,2

В таблице 2.5 демонстрируется частота встречаемости меланомы по первичной локализации.

Таблица 2.5 – Частота встречаемости меланомы по первичной локализации у пациентов обеих групп

Локализация	n, абс.	n, %
Лицо	18	10,6
Плечо	26	15,3
Бедро	18	10,6
Стопа	15	8,8
Спина	37	21,8
Грудная клетка	17	10
Голень	15	8,8
Брюшная стенка	9	5,3
Палец	7	4,1
Глаз	1	0,6
Кисть	6	3,5
Половой орган	1	0,6

Наибольшая доля первичной локализации приходится на опухоли, расположенные на спине (21,8%), плечах (15,3%), бедре и лице (10,6% соответственно), за ними следуют новообразования на грудной клетке и голени, составляющие 10% и 8,8% соответственно. Значимых отличий в распределении по первичной локализации между исследуемой и контрольной группами выявлено не было.

Толщина опухоли по Бреслоу у пациентов контрольной группы в пределах от 0,1 до 9,4 мм, средний показатель  $3,45 \pm 0,1$  мм, у пациентов исследуемой группы – в пределах от 0,2 до 10,9 мм, средний показатель  $3,19 \pm 0,1$  мм.

В исследуемой группе и группе контроля преобладал пигментный гистологический вариант строения (44,3% и 43,9% соответственно).

Предшествующее хирургическое лечение получили 73 пациентов (83,0%) из исследуемой группы, в группе контроля раннее хирургическое лечение получали

68 (82,9%) пациентов. Лучевую терапию в исследуемой группе получали 5 пациентов (5,7%), в группе контроля – 3 пациента (3,7%). Наличие предшествующего лечения у больных отображено в таблице 2.6. Значимых различий по наличию предшествующего хирургического лечения или лучевой терапии у пациентов исследуемой и контрольной группы не выявлено.

Таблица 2.6 – Предшествующее лечение у пациентов обеих групп

Предшествующее лечение	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Хирургическое лечение				
Проводилось	77	87,5	66	81,5
Не проводилось	11	12,5	16	19,5
Лучевая терапия				
Проводилась	9	10,2	14	3,7
Не проводилась	79	89,8	68	82,9

В генах BRAF и PD-L1 между контрольной и исследуемой группами достоверных различий в статусе мутаций выявлено не было.

Отдаленные метастазы были зафиксированы у 12%5% больных исследуемой группы, у 30,7% - продолженный рост опухоли. В контрольной группе продолженный рост опухоли наблюдался у 20 пациентов (24,4%), а отдаленные метастазы были выявлены также у 20 больных (24,4%). Среди пациентов обеих групп было зафиксировано от 1 до 6 рецидивов. Наиболее частым исходом был один рецидив, зафиксированный у 61 пациента: 32 пациента из исследуемой группы и 29 пациентов из контрольной группы, что составило 36,4% и 35,4% соответственно. В исследуемой группе 29 пациентов (33,0%) получали одну линию лекарственной терапии, а 2 пациента (2,3%) – две линии терапии. В группе контроля 22 пациента (26,8%) получили одну линию лекарственной терапии, 2 пациента (2,4%) – две линии, и еще 2 пациента (2,4%) – три и более линии терапии.

В исследуемой группе 46 пациентов (52,3%) получали терапию ниволумабом, а 42 пациента (47,7%) – пембролизумабом. В группе контроля

терапия ниволумабом проводилась 41 пациенту (50,0%), а пембролизумабом также 41 пациенту (50,0%). Число проведённых курсов иммунотерапии в исследуемой и контрольной группах было сопоставимым, как представлено в таблице 2.7. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 173 недели в исследуемой группе и 159 недель в контрольной группе.

Статистически значимых различий между пациентами обеих групп по стадии заболевания, полу, возрасту, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, статусу ECOG, не выявлено.

Таблица 2.7 – Курсы иммунотерапии у пациентов обеих групп

Противоопухолевая терапия	Исследуемая группа		Группа контроля	
	n	%	n	%
Ниволумаб 240 мг 1 раз / 14 дней	22	25	20	24,4
Ниволумаб 480 мг 1 раз / 28 дней	24	27,1	21	25,6
Пембролизумаб 200 мг 1 раз / 21 день	20	22,9	19	23,2
Пембролизумаб 400 мг 1 раз / 42 дня	22	25	22	26,8

Статистически значимых различий между контрольной и исследуемой группами по полу, возрасту, статусу ECOG, стадии заболевания, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам не выявлено (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Характеристики пациентов обеих групп

Характеристика	Исследуемая группа		Контрольная группа			
	n=88		n=82			
Пол	n	%	n	%		
мужчины (91)	48	54,5	43	52,4		
женщины (79)	40	45,5	39	47,6		
Средний возраст	63,4		63,5			
Медиана возраста	66		63			
TNM, n (%)	Критерий Т					
	n=88	абс.	%	n=82	абс.	%
	T1	10	11,4	T1	10	12,2
	T2	11	12,5	T2	10	12,2
	T3	20	22,7	T3	24	29,3
	T4	43	48,9	T4	33	40,2
	Tx	4	4,5	Tx	5	6,1
	Критерий N					
	n=88	абс.	%	n=82	абс.	%
	N0	56	63,6	N0	57	69,5
	N1	19	21,6	N1	14	17,1
	N2	9	10,21	N2	5	6,1
	N3	4	4,5	N3	6	7,3
	Критерий M					
	n=88	абс.	%	n=82	абс.	%
	M0	73	83,0	M0	68	72,9
	M1	15	17,0	M1	14	17,1

Продолжение таблицы 2.8

Характеристика	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	n=88		n=82	
Стадия	абс.	%	абс.	%
I	30	34,1	31	37,8
II	42	47,7	36	43,9
III	14	15,9	10	12,2
IV	2	2,3	5	6,1
Дифференцировки опухоли, n (%)	абс.	%	абс.	%
G1	9	10,2	6	7,3
G2	70	79,5	68	82,9
G3	9	10,2	8	9,8
Баллы по шкале ECOG	абс.	%	абс.	%
0	19	21,6	11	13,4
1	58	65,9	63	76,8
2	10	11,4	7	8,5
3	1	1,1	1	1,2
Характеристика	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	n=88		n=82	
Мутация в гене BRAF	абс.	%	абс.	%
обнаружена	30	34,1	30	36,6
не обнаружена	58	65,9	52	63,4
Экспрессия PD-L1	абс.	%	абс.	%
>1%	12	13,6	6	7,3
<1%	3	3,4	7	8,5
не определялась	73	83,0	69	84,1
Гистологический вариант строения	абс.	%	абс.	%
1. эпителиоидноклеточная	12	13,6	13	15,9

Продолжение таблицы 2.8

Характеристика	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	n=88		n=82	
2. веретеночлесточный тип	14	15,9	11	13,4
3. невоклесточный	2	2,3	4	4,9
4. смешанный	3	3,4	2	2,4
5. пигментная	39	44,3	36	43,9
6. беспигментная	3	3,4	4	4,9
7. нодулярная	14	15,9	11	13,4

## 2.2 Методы исследования

Первичной конечной точкой оценки эффективности применения комплексных реабилитационных программ с включением магнитотерапии является оценка качества жизни пациента, нутритивного статуса. Вторичной конечной точкой является оценка противоопухолевого ответа, частоты нежелательных явлений.

Оценка эффективности комплексной реабилитации с применением магнитотерапии, нутритивной поддержки и психотерапии, у пациентов с диагнозом меланома проводилась путем комплексного обследования.

### 2.2.1 Лабораторные методы исследования

Для обеспечения безопасности пациентов в ходе исследования проводился систематический мониторинг, включающий лабораторные тесты, такие как коагулограмма, общий анализ мочи, а также клинический и биохимический

анализы крови, тесты на гепатиты В и С, ВИЧ, женщинам репродуктивного возраста выполнялся тест на беременность.

Внепланово назначались дополнительные лабораторные исследования для обеспечения безопасности больных [18].

Выявление HBsAg в сыворотке/плазме крови использовалось для диагностики гепатита В, а наличие антител к HCV (IgM и IgG) – для гепатита С. В рамках тестирования на ВИЧ проводилось определение антител к вирусу 1 и 2 типов. Для участия в исследовании пациенты с положительными результатами на HBsAg или антитела к HCV должны были соответствовать определённым критериям. Одним из ключевых требований являлось наличие отрицательного ПЦР-теста на РНК вируса гепатита С (HCV) и ДНК вируса гепатита В (HBV). Во-вторых, требовалось отсутствие значительных отклонений в биохимическом анализе крови, таких как повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина. Наконец, инфекционист должен был подтвердить отсутствие активных форм гепатита В и С, а также предоставить заключение о излечении или получении терапии без признаков активного процесса на момент включения пациента в исследование.

Лабораторные исследования включали биохимический анализ крови, коагулограмму и клинический анализ крови для комплексной оценки состояния пациентов. В биохимическом анализе определялись такие показатели, как общий белок, альбумин, уровень глюкозы, билирубин (общий и прямой), амилаза, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, ЛДГ и С-реактивный белок. Эти данные помогали оценивать работу внутренних органов. Коагулограмма включала параметры МНО, протромбиновое время и АЧТВ, а клинический анализ крови охватывал уровень лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, гемоглобина, моноцитов, эозинофилов и базофилов.

Забор биологических образцов и проведение анализов выполнялись в строгом соответствии с графиком визитов и клиническими стандартами, что гарантировало своевременность и точность мониторинга состояния пациентов. Все процедуры проводились с соблюдением установленных протоколов.

Эти лабораторные параметры обеспечивали комплексный контроль состояния пациентов в ходе исследования, позволяя отслеживать реакцию организма на терапию и своевременно выявлять возможные осложнения [30, 34].

Забор биологических образцов для лабораторных исследований в рамках данного исследования производился по стандартной методике исследовательского центра. Материалом служила венозная кровь, взятая натощак не ранее чем через 8 часов после приема пищи.

Перед каждым введением препарата в рамках терапии проводился общий анализ мочи, который включал проверку таких параметров, как pH, удельный вес, наличие эритроцитов, лейкоцитов, глюкозы, белка, уробилиногена, билирубина, плотности и цвета. Эти показатели контролировались для своевременной оценки состояния пациента перед каждым курсом лечения.

Во время скрининга у женщин репродуктивного возраста определяли уровень ХГЧ в сыворотке крови. Перед каждым курсом лечебной терапии проводились тесты на беременность с использованием тест-полосок, измеряющих уровень ХГЧ в моче. Это позволяло контролировать состояние пациенток перед началом терапии.

Анализ крови для измерения свободного Т3, ТТГ и свободного Т4 проводился по стандартной методике натощак, при этом для исследования брали не менее 4 мл венозной крови [1, 34]. Таким образом, лабораторный мониторинг безопасности проводился в соответствии с утвержденным протоколом исследования.

### ***2.2.2 Оценка качества жизни***

Оценка качества жизни проводилась на основании двух валидированных опросников: EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-3L. Заполнение опросников проводилось в день визита перед всеми процедурами, далее каждые 12 недель.

Анализ качества жизни и общего состояния здоровья проводился с помощью русскоязычной версии опросника EORTC QLQ-C30. Каждый вопрос позволял оценить физиологическое и психологическое благополучие пациентов, а также степень проявления побочных реакций на лечение. Получение ответов на указанные вопросы давало возможность произвести оценку физиологического и психологического состояния пациента, определить отсутствие или наличие ряда побочных эффектов. Данные собирались путем анкетирования, основанного на непосредственном опросе участников исследования. Также был применен опросник EQ-5D, цель которого – оперативно оценить самочувствие, активность и настроение. Алгоритм оценивания по данному опроснику следующий: пациенты, на основе самоанализа, должны были оценить и выбрать степень выраженности того или иного симптома. А также по шкале от 0 до 100 оценить состояние здоровья на сегодняшний день.

Представленные вопросы характеризовали следующие признаки:

- подвижность при ходьбе, способность осуществлять уход за собой (активность);
- сила, здоровье, утомление (самочувствие);
- характеристики эмоционального состояния (настроение).

На основе самооценки пациент должен был выбрать ту или иную цифру, позволяющую в определенный момент времени, в процессе проведения исследования, охарактеризовать его состояние здоровья.

Результаты подсчитывались по каждой шкале отдельно, что позволяло определить текущий уровень самочувствия, активности и настроения пациента, получающего курс магнитотерапии. Сумма, которые были получены по результатам данного опроса, варьировались в пределах от 10 до 90 и позволяли определить, насколько изменились показатели общего самочувствия.

Основными критериями оценки эффективности магнитотерапии выступали изменение показателей качества жизни и сокращение выраженности симптомов в процессе лечения. В процессе оценивания тенденций, характеризующих качество жизни пациента, выявлялись различия в тех или иных показателях, его

характеризующих, которые сравнивались с исходным значением, отмеченным до начала проводимой процедуры.

### ***2.2.3 Оценка нутритивного статуса***

В ходе скрининга и набора участников для исследования проводилась оценка индивидуального нутритивного риска каждого пациента. Этот анализ проводился на основе рекомендаций Европейского общества клинического питания и обмена веществ (ESPEN) и служил важным инструментом для определения нутритивного состояния участников [97, 98]. Этот первичный анализ состояния питания являлся важным компонентом исследования, так как позволял определить наиболее эффективную стратегию нутритивной поддержки для каждого пациента. Все участники, как из экспериментальной, так и из контрольной группы, заполняли специальные анкеты для оценки своего питания на этапе первой консультации и подготовки к лечению. Для более детального изучения уровня нутритивного риска и возможных дефицитов в ходе исследования применялись дополнительные опросники, предназначенные для использования как врачами, так и пациентами. Эти анкеты включали вопросы о пищевых привычках, общем самочувствии и имеющихся медицинских проблемах, связанных с питанием. Анкета для пациентов содержала подробные вопросы о возрасте, поле, росте, массе тела и ее динамике за 3 месяца [3]. Также фиксировались данные о наличии сопутствующих заболеваний, статусе курения и перенесенных хирургических вмешательствах. Отдельный раздел был посвящен текущему состоянию питания – аппетиту, чувству сытости, вкусовым ощущениям и частоте приемов пищи. Форма для врачей включала блок NRS 2002 и лабораторные критерии для оценки нутритивного риска, кахексии и саркопении. Проводился анализ ИМТ и массы тела в динамике. Учитывался анамнез пациента, оценивалось наличие клинических признаков дефицита

питания. Также врачами учитывались прошлые нежелательные явления, возникшие ранее в связи с противоопухолевым лечением.

С использованием полученных результатов опросников пациентов, был рассчитан индивидуальный нутритивный риск для каждого участника согласно рекомендациям ESPEN. Нутритивная недостаточность различной степени была диагностирована у всех пациентов, включенных в исследование. Рандомизация проводилась вне зависимости от показателей нутритивного риска. Использовалась формула для подсчета нутритивного индекса PNI перед началом лечения:

$$\begin{aligned} & \text{сывороточный альбумин (ALB) (г/л) +} \\ & + (5 \times \text{общее число лимфоцитов крови (10}^9\text{/л)}) [176, 189, 190, 207], \quad (1) \end{aligned}$$

Энергетические потребности каждого пациента были определены индивидуально на основе проведённой оценки их нутритивного статуса [19]. В дальнейшем для пациентов исследуемой группы разрабатывался персонализированный план нутритивной поддержки, учитывающий их специфические потребности. В рамках этого плана больные получали пероральные питательные смеси, тщательно подобранные в соответствии с рассчитанными нутритивными показателями.

Все 170 участников исследования имели возможность принимать пищу и питательные добавки перорально, что позволяло обеспечить адекватное питание на протяжении всего курса терапии [1, 34]. Зондовое питание не применялось.

Мониторинг общего состояния пациентов осуществлялся каждые 14-21 день, на каждом визите к онкологу. Это позволяло своевременно оценивать эффективность назначенной нутритивной поддержки и при необходимости вносить соответствующие коррективы в индивидуальный план.

## **2.2.4 Оценка противоопухолевого ответа по данным компьютерной/магнитно-резонансной томографии**

Оценка эффективности лечения проводилась на основании полученных данных компьютерной томографии по критериям RECIST 1.1 и iRECIST.

### *Критерии оценки противоопухолевого ответа по RECIST 1.1*

До начала лечения считается сумма наибольших диаметров контрольных очагов (патологические лимфоузлы оцениваются по короткой оси) и сравнивается с таковой в процессе лечения при прохождении компьютерной томографии.

Частичный ответ (ЧО) – уменьшение суммы таргетных очагов на 30% и более по сравнению с исходной суммой контрольных очагов.

Полный ответ (ПО) – все нивелирование определяемых опухолевых очагов, диаметр самого маленького из ранее патологически определенных лимфатических узлов должен быть менее 10 мм.

Стабилизация (СТ) – изменение размеров опухоли, которое не соответствует прогрессированию заболевания или частичному ответу.

Прогрессирование (ПР) – определяется как увеличение общего диаметра контрольных очагов более чем на 20% по сравнению с минимальным зафиксированным диаметром в период лечения, либо как появление новых очагов заболевания.

Частота объективного ответа (ЧОО) включала отношение количества пациентов, у которых отмечался полный эффект (ПО) или частичный эффект (ЧО), к общему количеству пациентов, получавших магнитотерапию.

При различиях в оценке ответа, учитывались критерии iRECIST, так как данная система оценки ответа признана наиболее актуальной для препаратов иммунотерапии.

### *iRECIST (расширенные критерии для оценки в условиях иммунотерапии)*

1. иПО: полное исчезновение всех целевых очагов (как в RECIST 1.1).
2. иЧО: уменьшение суммы длин наибольших диаметров целевых очагов на 30% и более, без появления новых очагов (как в RECIST 1.1).

3. иСТ: нет признаков прогрессирования заболевания, но изменения недостаточны для иЧО.

4. иНПР: впервые зарегистрированное прогрессирование заболевания, требующее дальнейшего подтверждения.

5. иППР: Прогрессирование подтверждено при повторном сканировании.

Отличие iRECIST заключается в том, что первичные признаки прогрессирования (иНПР) требуют подтверждения на последующих исследованиях, что учитывает возможность временного увеличения опухолей (псевдопрогрессирование) при иммунотерапии.

Таким образом, iRECIST лучше подходит для оценки пациентов, получающих иммунотерапию, где возможен временный рост опухоли из-за активной иммунной реакции, что не всегда указывает на истинное прогрессирование болезни.

Предполагалось проведение контрольного обследования каждые 6 недель от момента начала лечения. В течение всего исследования использовался один и тот же метод визуализации с применением контрастного вещества Омнипак. В случае необходимости исключения/подтверждения неподтвержденного прогрессирования, повторное выполнение компьютерной томографии выполнялось через 4-6 недель. На скрининге, а в последующем во время всего лечения проводились КТ головы, грудной клетки, брюшной полости, малого таза. КТ других зон выполнялось при наличии или подозрении на признаки метастатического поражения. Прогрессирование заболевания может быть установлено по клиническим признакам. Для подсчета общей частоты ответа учитывался лучший ответ на проводимое лечение.

### ***2.2.5 Физикальное обследование***

На каждом визите пациента в отделение проводилось всестороннее физикальное обследование, включающее комплексную оценку состояния всех

органов и систем организма. Особое внимание уделялось осмотру кожных покровов, включая тщательную проверку на наличие витилиго. В случаях диагностированной кожной меланомы выполнялась фотофиксация пораженного участка для документирования динамики изменений.

Проводилась оценка лимфатических узлов методом осмотра и пальпации, а также исследование состояния ЛОР-органов. Для оценки сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и мочевыделительной систем проводилось комплексное клиническое обследование. Дополнительно осуществлялась детальная неврологическая оценка пациента.

Дополнительно измерялись основные жизненные показатели – артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень насыщения крови кислородом и частота дыхания.

### ***2.2.6 Оценка жизненно-важных показателей***

Оценка жизненно важных показателей включала в себя измерение артериального давления (после 10-минутного отдыха), аксиллярной температуры тела, частоты дыхания и частоты пульсовой волны на запястье. Измерения проводились на каждом визите за 30 минут до начала инфузии.

### ***2.2.7 Оценка статуса ECOG***

Анализ общего состояния пациентов осуществлялся с помощью статуса ECOG (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Статус ECOG

Статус ECOG	Шкала оценки состояния пациента ECOG
0	Полностью активен, способен выполнять все функции, которые выполнял до болезни, без ограничений.
1	Ограничен в физически напряженной деятельности, но способен передвигаться и выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую домашнюю работу, работу в офисе
2	Способен ходить и осуществлять самообслуживание, но не способен выполнять какую-либо рабочую деятельность; на ногах более 50% времени бодрствования
3	Способен лишь к ограниченному самообслуживанию; прикован к постели или креслу более 50% времени бодрствования
4	Полностью недееспособен; не может осуществлять самообслуживание; полностью прикован к постели или креслу

### ***2.2.8 Электрокардиография***

Электрокардиография выполнялась в 12 стандартных отведениях 1 раз в месяц.

### ***2.2.9 Эхокардиография***

Эхокардиография проводилась по стандартной методике, обязательна оценка фракции выброса по Симпсону. Данное исследование проводилось с частотой каждые 2 месяца.

### ***2.2.10 Оценка предполагаемой продолжительности жизни***

Оценка предполагаемой продолжительности жизни проводилась на основании общей опухолевой нагрузки, полученной по результатам проведенной компьютерной томографии, проведенной на скрининге. При оценке общей опухолевой нагрузки оценивалась сумма таргетных и нетаргетных очагов. Предполагаемая продолжительность жизни более 12 недель соответствует общей опухолевой нагрузке менее или равной 200 мм. В случае наличия только кожных очагов-оценка общей опухолевой нагрузки не являлась обязательной.

### ***2.2.11 Статистические методы анализа данных***

Статистическая обработка собранных данных осуществлялась с использованием компьютерной программы SPSS 17. Для определения различий в исследуемых показателях между контрольной и исследуемой группами, а также до и после лечения применяется критерий Т-Стьюдента (t-test). Анализ социодемографических характеристик проводился с применением методов описательной статистики. Для оценки качества жизни и симптомов использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Все тесты были двусторонними; уровень статистической значимости –  $p < 0,05$ .

Критерий Т-Стьюдента позволяет определить вероятность того, что средние значения двух выборок принадлежат одной и той же генеральной совокупности. Чаще всего он используется для проверки гипотезы, утверждающей: «Средние значения двух выборок происходят из одной и той же совокупности» [25]. Этот статистический тест помогает оценить различия между выборками и выяснить, случайны ли наблюдаемые расхождения.

Существует два основных случая применения критерия. В первом случае используется двухвыборочный t-критерий для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух независимых выборок, каждая из которых может представлять контрольную и экспериментальную группы. Количество испытуемых в этих группах может быть разным. Во втором случае, когда одна и та же группа объектов используется для получения данных до и после воздействия, применяют парный t-критерий. В таком случае выборки называют зависимыми, поскольку они связаны между собой по исходным данным [8].

### Случай независимых выборок

Статистика критерия для случая несвязанных, независимых выборок равна:

$$t_{\text{эмп}} = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sigma_{x-y}}, \quad (2)$$

где  $\bar{x}, \bar{y}$ , – средние арифметические в экспериментальной и контрольной группах, – стандартная ошибка разности средних арифметических. Находится из формулы:

$$\sigma_{x-y} = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2 + \sum(y_i - \bar{y})^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}, \quad (3)$$

где  $n_1$  и  $n_2$  – соответственно величины первой и второй выборки.

Если  $n_1 = n_2$ , то стандартная ошибка разности средних арифметических будет считаться по формуле:

$$\sigma_{x-y} = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2 + \sum(y_i - \bar{y})^2}{(n-1) \cdot n}}, \quad (4)$$

где  $n$  – величина выборки.

Подсчет числа степеней свободы осуществляется по формуле:

$$k = n_1 + n_2 - 2, \quad (5)$$

При численном равенстве выборок  $k = 2n - 2$ .

Далее необходимо сравнить полученное значение  $t_{\text{эмп}}$  с теоретическим значением  $t$  – распределения Стьюдента (табличное значение). Если  $t_{\text{эмп}} < t_{\text{крит}}$ ,

то гипотеза  $H_0$  принимается, в противном случае нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза [8].

Критерий  $\chi^2$  Пирсона представляет собой непараметрический метод, который используется для оценки значимости различий между фактическим количеством исходов или характеристик, выявленных в ходе исследования, и теоретически ожидаемыми значениями. Эти теоретические значения рассчитываются на основании нулевой гипотезы, которая предполагает отсутствие различий между группами. Проще говоря, метод  $\chi^2$  Пирсона позволяет оценить статистическую значимость различий в частотах или долях, выявленных в нескольких группах, что делает его полезным при работе с категориальными данными [45].

Для корректного применения критерия  $\chi^2$  Пирсона сравниваемые переменные должны быть измерены в номинальной или порядковой шкале. Примером номинальной шкалы может служить пол пациента (мужской или женский), а порядковой — степень артериальной гипертензии, выраженная уровнями от 0 до 3. Это позволяет использовать метод для анализа данных, где переменные представлены в виде категорий, а не числовых значений.

Одним из ключевых преимуществ этого метода является его способность анализировать как бинарные, так и многозначные переменные. В случае бинарных переменных — например, пол пациента (мужской или женский) или наличие заболевания (есть/нет) — используется анализ четырехпольных таблиц. Однако, критерий  $\chi^2$  Пирсона также подходит для анализа более сложных данных, где и фактор, и исход могут иметь три или более значения.

Таким образом, метод  $\chi^2$  Пирсона позволяет анализировать многопольные таблицы, в которых категории переменных принимают несколько значений. Это делает его универсальным инструментом для анализа как простых, так и сложных категориальных данных, позволяя исследователям выявлять значимые различия между группами и оценивать их статистическую значимость [27, 45, 52].

### ***2.2.12 Нежелательные явления***

Нежелательное явление – это любое неблагоприятное событие, которое возникает у участника в рамках проводимого исследования после применения лекарственного препарата. Это событие может иметь различный характер, включая симптомы, отклонения лабораторных показателей, жалобы или заболевания, и не обязательно должно иметь причинно-следственную связь с применением препарата.

Нежелательные явления могут включать любые неблагоприятные симптомы или состояния, которые возникают в период с начала применения иммунного препарата и до окончания периода наблюдения, определенного сроком проведения данного научного исследования, вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением лекарственного средства.

События, которые произошли до введения препарата, включая те, которые были выявлены на первом визите, но до введения препарата, не считаются НЯ. Эти состояния считаются исходными для данного участника.

Степень тяжести нежелательного явления оценивалась по шкале СТСАЕ 5.0.

### ***2.2.13 Определение степени азотистого баланса у пациентов с диагнозом меланома***

Азотистый баланс (АБ) рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{Азотистый Баланс (г/сут.)} = \text{Азот потребления (потребленный белок в сутки (г) : } 6,25^*) - \text{Азот потерь (мочевина мочи (ммоль/сут.) *0,033 + 4^{**} \text{ г),}$$

(6)

где \* – каждые 6,25 г белка содержат 1 г азота;

\*\* 4 г – это потери через кожу, дыхание, кал.

В соответствии с расчетами азотистый баланс может быть положительным и отрицательным. Положительный азотистый баланс (более 4 г/сут.) соответствует процессу прироста массы тела. Отрицательный азотистый баланс или азотистое равновесие (0 баланс) интерпретируется как усиление процессов катаболизма, обусловленное определенными энергозатратами и характерен для здорового взрослого человека в зависимости от условий его питания и труда.

Усугубление отрицательного статуса свидетельствует о недостаточности питания, сниженному поступлению белковой пищи, а также большими потерями азота ввиду тяжелого заболевания, травмы, хирургического лечения и др.

В данной исследовательской работе мы оценили динамику азотистого баланса в основной и контрольной группах пациентов с меланомой, зафиксировав значения азотистого баланса на старте лечения и после окончания эксперимента и рассчитали дефицит азотистого баланса в зависимости от расчетной нормы для индивида.

#### ***2.2.14 Определение индивидуального нутритивного риска***

1. Оценено распределение пациентов в группах в зависимости от исходного нутритивного статуса до начала терапии (NRS-2002).

2. До начала лечения и по прошествии 3 месяцев рассчитаны нутритивные показатели PNI, масса тела и ИМТ, общий белок, альбумин, трофический статус, уровень азотистого баланса.

3. Исследована связь между прогностическим нутритивным индексом (PNI), NRS до лечения и ответом на лечение, частотой возникновения нежелательных явлений (CTCAE v5.0), временем безрецидивной выживаемости.

### 2.2.15 Определение трофического статуса

Трофический статус у исследуемой и контрольной группы определялся по следующим параметрам:

1. Выбор параметров для оценки трофического статуса:
  - ИМТ;
  - альбумин;
  - общий белок;
  - СРБ (С-реактивный белок).
2. Присвоение баллов:
  - ИМТ:
    - в норме (18,5-24,9): 2 балла;
    - легкое отклонение (25-29,9 или 17-18,4): 1 балл;
    - значительное отклонение (<17 или >30): 0 баллов.
  - альбумин:
    - в норме (>40 г/л): 2 балла;
    - легкое отклонение (35-40 г/л): 1 балл;
    - значительное отклонение (<35 г/л): 0 баллов.
  - общий белок:
    - в норме (70-80 г/л): 2 балла;
    - легкое отклонение (60-70 г/л): 1 балл;
    - значительное отклонение (<60 г/л): 0 баллов.
  - СРБ:
    - в норме (<1 мг/л): 2 балла;
    - легкое повышение (1-3 мг/л): 1 балл;
    - значительное повышение (>3 мг/л): 0 баллов.
3. Расчет трофического статуса:

Итоговый балл: Сумма всех баллов (максимум 8 баллов).

## 2.3 Методы лечения

### 2.3.1 Противоопухолевая лекарственная терапия

У всех пациентов с диагнозом меланома применялась моноиммунотерапия, которая продолжалась до появления признаков прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Помимо стандартной противоопухолевой терапии, пациенты исследуемой группы проходили комплексную программу реабилитации. В ходе исследования пациенты проходили лечение одним из следующих режимов терапии с использованием ингибиторов PD-1:

- Пембролизумаб 200 мг вводился внутривенно каждые 3 недели. Первая инфузия проводилась в течение 60 минут, далее, в случае отсутствия аллергических и инфузионных реакций, время введения препарата составляло 30 минут. Применялся специальный фильтр с пористостью 0,2-0,22 мкм для обеспечения безопасности введения и предотвращения попадания в организм потенциальных частиц.
- Пембролизумаб 400 мг вводился каждые 6 недель в течение 60 минут (первая инфузия и каждые последующие инфузии по 30 минут). Лечение проводилось с использованием специальных фильтров.
- Ниволумаб 480 мг вводился каждые 28 дней. Длительность первой инфузии составляла 60 минут, в случае хорошей переносимости последующие капельницы выполнялись в течение 30 минут. Как и в случае с пембролизумабом, лечение проводилось с использованием специального фильтра с пористостью 0,2-0,22 мкм для обеспечения безопасности введения.
- Ниволумаб 240 мг вводился каждые 2 недели в течение 30 минут (первая инфузия 60 минут) с применением специального фильтра.

PD-1 является рецептором иммунной контрольной точки, который снижает активность Т-лимфоцитов в периферических тканях. Опухолевые клетки могут использовать путь с участием PD-1 для подавления активного Т-клеточного иммунного надзора.

Пембролизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Препарат связывается с рецептором PD-1, тем самым снимая его ингибирующее действие на иммунную систему, что позволяет активизировать противоопухолевый иммунный ответ. Эта блокада восстанавливает способность Т-клеток распознавать и уничтожать опухолевые клетки, что делает пембролизумаб эффективным средством при различных формах рака, включая меланому и рак лёгких [120]. Благодаря этому блокированию, пембролизумаб восстанавливает активность опухолевых специфических цитотоксических Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, тем самым усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Пембролизумаб относится к изотипу IgG4 каппа и имеет молекулярную массу примерно 149 кДа.

Иммунотерапевтический препарат вводился внутривенно в форме инфузионного раствора через инфузионную систему, оснащённую стерильным фильтром с низкой протеинсвязывающей способностью и пористостью от 0,2 до 5 мкм, что обеспечивало безопасность и эффективность введения. Согласно мнению лечащего врача, при возникновении нежелательных явлений терапия могла откладываться на 1-2 дня. Лечение продолжалось до тех пор, пока не наблюдалось прогрессирование заболевания или не возникали непереносимые токсические эффекты. Пембролизумаб продемонстрировал высокую эффективность в терапии меланомы. Этот препарат не только улучшает ответ организма на лечение, но и способствует значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, страдающих этим видом рака.

Ниволумаб — это человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует взаимодействие рецептора программируемой смерти (PD-1) с его

лигандами (PD-L1 и PD-L2). Это антитело относится к классу иммуноглобулинов G4 (IgG4) и имеет молекулярную массу около 146 кДа.

Препарат применялся в виде внутривенных инфузий в течение 60 минут каждые 2 или 4 недели через стерильную инфузионную систему, оснащенную низкосвязывающим белки стерильным апиrogenным фильтром с размером пор от 0,2 до 1,2 мкм. После введения каждой дозы препарата ниволумаб проводилось промывание инфузионной системы стерильным 0.9% изотоническим раствором натрия хлорида или стерильным 5% раствором декстрозы. Ниволумаб проявил значительную эффективность в лечении различных типов злокачественных опухолей. Особенно высокие результаты были отмечены при лечении меланомы, где препарат показал способность значительно улучшать прогнозы и продлевать жизнь пациентов.

### ***2.3.2 Комплексная реабилитация***

Ключевыми компонентами разработанной программы комплексной реабилитации являлись:

1. Пациенты, включённые в исследуемую группу, проходили курс общей магнитотерапии с использованием аппарата «Магнитотурботрон», который генерирует переменные магнитные поля, оказывая терапевтическое воздействие на организм. Этот медицинский аппарат широко используется для стимуляции регенеративных процессов, улучшения иммунного ответа, а также для нормализации функций вегетативной нервной системы. Магнитотерапия, как часть комплексной реабилитации, начиналась через 12 недель после начала иммунотерапии, что позволяло усилить терапевтический эффект лечения. Магнитотурботрон создаёт переменные магнитные поля, воздействующие на ткани организма, улучшая кровообращение и способствуя ускорению восстановительных процессов. На протяжении курса пациенты посещали три сеанса в неделю. Общий курс состоял из 10 процедур, каждая из которых длилась от 10 до 15 минут.

Аппарат применяется в разных областях медицины, в том числе в реабилитации онкологических больных, что позволяет улучшать общее состояние пациентов на фоне иммунотерапии. Во время сеансов магнитотерапии устанавливались следующие параметры: продолжительность каждого цикла воздействия составляла 60 секунд, максимальная индукция магнитного поля достигала 1,8 мТл, а частота была зафиксирована на уровне 100 Гц с прямым направлением вращения. Эти параметры были тщательно подобраны для обеспечения безопасного и эффективного воздействия на организм.

2. Групповые и индивидуальные сеансы психотерапии проходили больные в рамках курса реабилитации. Сеансы психотерапии проводились без использования медикаментозного сопровождения. Основной акцент в терапии делался на укрепление эмоциональной устойчивости, развитие навыков саморегуляции, а также улучшение способности пациентов справляться с психологическими трудностями, связанными с их заболеванием и проводимым лечением. На занятиях прорабатывались как индивидуальные, так и общие проблемы, касающиеся эмоционального состояния, стресса и тревожных переживаний. Каждая сессия длилась до 90 минут, что давало возможность глубоко проработать важные для пациента темы и обеспечить достаточное время для обратной связи. Сеансы проводились три раза в неделю, что позволяло поддерживать регулярную работу над психологическим состоянием и обеспечивать непрерывную динамику улучшений. Сеансы велись на протяжении 10 недель, с применением методов когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и десенсибилизации и переработки движениями глаз (ДПДГ, EMDR).

3. Оценка нутритивного статуса и его коррекция, включающая анализ питания пациента и последующие индивидуально разработанные рекомендации по улучшению рациона для обеспечения оптимального состояния здоровья и поддержания иммунной системы.

Данная программа комплексной реабилитации была направлена на улучшение физического и психологического состояния пациентов, способствуя

улучшению общего состояния пациентов и повышению качества жизни в период прохождения основного лечения.

### *2.3.2.1 Магнитотерапия*

Курс магнитотерапии, который был запланирован к проведению для пациентов основной группы, направлен на снижение ряда побочных эффектов, которые неизбежно возникают в процессе получения пациентами процедур противоопухолевой лекарственной терапии. Также магнитотерапия позволяет частично купировать болевой синдром, связанный с распространенностью опухолевого процесса [34]. Эффект магнитотерапии обусловлен ее определенными механизмами и возможностями, которые позволяют:

- запустить в организме больного антигипертензивный механизм;
- активно способствовать регенерации тканей и сосудов;
- достигать обезболивающего эффекта и улучшать психофизическое и эмоциональное состояние;
- нормализовать механизмы сна;
- сокращать количество отеков и оказывать мощное противовоспалительное действие;
- улучшать периферический кровоток и лимфоотток;
- осуществлять стимуляцию кроветворения [34];
- активировать механизмы эндокринной системы, призванные снизить темпы развития воспалительных процессов и мобилизовать белковые ресурсы клетки;
- стимулировать клеточный иммунитет, который позволяет сформировать естественную защиту организма.

За счет назначения пациентам, проходящим курс иммунотерапии, дополнительно процедуры магнитотерапии можно, в целом, повысить эффект реабилитации таких пациентов, поскольку ответные реакции организма на

действие магнитного поля способствуют стимуляции ряда механизмов, направленных на усиление действия препаратов, активирующих иммунную защиту в организме пациента и формирующих его резистентность.

Установка ЭОЛ «Магнитотурботрон» создает магнитное поле, основным признаком которого выступает неоднородность пространственно-временной структуры [34]. Указанная особенность позволяет обеспечить высокий уровень включенности такого поля в биотические циклы пациента, за счет чего имеется возможность учета индивидуальных особенностей его организма при проведении каждой процедуры. В свою очередь, указанная особенность магнитного поля активизирует аккомодационные процессы, в рамках которых амплитуда индукции магнитного поля модулируется для того, чтобы в течение длительного времени поддерживать необходимый уровень возбудимости нервных структур мозга.

Средняя частота магнитного поля составляет 100 Гц, она может проявляться в диапазоне от 50 до 150 Гц [34]. Соответственно, за счет указанных возможностей оно может осуществить синхронизацию работы большинства функций организма, что дает биоритмологический эффект, поскольку позволяет стимулировать циклические процессы разного уровня организации в организме пациента.

Аппарат ЭОЛ «Магнитотурботрон» представлен на рисунке 2.4.



Рисунок 2.4 – Аппарат ЭОЛ «Магнитотурботрон»

Важным аспектом следует также считать отсутствие теплового эффекта во время проведения процедуры на аппарате ЭОЛ «Магнитотурботрон», что позволяет исключить нежелательное повышение температуры и, как следствие, возникновение побочных эффектов у больных, страдающих онкологическими заболеваниями. Соответственно, комплекс противопоказаний к проведению курса магнитотерапии достаточно узок. Пациенты получали курс, состоящий из 10 процедур, три раза в неделю через день.

#### *2.3.2.2 Нутритивная поддержка*

Оценка требуемого объема нутритивной поддержки осуществлялась совместно с диетологом, который разрабатывал индивидуальный план питания для

каждого пациента. При этом учитывались исходный индекс массы тела (ИМТ), локализация опухоли, общее состояние пациента и симптомы заболевания.

Был разработан специальный рацион питания, включающий ограничение углеводов и повышенное потребление клетчатки для нормализации работы пищеварительной системы. Основной упор в диете делался на повышенное содержание белка — 1,5–2 г на каждый килограмм массы тела в сутки, что способствовало восстановлению мышечной массы и укреплению иммунитета.

Смеси «Нутридринк Протеин Компакт» или «Фрезубин протеин» назначались в рамках разработанного рациона. Каждая порция содержала 300 ккал, что обеспечивало необходимое количество энергии для поддержания метаболических процессов. Пациенты принимали высокобелковые жидкие смеси объёмом 125 мл 2–3 раза в день на протяжении всего курса лечения. Смеси содержали необходимые макро- и микронутриенты для поддержки организма в период терапии. Для оптимального усвоения белковых компонентов и улучшения комфорта при приёме рекомендовалось употреблять смеси медленно — через трубочку или маленькими глотками в течение 30 минут. Такой подход не только улучшал абсорбцию питательных веществ, но и минимизировал возможные проблемы с пищеварением, которые могли возникнуть при быстром потреблении пищи.

Поддержание адекватного питьевого режима являлось ключевым элементом нутритивной реабилитации, способствуя лучшей переносимости терапии. Пациентам настоятельно рекомендовалось ежедневно потреблять не менее 30 мл воды на килограмм массы тела, что обеспечивало оптимальный водный баланс и способствовало улучшению метаболических процессов. Соблюдение этих рекомендаций помогало организму эффективно адаптироваться к лечению и восстанавливаться.

Общая энергетическая ценность питания составляла 25–30 ккал на килограмм массы тела в день. Для расчета калорийности применялось веб-приложение Роспотребнадзора [10].

### *2.3.2.3 Психологическая поддержка*

Медицинский психолог проводил первичную диагностику больных перед началом лечения. Для оценки психологического состояния использовались анкеты EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-3L, которые позволяли определить уровни тревожности, раздражительности, беспокойства и нарушения сна. Оценивались также социальное, эмоциональное, когнитивное и ролевое функционирование пациентов.

Психологическая реабилитация в рамках данного исследования основывалась на применении когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Этот метод краткосрочной психотерапии был направлен на выявление и коррекцию негативных убеждений, автоматических тревожных мыслей и других когнитивных искажений, с целью восстановления психического здоровья пациентов [11]. Каждая сессия КПТ проводилась по строго структурированному протоколу. В начале оценивалось выполнение пациентом заданий, после чего выявлялись и обсуждались актуальные терапевтические запросы, которые подвергались детальному анализу в ходе встречи. Завершалась сессия подведением итогов, назначением нового терапевтического задания и обменом обратной связью. Основной целью КПТ являлось целенаправленное воздействие на когнитивные процессы, поведенческие реакции и эмоциональное состояние пациентов, что способствовало улучшению их психоэмоционального здоровья.

EMDR (ДПДГ) – десенсибилизация и переработка движением глаз. Это психотерапевтическая техника, изначально разработанная для облегчения дистресса, связанного с травматическими воспоминаниями. EMDR успешно работает с последствиями травматических событий, таких как депрессия, тревога, фобии, острое горе, физические расстройства и зависимость.

ДПДГ объединяет элементы психодинамической терапии, экспозиционной терапии, когнитивной терапии, межличностной терапии, эмпирической терапии и телесно-ориентированной психотерапии. Включает в себя уникальные элементы

стимуляции, такие как движение глаз, звуковая и тактильная стимуляция на каждой сессии. Метод хорошо интегрируется в разнонаправленные терапевтические процессы. Его эффективность подтверждена более чем 20 контролируемыми, рандомизированными исследованиями.

В 2013 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально рекомендовала EMDR как наиболее эффективный метод лечения посттравматического стрессового расстройства [4].

Помимо этого, особое внимание уделялось факторам социального и эмоционального функционирования. Пациенты участвовали в групповых и индивидуальных сеансах психотерапии, направленных на укрепление эмоциональной устойчивости и улучшение социальной адаптации. В рамках этих сеансов обсуждались стратегии преодоления стрессовых ситуаций, методы управления тревожностью и способы улучшения качества сна.

Для оценки когнитивного и ролевого функционирования использовались специальные упражнения и задачи, направленные на укрепление когнитивных способностей и возвращение пациента к активной социальной жизни. Регулярные сессии с медицинским психологом помогали пациентам справляться с эмоциональными трудностями, связанными с заболеванием и лечением, а также способствовали улучшению их общего психологического состояния.

Структура психологической поддержки была направлена на всестороннюю помощь пациентам, проходящим иммунотерапию, и включала элементы, способствующие улучшению не только психологического, но и общего состояния здоровья, что в итоге способствовало лучшим результатам лечения.

Курсы психологической поддержки проводились три раза в неделю в течение 10 недель. Длительность сеанса до 90 минут.

### Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ

### 3.1 Оценка влияния комплексной реабилитационной программы на достижение противоопухолевого ответа

Эффективность проводимой противоопухолевой иммунотерапии оценивалась у 170 пациентов с меланомой. Самым распространённым ответом на лечение у пациентов являлась стабилизация – 38,8%. Частота объективного ответа (ORR) на лечение в когорте составила 24,1%. Полный ответ (CR) на лечение достигнут у 10,6% пациентов. Частичный ответ (PR) на лечение достигнут у 13,5% пациентов. Прогрессирование зафиксировано у 14,1% пациентов. Неподтверждённое прогрессирование зафиксировано у 22,9% пациентов. Ответ на лечение пациентов у пациентов обеих групп отражен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Ответ на противоопухолевое лечение пациентов с меланомой (n=170)

Ответ на лечение	Пациенты с меланомой, абс /%	
Частота объективного ответа	41	24,1%
Полный (CR)	18	10,6%
Частичный (PR)	23	13,5%
Стабилизация	66	38,8%
Прогрессирование	24	14,1%
Неподтверждённое прогрессирование	39	22,9%

Оценка результатов противоопухолевой иммунотерапии для пациентов с меланомой в исследуемой группе демонстрирует позитивные тенденции, особенно в отношении частоты объективного ответа (ORR), которая составила 26,2%. Этот результат сравним с показателями других недавних исследований. Например, клиническое исследование DREAMseq показало, что пациенты с метастатической меланомой, которые получили иммунотерапию первым этапом, имели более высокий уровень выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с теми, кто получал таргетную терапию сначала [79]. Ответ на лечение пациентов обеих групп показан на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Частота ответа на противоопухолевое лечение пациентов обеих групп

Сравнительный анализ эффекта иммунотерапии показал, что частота объективного ответа (ORR) на лечение в исследуемой группе была незначительно выше – 26,2%, тогда как в контрольной группе частота объективного ответа была 22,0%.

В исследуемой группе 11,4% достигли полный ответ (CR), в контрольной - 9,8% больных. Среди пациентов исследуемой группы, 14,8% достигли частичный ответ (PR), в группе контроля – 12,2%. В таблицах 3.2 и 3.3 продемонстрированы

результаты ответа на лечение у пациентов исследуемой и контрольной групп соответственно.

Таблица 3.2 – Ответ на противоопухолевое лечение у пациентов исследуемой группы

Ответ на лечение	Исследуемая группа, n	%
Частота объективного ответа	23	26,2
Полный (CR)	10	11,4
Частичный (PR)	13	14,8
Стабилизация	34	38,6
Прогрессирование	11	12,5
Неподтверждённое прогрессирование	20	22,7

Таблица 3.3 – Ответ на противоопухолевое лечение в контрольной группе

Ответ на лечение	Контрольная группа, n	%
Частота объективного ответа	18	22,0
Полный (CR)	8	9,8
Частичный (PR)	10	12,2
Стабилизация	32	39,0
Прогрессирование	13	15,9
Неподтверждённое прогрессирование	19	23,2

В исследуемой группе прогрессирование заболевания было зафиксировано у 12,5% пациентов, что немного ниже показателя в контрольной группе, где этот показатель составил 15,9%. При этом случаи неподтверждённого прогрессирования были практически одинаковыми в обеих группах: 22,7% в исследуемой и 22,0% в контрольной. Рисунок 3.2 отражает оценку частоты объективного ответа в сравнении пациентов исследуемой и контрольной группы.



**Рисунок 3.2 – Частота объективного ответа**

Исследование продемонстрировало высокую терапевтическую ценность иммунотерапии в лечении пациентов с метастатической меланомой, подтверждая её значимую эффективность в борьбе с этим типом опухоли.

Применение комплексной реабилитации, включающей нутритивную поддержку, физическую активность и психотерапевтическую помощь, оказывает положительное влияние на улучшение противоопухолевого ответа у пациентов с метастатической меланомой. Эта программа может улучшить переносимость лечения, снизить побочные эффекты и повысить общее качество жизни пациентов. Дополнительно, её использование способствует лучшему клиническому прогнозу за счёт повышения иммунного ответа и регенеративных процессов в организме, что также связано с улучшением физического и психоэмоционального состояния пациентов.

Результаты противоопухолевой терапии по критериям RECIST 1.1 были оценены в исследуемой группе (n=88) и группе контроля (n=82), и визуально представлены на рисунках 3.3, 3.4.

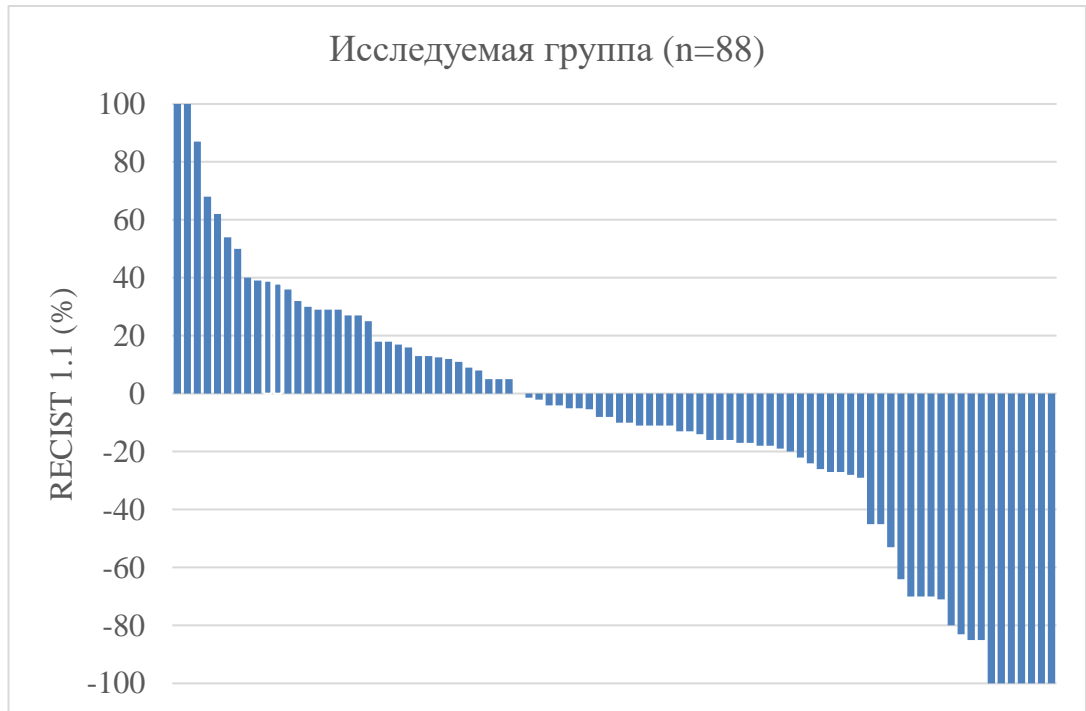


Рисунок 3.3 – Результаты противоопухолевой терапии у пациентов исследуемой группы по RECIST 1.1



Рисунок 3.4 – Результаты противоопухолевой терапии у пациентов исследуемой группы по RECIST 1.1

### 3.2 Динамика клинической симптоматики на фоне комплексной реабилитационной программы

Жалобы пациентов обеих групп были вынесены в отдельный опросник для определения более точных показателей эффективности проводимой сопроводительной комплексной реабилитационной терапии с применением магнитотерапии, нутритивной поддержки и психотерапии. До начала лечения, пациенты исследуемой группы и группы контроля указывали сопоставимые результаты по таким показателям, как одышка, боль, астения, диарея, нарушение сна.

Стоит отметить, что каждый пациент в рамках исследования должен указать один из показателей жалоб по разным показателям (по 4-бальной шкале). Ввиду этого, увеличение жалоб Grade 1 и 2 на фоне снижения жалоб Grade 3 и 4 является показателем положительной динамики и указывает на снижение общего уровня жалоб пациентов по данному показателю.

После проведенного лечения были обнаружены статистически-значимые различия между пациентами обеих групп по показателю «одышка». После прохождения лечения пациенты исследуемой группы фиксировали снижение уровней одышки: значимое снижение жалоб Grade 4 с 4,5% до 0%,  $p < 0,05$ , Grade 3 – с 10,2% до 3,4%, Grade 1 и 2 – статистически-значимое повышение с 85,2% до 96,6% ( $p < 0,05$ ), Grade 3 и 4 – статистически-значимое снижение с 14,7% до 3,4%,  $p < 0,05$  после прохождения лечения, что указывает на тенденцию к снижению данного нежелательного явления на фоне проводимого лечения с комплексной программой реабилитации. Так, в исследуемой группе уровень (по 4-бальной шкале) показателя «Одышка» до начала лечения был 1,77, после прохождения лечения – 1,53, снижение на 13,6%. Изменения уровня жалоб на одышку в обеих группах представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Изменения уровня жалоб на одышку у пациентов исследуемой и контрольной групп

Одышка	Исследуемая группа, %		Δ, %	Контрольная группа, %		Δ, %
	до/после	до/после		до/после	до/после	
Grade 1+2	85,2	96,6	+11,4	75,6	82,9	+7,3
Grade 3+4	14,7	3,4	-11,3	24,1	17,0	-7,1

В группе контроля жалобы на показатель «одышка» уровня Grade 4 после прохождения лечения снизились с 3,4% до 1,1%, Grade 3 – с 20,7% до 15,9%, Grade 1 и 2 – повысились с 75,6% до 82,9%, в то время как Grade 3+4 понизились с 24,1% до 17,0%, что сигнализирует положительную динамику в виде уменьшения уровня жалоб высокого уровня. Средний балл по показателю «одышка» пациентов группы контроля до прохождения лечения составил 1,89, после курса иммунотерапии – 1,73 (снижение 9,2%). На рисунке 3.5 отображены результаты сравнения снижения уровня жалоб обеих групп по показателю «одышка».

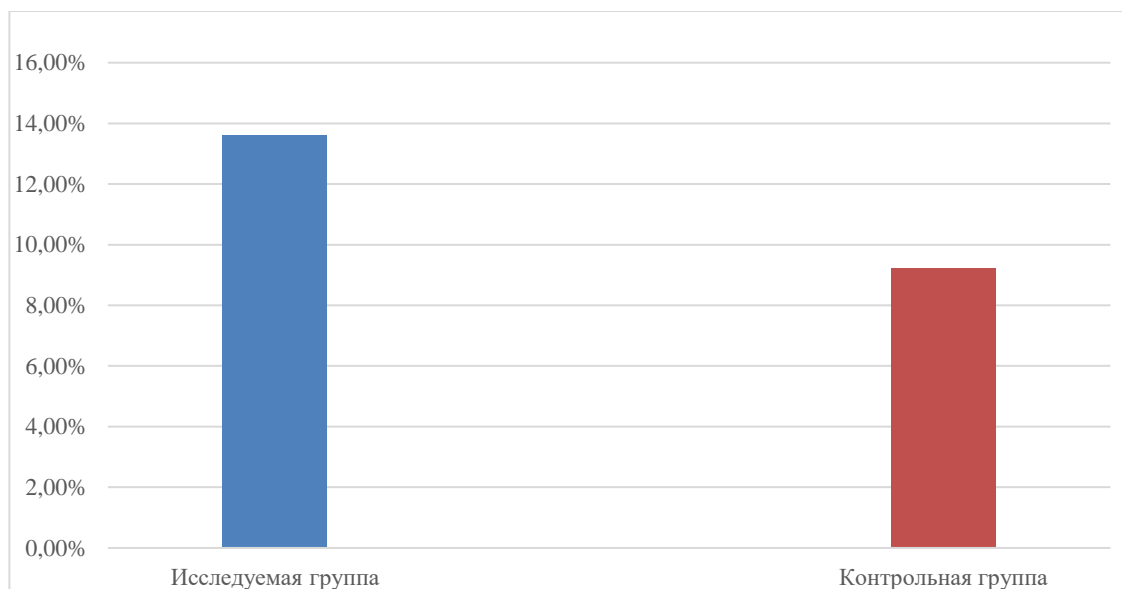


Рисунок 3.5 – Сравнение снижения уровня жалоб по показателю «Одышка» после прохождения лечения пациентов обеих групп

В контрольной группе на фоне проводимой иммунотерапии отмечалось достоверно больше жалоб уровня Grade 3 и Grade 3+4,  $p < 0,05$ . В исследуемой группе отмечался достоверно более высокий уровень жалоб Grade 1+2,  $p < 0,05$ , что указывает на положительные результаты применения программы комплексной реабилитации.

После прохождения курса лечения у пациентов обеих групп были обнаружены различия в показателе «боль». Уровень жалоб на боли до начала лечения был сопоставим в обеих группах, однако в исследуемой группе наблюдалось снижение среднего уровня жалоб пациентов на боль на 12,7% (снижение среднего балла с 1,97 до 1,72), снижение показателя Grade 3 – с 29,5% до 10,2%,  $p < 0,05$ . В группе контроля показатель Grade 3 снижался с 23,9% до 19,5%, в то время как средний уровень жалоб по показателю «боль» снизился на 2,6%.

Пациенты исследуемой группы продемонстрировали повышение уровня жалоб на боль Grade 1+2 (70,5% до 89,7%,  $p < 0,05$ ), что указывает на положительную тенденцию к снижению данного нежелательного явления на фоне проводимого лечения с комплексной программой реабилитации. Также, пациенты исследуемой группы продемонстрировали значимое снижение жалоб Grade 3+4 (с 29,5% до 10,2%,  $p < 0,05$ ), что также указывает на положительное влияние комплексной реабилитационной программы на течение заболевания и побочные эффекты от иммунотерапевтического лечения. Сравнение уровня жалоб на боль до и после лечения у пациентов обеих групп представлено в таблице 3.5

Таблица 3.5 – Изменения уровня жалоб на боль у пациентов исследуемой и контрольной групп

Боль	Исследуемая группа, %		Δ, %	Контрольная группа, %		Δ, %
	до/после			до/после		
Grade 1+2	70,5	89,7	+19,2	74,3	80,5	+6,2
Grade 3+4	29,5	10,2	-19,3	23,9	19,5	-4,4

В группе контроля достоверно-значимых изменений жалоб на боль после прохождения курса лечения не было выявлено.

Сравнение снижения уровня жалоб по показателю «Боль» отражены на рисунке 3.6.

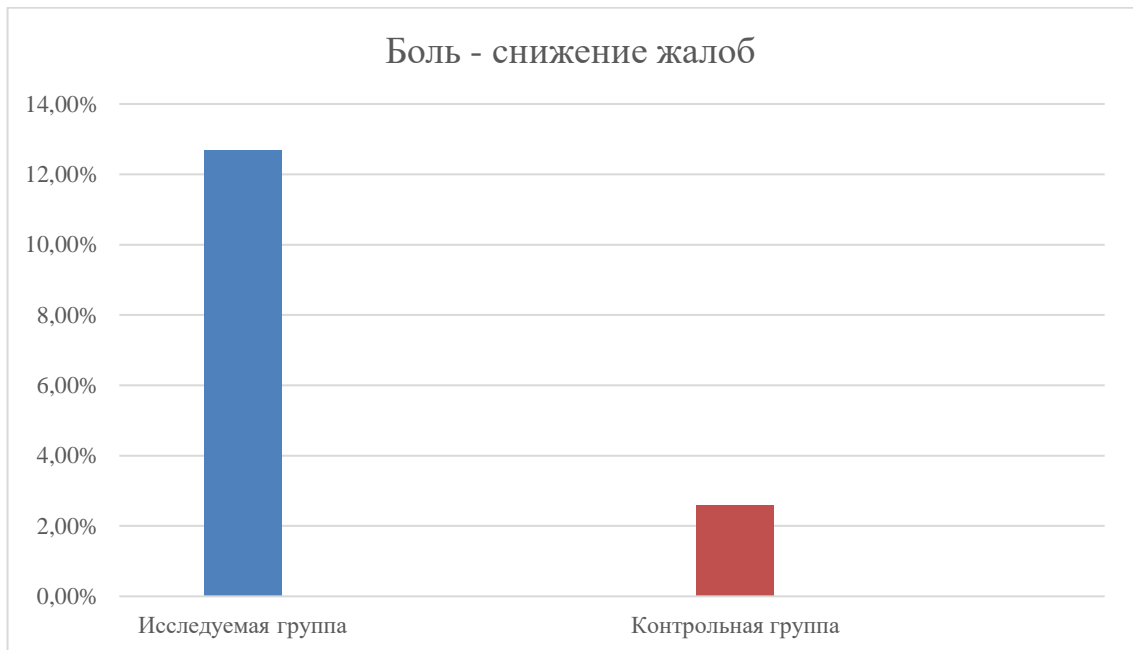


Рисунок 3.6 – Сравнение снижения жалоб по показателю «Боль»

Пациенты обеих групп отмечали уменьшение степени выраженности жалоб на астению до начала и после прохождения курса иммунотерапии. Стоит отметить, что жалобы более высокого уровня Grade 3 у пациентов исследуемой группы после прохождения лечения снизились на 10,3% (с 24 пациентов (27,3%) до 15 пациентов (17,0%)), в то время как в группе контроля этот показатель не изменился и был отмечен у 19,5% до начала и после прохождения курса лечения.

Средний показатель жалоб на астению у пациентов исследуемой группы составил 2,01 балла до начала лечения и 1,88 балла после прохождения курса иммунотерапии с комплексной реабилитационной программой (снижение на 9,4%). Пациенты группы контроля фиксировали жалобы на астению до начала лечения со средним показателем в 1,90 балла, после курса иммунотерапии – 1,83 балла (снижение на 3,7%). Статистически-значимых различий по жалобам на астению в

сравнении до начала и после прохождения курса лечения не выявлено. Сравнение снижения уровня жалоб по показателю «Астения» пациентов исследуемой и контрольной групп отражено на рисунке 3.7.

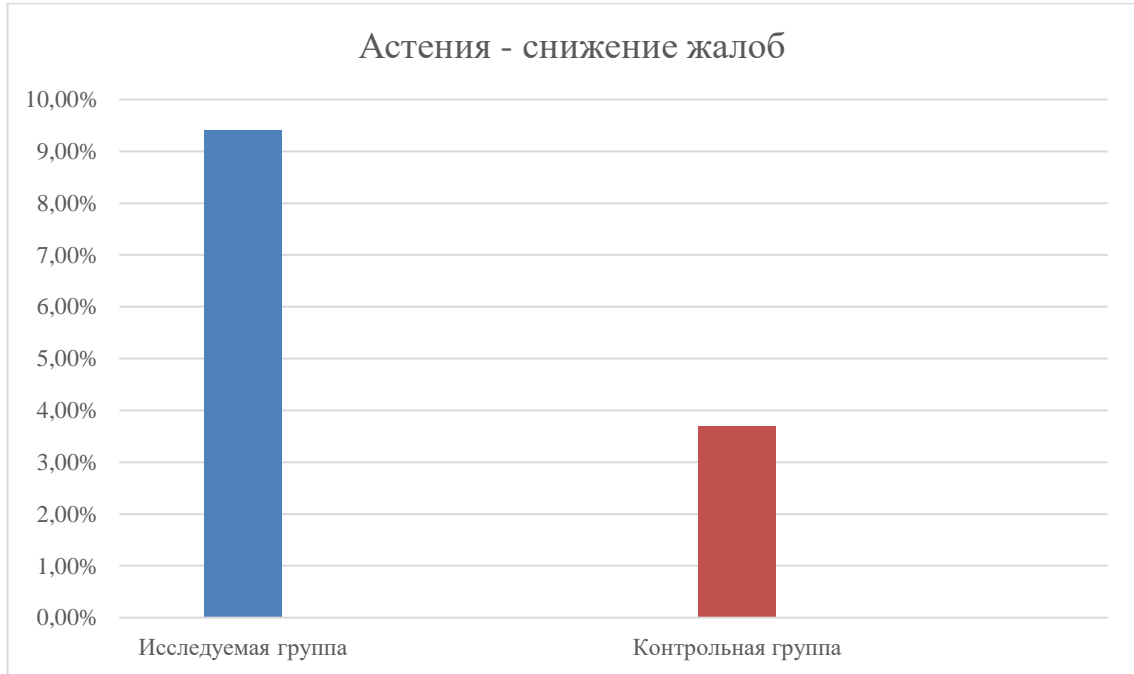


Рисунок 3.7 – Сравнение снижения уровня жалоб по показателю «Астения» пациентов исследуемой и контрольной групп

На 3-месячном интервале было выявлено статистически значимое различие между группами пациентов в отношении показателя «Тошнота/рвота». Пациенты обеих групп отражали сопоставимые результаты до начала лечения, однако стоит отметить, что после прохождения курса иммунотерапии и сопроводительной комплексной реабилитационной программы пациенты исследуемой группы отмечали значительное снижение жалоб на тошноту и рвоту. На рисунке 3.8 отражено сравнение уровня жалоб пациентов обеих групп по показателю «Тошнота и рвота». Пациенты исследуемой группы указали на снижение среднего уровня жалоб на 14,3%, в то время как в группе контроля снижение данных жалоб составило 3,2%.

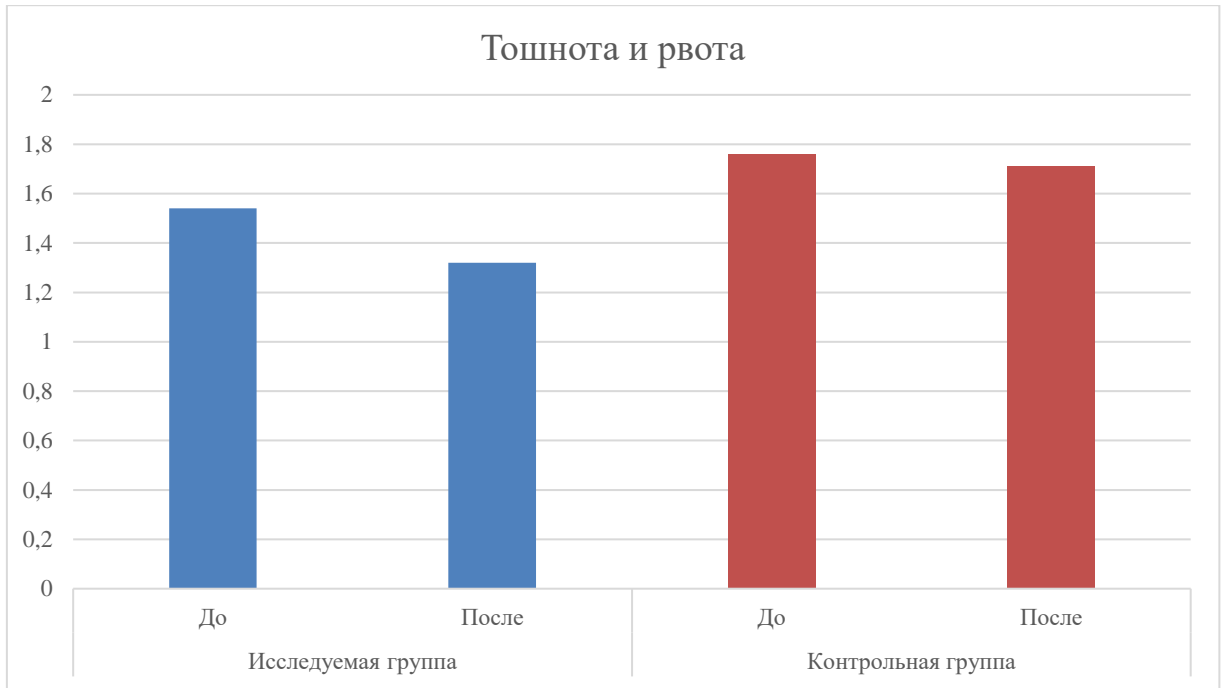


Рисунок 3.8 – Сравнение уровня жалоб пациентов обеих групп по показателю «Тошнота и рвота» до начала и после курса лечения

Также, пациенты исследуемой группы продемонстрировали снижение жалоб на тошноту и рвоту уровня Grade 3 с 6,8% до 0%,  $p < 0,05$  после прохождения курса лечения. Количество жалоб Grade 2 также снизилось после прохождения курса лечения – с 41% до 32%. Жалобы на тошноту и рвоту уровня Grade 1 увеличились с 52% до 68,2% ( $p < 0,05$ ), что отражает значимое положительное влияние программы реабилитации. Пациенты группы контроля до начала лечения сохранили сопоставимые уровни жалоб Grade 1, 2 и 3 после прохождения курса лечения.

Пациенты исследуемой группы продемонстрировали статистически-значимое повышение уровня жалоб на тошноту/рвоту Grade 1+2 (93,2% до 100,0%,  $p < 0,05$ ), что указывает на значительное снижение данного нежелательного явления на фоне лечения. Также, пациенты исследуемой группы отметили снижение жалоб Grade 3+4 (с 6,8% до 0%,  $p < 0,05$ ), что указывает на положительное влияние комплексной реабилитационной программы на наличие побочных эффектов на

фоне проходимого лечения. Сравнение среднего уровня жалоб на тошноту и рвоту до и после лечения отражено в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Изменения уровня жалоб на тошноту и рвоту у пациентов исследуемой и контрольной групп

Тошнота и рвота	Исследуемая группа, %		Δ, %	Контрольная группа, %		Δ, %
	до/после			до/после		
Grade 1+2	93,2	100,0	+6,8	87,8	87,7	-0,1
Grade 3+4	6,8	0	-6,8	12,2	12,2	+0

После прохождения курса лечения, пациенты контрольной группы отмечали значимо больше жалоб Grade 3 по сравнению с пациентами исследуемой группы: 11% и 0% соответственно,  $p < 0,05$ . Жалоб Grade 3+4 у пациентов контрольной группы также отмечено достоверно выше по сравнению с пациентами исследуемой группы: 12,2% и 0% соответственно,  $p < 0,05$ . Также, после прохождения лечения пациенты исследуемой группы отмечали значимо больше жалоб на тошноту и рвоту Grade 1 (68,2% и 42,7% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Пациенты исследуемой группы отметили статистически-значимое изменение жалоб на диарею Grade 1 после прохождения курса лечения с 46,6% до 62,5%,  $p < 0,05$ , что является индикатором значительного снижения данного нежелательного явления на фоне лечения. Также, пациенты исследуемой группы отметили снижение жалоб Grade 3+4 с 19,3% до 9,1%, что указывает на положительное влияние комплексной реабилитационной программы на наличие побочных эффектов на фоне проходимого лечения. Пациенты исследуемой группы до начала курса лечения отмечали средний уровень жалоб на диарею 1,73 балла, после прохождения курса лечения – 1,42 балла (снижение 17,9%).

Пациенты группы контроля также отмечали снижение жалоб на диарею после прохождения курса лечения. Так, до начала лечения пациенты отмечали средний уровень жалоб на диарею 1,68 балла, после курса лечения – 1,62 балла

(снижение 3,4%). Уровни жалоб Grade 1 до начала и после курса лечения были сопоставимы, уровень жалоб Grade 2 увеличился с 41,5% до 45,1%; в то время как количество жалоб Grade 3 снизилось на 4,9%. Сравнение снижения уровня жалоб отражено на рисунке 3.9.

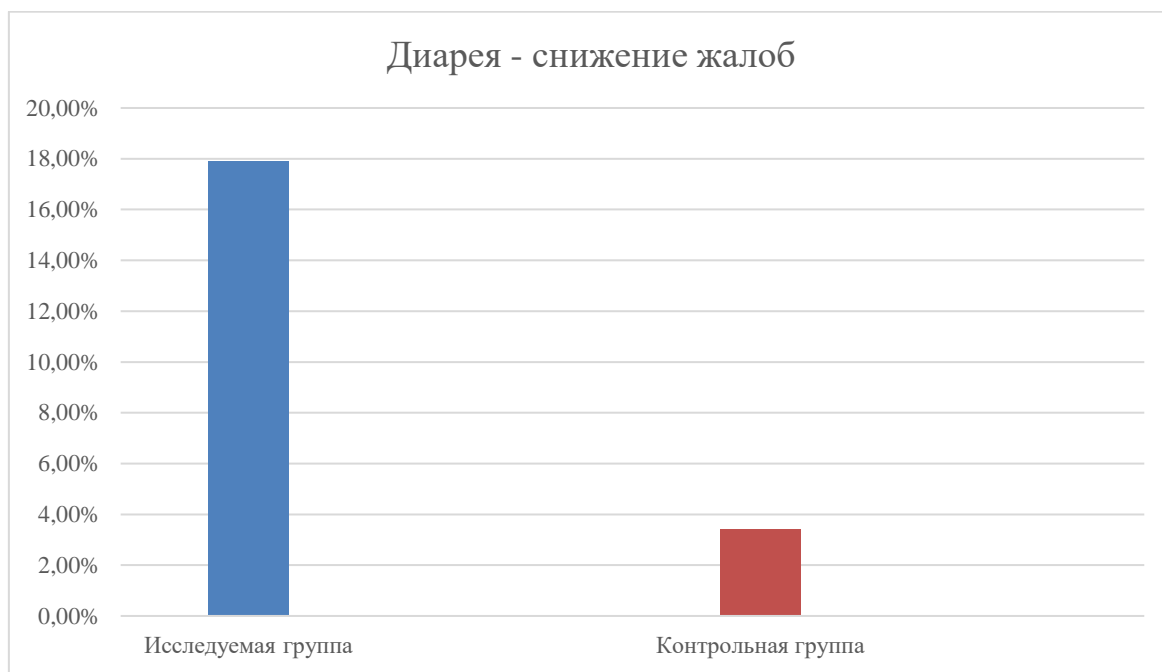


Рисунок 3.9 – Жалобы на диарею

После завершения лечения пациенты исследуемой группы значительно чаще жаловались на диарею первой степени тяжести по сравнению с пациентами контрольной группы (62,5% против 46,3%,  $p < 0,05$ ). В то же время у пациентов из контрольной группы было зарегистрировано достоверно больше случаев диареи второй степени по сравнению с исследуемой группой (45,1% против 28,4%,  $p < 0,05$ ). Эти данные указывают на различия в переносимости побочных эффектов между группами, что могло быть связано с разницей в проведении комплексной реабилитации или различиями в индивидуальной реакции на терапию.

Пациентов обеих групп опрашивали на предмет наличия беспокойства, раздражения и подавленности. В обеих группах до начала лечения средние показатели этих жалоб были сопоставимы по жалобам уровней Grade 1 и 2. Жалобы

Grade 3 до начала лечения были достоверно выше в группе контроля по сравнению с исследуемой группой (15,9% и 17,1% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Пациенты исследуемой группы отмечали средний уровень жалоб на беспокойство, раздражение и подавленность на уровне 1,84 балла до начала лечения и 1,31 балла после прохождения курса лечения (снижение 28,8%). Пациенты исследуемой группы отмечали статистически-значимое увеличение уровня жалоб на беспокойство, раздражение и подавленность Grade 1 (43,2% до 73,9%,  $p < 0,05$ ), что указывало на значимое снижение данного нежелательного явления на фоне проводимого лечения. Пациенты исследуемой группы также зафиксировали значимое снижение жалоб уровня Grade 2 (с 40,9% до 21,6%,  $p < 0,05$ ). Рисунок 3.10 отображает снижение уровня жалоб на беспокойство, раздражение и подавленность у пациентов обеих групп.

В контрольной группе до начала лечения средний уровень жалоб на беспокойство, раздражение и подавленность составил 1,88 балла, после курса лечения – 1,61 балла (снижение на 14,4%). Уровни жалоб Grade 1, 2 и 3 были сопоставимы до начала курса лечения. Сравнение уровня жалоб на беспокойство, раздражение и подавленность до и после лечения отражены в таблице 3.7.

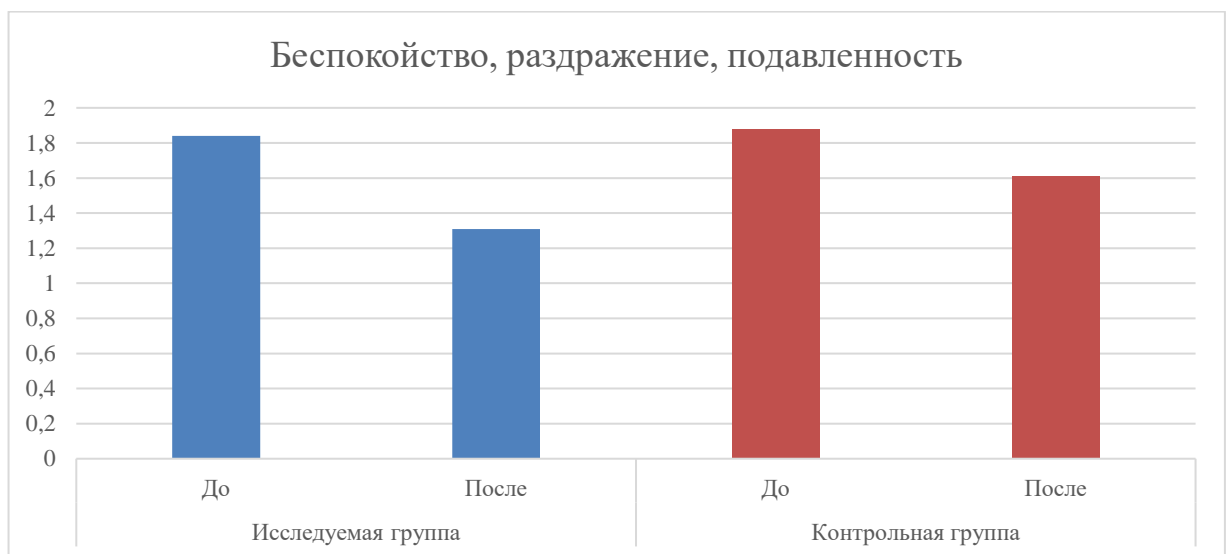


Рисунок 3.10 – Сравнение снижения уровня жалоб на беспокойство, раздражение и подавленность

Таблица 3.7 – Статистически-значимые изменения уровня жалоб на беспокойство, раздражение и подавленность у пациентов обеих групп

Беспокойство, раздражение и подавленность	Исследуемая группа, % до/после		Δ,%	Контрольная группа, % до/после		Δ, %
Grade 1	43,2	73,9	+30,7	41,5	50,0	+8,5
Grade 2	40,9	21,6	-19,3	41,5	39,0	-2,5

Средний уровень жалоб на нарушение сна также был сопоставим в обеих группах до начала прохождения курса лечения. Пациенты исследуемой группы отмечали средний уровень жалоб на нарушение сна 1,90 балла, после курса лечения – 1,70 балла (снижение 11,5%). Уровень жалоб Grade 1 у пациентов исследуемой группы повысился с 23% до 39%,  $p < 0,05$ , Grade 3 – снижение с 13% до 2%,  $p < 0,05$ .

Пациенты группы контроля до начала лечения отмечали средний уровень жалоб 1,95 балла, после курса лечения – 1,79 балла (снижение 8,2%). Уровень жалоб Grade 3 остался сопоставим после прохождения курса лечения. До прохождения курса лечения, 88% пациентов исследуемой группы отмечали жалобы на нарушение сна Grade 1+2, после – 98%,  $p < 0,05$ . Сравнение снижения жалоб на нарушение сна отображено на рисунке 3.11.

Обобщённые данные по физиологическим жалобам пациентов обеих групп до начала и после прохождения курса лечения на одышку, боль, астению, тошноту/рвоту и диарею отражены в таблицах 3.8 и 3.10. Данные по психологическим жалобам на беспокойство, раздражительность и тревожность, а также нарушение сна, представлены в таблицах 3.9 и 3.11.

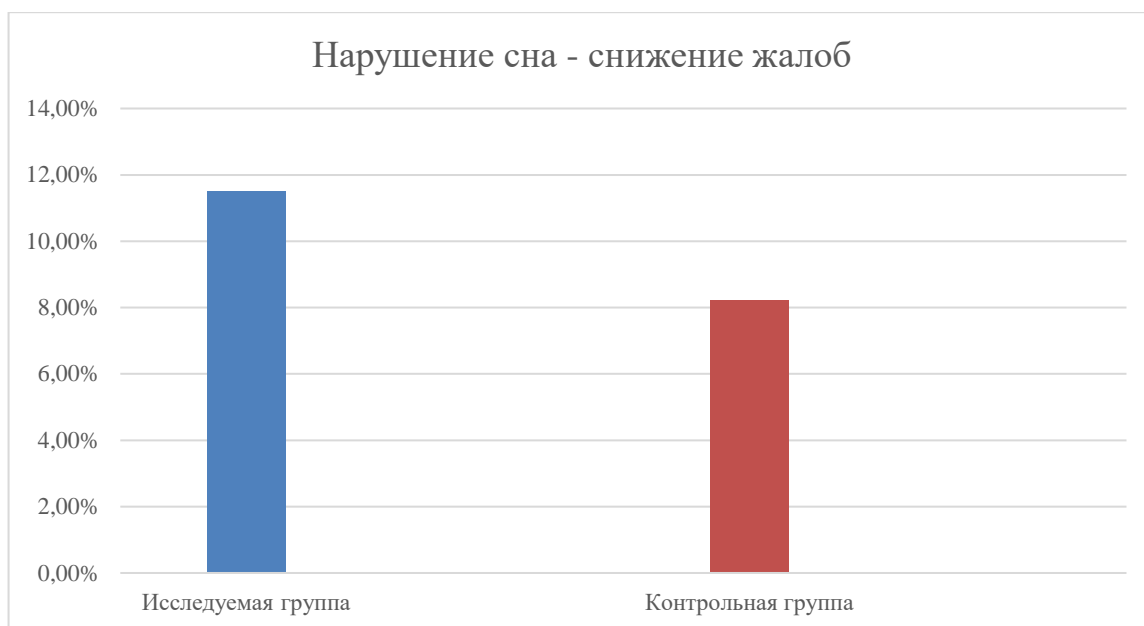


Рисунок 3.11 – Сравнение уровня жалоб на нарушение сна пациентов обеих групп

Таблица 3.8 – Физиологические нежелательные явления – исследуемая группа

Нежелательные явления – Исследуемая группа								
Показатель (по 4-бальной шкале)	до, n (%)				после, n (%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Одышка	37 (42,0)	38 (43,2)	9 (10,2)	4 (4,5)	44 (50,0)	41 (46,6)	3 (3,4)	0 (0)
Боль	29 (33,0)	33 (37,5)	26 (29,5)	0	34 (38,6)	45 (51,1)	9 (10,2)	0
Астения	23 (26,1)	41 (46,6)	24 (27,3)	0	28 (31,8)	44 (50,0)	15 (17,0)	1 (1,1)
Тошнота/рвота	46 (52,3)	36 (40,9)	6 (6,8)	0	60 (68,2)	28 (31,8)	0	0
Диарея	41 (46,6)	30 (34,1)	17 (19,3)	0	55 (62,5)	25 (28,4)	7 (8,0)	1 (1,1)

Таблица 3.9 – Физиологические нежелательные явления – контрольная группа

Нежелательные явления – Контрольная группа								
Показатель (по 4- бальной шкале)	до, n (%)				после, n (%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Одышка	32 (39,0)	30 (36,6)	17 (20,7)	3 (3,4)	37 (45,1)	31 (37,8)	13 (15,9)	1 (1,1)
Боль	38 (46,3)	23 (28,0)	21 (23,9)	0	36 (43,9)	30 (36,6)	16 (19,5)	0
Астения	24 (29,3)	42 (51,2)	16 (19,5)	0	30 (36,6)	36 (43,9)	16 (19,5)	0
Тошнота/рвота	32 (39,0)	40 (48,8)	10 (12,2)	0	35 (42,7)	37 (45,1)	9 (11,0)	1 (1,2)
Диарея	37 (45,1)	34 (41,5)	11 (13,4)	0	38 (46,3)	37 (45,1)	7 (8,5)	0

Таблица 3.10 – Психологические нежелательные явления – исследуемая группа

Нежелательные явления – Исследуемая группа								
Показатель	до, n (%)				после, n (%)			
	Беспокойство, раздражение, подавленность	38 (43,2)	36 (40,9)	14 (15,9)	0	65 (73,9)	19 (21,6)	4 (4,5)
Нарушение сна	20 (22,7)	57 (64,8)	11 (12,5)	0	34 (38,6)	52 (59,1)	4 (4,5)	0

Таблица 3.11 – Психологические нежелательные явления – контрольная группа

Нежелательные явления – Контрольная группа								
	до, n (%)				после, n (%)			
Беспокойство, раздражение, подавленность	34 (41,5)	34 (41,5)	14 (17,1)	0	41 (50,0)	32 (39,0)	9 (11,0)	0
Нарушение сна	20 (24,4)	49 (59,8)	14 (17,1)	0	30 (36,6)	39 (47,6)	13 (15,9)	0

### 3.3 Оценка нежелательных явлений на фоне иммунотерапии

Нежелательных явлений I-II степени по СТСАЕ 5.0 было зафиксировано достоверно меньше у пациентов основной группы – 75%, в группе контроля - 90,2%,  $p < 0,05$ . В обеих группах среди зафиксированных побочных эффектов наблюдались желудочно-кишечные расстройства, неврологические симптомы и астения.

В основной группе ( $n=88$ ) все зафиксированные нежелательные явления классифицировались как I-II степени тяжести в соответствии с критериями СТСАЕ 5.0. Случаев серьёзных нежелательных реакций IV степени не зарегистрировано.

На рисунке 3.12 отображены данные по нежелательным явлениям, у больных исследуемой группы. У 30,7% пациентов исследуемой группы диагностировали гипотиреоз, в группе контроля – у 20,7%. У пациентов контрольной группы в сравнении с пациентами исследуемой группы диагностировано достоверно большее количество неврологической симптоматики (головная боль, головокружения) – 35,4% и 13,6% соответственно,  $p < 0,05$ .



Рисунок 3.12 – Нежелательные явления у пациентов исследуемой группы

У пациентов обеих групп не выявлено достоверных различий в таких НЯ, как боль и вздутие живота. У пациентов исследуемой группы диагностировано достоверно меньше случаев астении по сравнению с пациентами контрольной группы (59% и 85,4% соответственно,  $p < 0,05$ ). Зафиксировано достоверно меньше гастроинтестинальных НЯ у пациентов исследуемой группы по сравнению с пациентами группы контроля: Тошнота – 31,8% против 58,5% соответственно,  $p < 0,05$ ; Диарея – 21,6% против 30,5% соответственно,  $p < 0,05$ . На рисунке 3.13 представлены данные по нежелательным явлениям пациентов группы контроля.



Рисунок 3.13 – Нежелательные явления у пациентов контрольной группы

Обобщенные данные по частоте нежелательных явлений при иммунотерапии представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Частота нежелательных явлений в контексте иммунотерапии у пациентов с меланомой (n=170)

НЯ	Абс. (%)	
	исследуемая группа (n=88)	контрольная группа (n=42)
Все нежелательные явления	66 (75,0)	74 (90,2), p<0,05
Гипотиреоз	27 (30,7)	17 (20,7)
Головная боль, головокружения	12 (13,6)	29 (35,4) , p<0,05
Боль и вздутие живота	11 (12,5)	16 (19,5)
Астения	52 (59,0)	70 (85,4) , p<0,05
Тошнота	28 (31,8)	48 (58,5) , p<0,05
Диарея	19 (21,6)	25 (30,5)

Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений во время иммунотерапии представлена в таблице 3.12.

У 3 пациентов (2,3%) исследуемой группы, получавших иммунотерапию, развился колит; два из них были I степени, у одного пациента диагностирована II степень. У 3 пациентов (3,7%) контрольной группы зафиксирован колит: I степени у 1 пациента, II степени у 2 пациентов. Медиана времени до начала колита составила 4,7 месяца, а медиана продолжительности колита – 1,0 месяц. Один пациент в контрольной группе (2,4%) потребовал прекращения иммунотерапии из-за колита. У двух пациентов колит разрешился, и осложнений не наблюдалось.

Иммуноопосредованный пневмонит развился у 3 пациентов (3,4%) в исследуемой группе и 4 пациентов (4,8%) в группе контроля, получавших иммунотерапию, включая пневмонит I степени у двоих пациентов (2,3%) в основной группе и пневмонию II степени у одного пациента (1,2%) в контрольной группе.

Медиана времени до начала пневмонии составила 3,5 месяца. Средняя продолжительность составила 2,4 месяца. Пневмония не требовала прекращения иммунотерапии. Пневмония была вылечена у всех пациентов.

Иммуноопосредованные кожные реакции I-II степени включали в себя сыпь, сопровождающуюся зудом и эритему и были зафиксированы у 7 (8,0%) пациентов исследуемой группы и 7 (8,5%) пациентов группы контроля.

Артралгия I-II степени была зафиксирована у 2 (2,3%) пациентов исследуемой группы и 3 (3,7%) пациентов контрольной группы.

Гепатит 1 степени тяжести был диагностирован у 2 пациентов (2,4%) в основной группе, проходившей иммунотерапию. Медиана времени до возникновения гепатита составила 3,0 месяца, а его средняя продолжительность — 0,9 месяца.

В основной группе, получавшей иммунотерапию, эндокринные нарушения в виде гипертиреоза были зарегистрированы у 5 пациентов (5,7%), причем все случаи относились к 1 степени тяжести. В контрольной группе гипертиреоз также был диагностирован у 5 пациентов (6,0%), но в этой группе встречались как случаи 1, так и 2 степени тяжести. Среднее время до появления гипертиреоза составило 2,1 месяца, а продолжительность симптомов в среднем длилась 1,4 месяца. Эти данные указывают на сходные частоты возникновения гипертиреоза в обеих группах, с различиями лишь в тяжести проявлений заболевания.

Частота возникновений иоНЯ на фоне проводимого лечения иммунотерапией отражена в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Частота иоНЯ I-II степени у больных обеих групп (n=170)

Иммуноопосредованное НЯ	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=82)
Кожные реакции	7 (8,0%)	7 (8,5%)
Пневмонит	3 (3,4%)	4 (4,8%)
Артралгия	2 (2,3%)	3 (3,7%)
Колит	3 (3,4%)	3 (3,7%)

Продолжение таблицы 3.13

Иммуноопосредованное НЯ	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=82)
Гепатит	–	2 (2,4%)
Эндокринные нарушения	5 (5,7%)	5 (6,0%)

Результаты показали, что реализация комплексной реабилитационной программы снизила частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений на 14,3%.

### **3.4 Анализ влияния внедрения нутритивной поддержки на фоне иммунотерапии**

Пациенты обеих групп на фоне лечения во время прогрессирования заболевания демонстрировали нежелательные явления в виде тошноты и рвоты, а также слабости, что наряду с побочными эффектами противоопухолевого лечения, значительно снижало их способность потреблять достаточное количество пищи. Это приводило к дефициту энергии и ухудшению общего состояния. Оценка состояния питания проводилась на первом приёме и повторялась регулярно на каждом визите в ходе лечения иммунотерапией. Введение в рацион пациентов высокоэнергетического питания с повышенным содержанием белка позволило отслеживать изменения в показателях массы тела и ИМТ, которые варьировались между различными группами пациентов.

У пациентов исследуемой и контрольной групп оценивались динамика массы тела, а также индекса массы тела при проведении нутритивной поддержки в виде добавления насыщенного протеинами высокоэнергетического курса питания к

иммунотерапии. Данные показатели отличались у пациентов обеих групп (таблицы 3.14, 3.15).

Таблица 3.14 – Масса тела ( $M \pm SD$ , кг) пациентов обеих групп ( $n=170$ )

Масса тела	Исходный показатель	Через 3 месяца
Исследуемая группа ( $n=88$ )	$72,7 \pm 14,2$	$76,4 \pm 15,8$ , $p < 0,05$
Контрольная группа ( $n=82$ )	$74,2 \pm 14,9$	$75,6 \pm 15,3$

Согласно данным таблицы 3.14, пациенты исследуемой группы, получавшие нутритивную поддержку в сочетании с иммунотерапией ( $n=88$ ), через три месяца после начала лечения показали значительное увеличение веса. Средний вес составил  $76,4 \pm 15,8$  кг, что выше исходного значения, равного  $72,7 \pm 14,2$  кг ( $p < 0,05$ ). Это повышение веса было достигнуто благодаря активной нутритивной поддержке, которая помогала пациентам избежать потери массы тела в ходе лечения.

У пациентов контрольной группы ( $n=82$ ), которые проходили только иммунотерапию без комплексной программы реабилитации, средний вес на контрольном обследовании через три месяца составил  $75,6 \pm 15,3$  кг. Хотя наблюдалось небольшое увеличение по сравнению с исходным значением, оно не было статистически значимым. Таким образом, в группе без нутритивной поддержки прибавка в весе была менее выраженной.

При сравнении исходных показателей массы тела до начала лечения между двумя группами значимых различий выявлено не было. Однако по окончании курса иммунотерапии пациенты из исследуемой группы показали достоверно большее увеличение массы тела по сравнению с контрольной группой ( $76,4 \pm 15,8$  кг против  $75,6 \pm 15,3$  кг,  $p < 0,05$ ), что указывает на важность включения нутритивной поддержки в программу лечения.

Противоопухолевый эффект иммунотерапии, как правило, не сопровождается значительной потерей веса у пациентов с меланомой, но и существенного увеличения массы тела в контрольной группе зарегистрировано не было. Эти данные

подтверждают, что только активная реабилитация, включающая нутритивную поддержку, может способствовать улучшению веса и общего состояния пациентов, не влияя на эффективность противоопухолевого лечения.

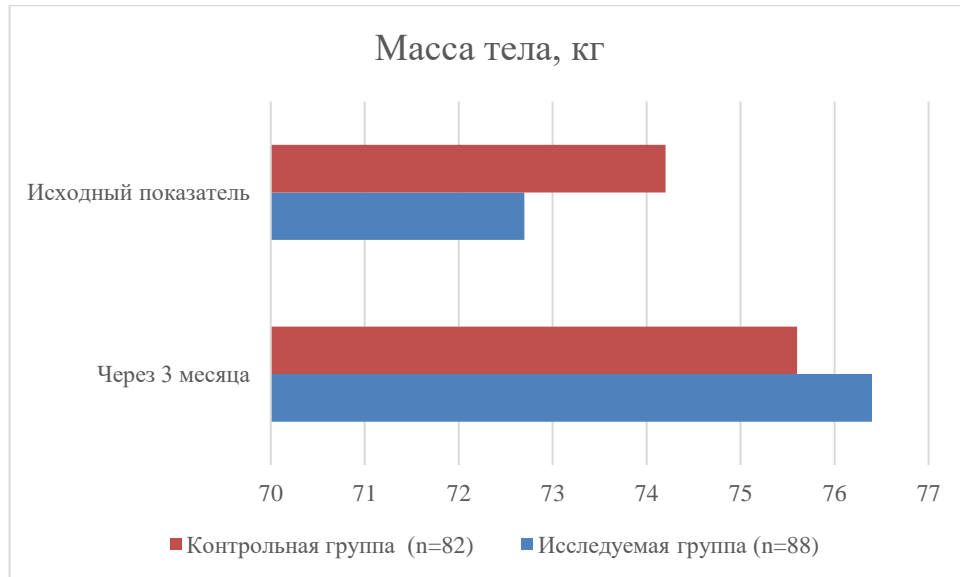


Рисунок 3.14 – Масса тела у пациентов обеих групп (интервал 3 мес.)

В таблице 3.15 представлены результаты сравнения динамики ИМТ у пациентов обеих групп.

Таблица 3.15 – Индекс массы тела пациентов с меланомой (n=170)

ИМТ	Исходный показатель	Через 3 месяца
Исследуемая группа (n=88)	25,49±4,11	27,05±4,56, p<0,05
Контрольная группа (n=82)	25,65±4,42	25,77±4,50

В то время как в основной группе наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ, в контрольной группе ИМТ показал незначительное изменение.

Согласно данным таблицы 3.15, в исследуемой группе, где больные получали нутритивную поддержку в ходе иммунотерапии, средний ИМТ через 3 месяца после начала лечения составил 27,05±4,56, что значительно выше по сравнению с

исходным показателем, равным  $25,49 \pm 4,11$ ,  $p < 0,05$ . Увеличение ИМТ в этой группе пациентов наблюдалось на фоне нутритивной поддержки. На рисунке 3.15 отражено изменение ИМТ у пациентов обеих групп.

8

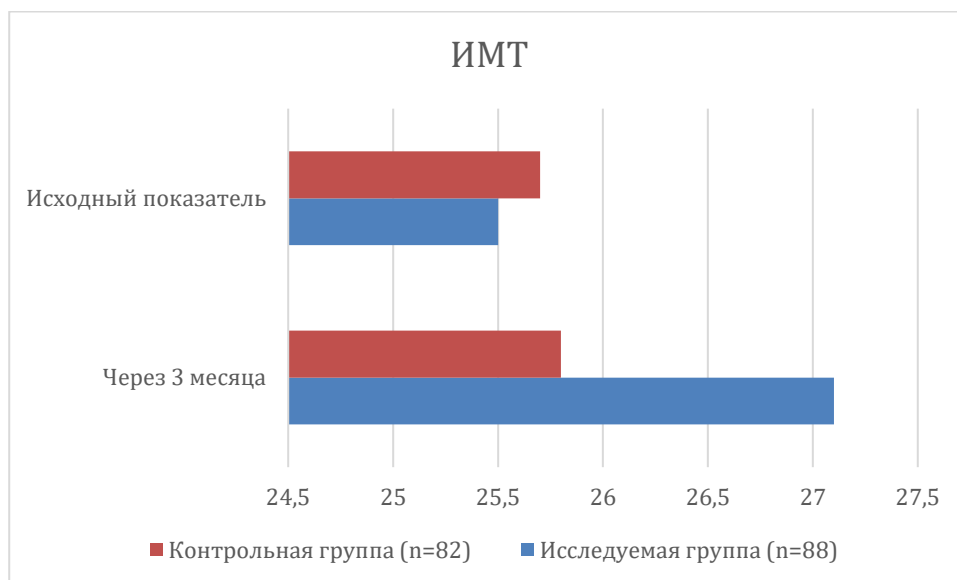


Рисунок 3.15 – ИМТ у пациентов обеих групп

В контрольной группе пациентов с меланомой, которые получали иммунотерапию без включения комплексной реабилитации ( $n=82$ ), средний индекс массы тела (ИМТ) через три месяца после начала лечения составил  $25,77 \pm 4,50$ . Хотя это значение несколько выше исходного, разница не была статистически значимой ( $p=0,19$ ). Эти данные подтверждают, что противоопухолевый эффект иммунотерапии не вызывает значительных изменений в ИМТ у пациентов с меланомой.

На момент начала лечения исходные значения ИМТ в обеих группах были сопоставимы и не имели достоверных различий. Однако после завершения курса терапии, пациенты в исследуемой группе, получавшие иммунотерапию в сочетании с реабилитацией, показали значительно более высокие значения ИМТ ( $27,05 \pm 4,56$  против  $25,77 \pm 4,50$  в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует

о положительном влиянии комплексной программы реабилитации на физическое состояние пациентов.

Результаты исследования также подчеркивают, что включение нутритивной поддержки в лечение помогает пациентам не только поддерживать, но и улучшать показатели массы тела, что является важным аспектом общего восстановления на фоне иммунотерапии. В группе, получавшей только иммунотерапию, таких значительных изменений не наблюдалось, что подтверждает роль реабилитации в поддержании здорового ИМТ.

Комплексная реабилитация, в том числе нутритивная поддержка, существенно улучшила переносимость противоопухолевой терапии. Программа также способствовала стабилизации массы тела и индекса массы тела (ИМТ) у пациентов исследуемой группы, обеспечивая улучшение переносимости противоопухолевой терапии.

Таблица 3.16 отображает показатели нутритивного риска NRS-2002 у пациентов с меланомой до начала лечения и через 3 месяца.

Таблица 3.16 – Нутритивный риск NRS-2002 пациентов обеих групп (n=170)

NRS-2002	Исходный показатель	Через 3 месяца
Исследуемая группа (n=88)	1,94±0,64	1,58±0,71, p<0,05
Контрольная группа (n=82)	1,81±0,64	2,30±0,64

Результаты, представленные в таблице 3.16, показывают, что в исследуемой группе пациентов с меланомой, получавших нутритивную поддержку в рамках иммунотерапии (n=88), средний балл по шкале NRS через 3 месяца составил 1,58±0,71. Это значение значительно ниже среднего показателя контрольной группы, что свидетельствует об улучшении нутритивного статуса пациентов (p<0,05).

В контрольной группе пациентов с меланомой, получавших иммунотерапию без дополнительной нутритивной поддержки (n=82), средний балл NRS при

контрольном обследовании составил  $2,30 \pm 0,64$ , что значительно выше по сравнению с исходными показателями, указывая на ухудшение нутритивного статуса. Сравнение показателя NRS-2002 представлено на рисунке 3.16.

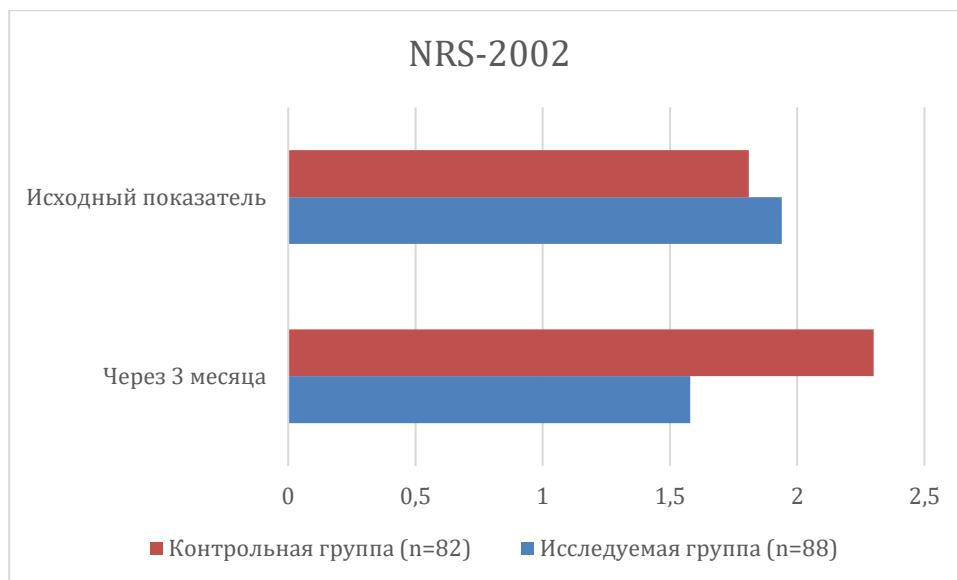


Рисунок 3.16 – NRS-2002 у пациентов обеих групп

На момент начала терапии значимых различий в исходных показателях NRS между больными обеих групп не наблюдалось. После лечения средний балл NRS в исследуемой группе оказался достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Достоверное снижение нутритивного риска на фоне лечения указывает на клиническую значимость нутритивной поддержки в рамках программы реабилитации.

Прогностический нутритивный индекс PNI рассчитывался перед началом лечения с использованием уровня сывороточного альбумина и количества лимфоцитов в крови. Для оценки использовались значения альбумина и лимфоцитов.

При анализе контрольной и экспериментальной групп пациентов с меланомой до начала лечения не было выявлено значимых различий по значению PNI. Показатели PNI ниже 50 считались низкими.

Значимых различий в значениях PNI между больными в обеих группах до начала лечения выявлено не было. Однако в исследуемой группе, средний показатель PNI увеличился с  $42,60 \pm 5,15$  до  $50,90 \pm 8,51$ ,  $p < 0,05$  после завершения лечения, что свидетельствует о значительном улучшении нутритивного статуса пациентов. Это повышение указывает на значительное улучшение нутритивного статуса пациентов в данной группе. Статистический анализ подтвердил достоверность этих изменений, что выражено в значении  $p$ , демонстрирующем статистически значимые различия.

В контрольной группе пациентов с меланомой средний прогностический нутритивный индекс (PNI) изменился после лечения с  $43,40 \pm 5,24$  до  $43,37 \pm 5,04$ . Отсутствие изменения и средний балл ниже 50 баллов после лечения отражает умеренное ухудшение нутритивного статуса пациентов в контрольной группе, что может указывать на возможные негативные последствия отсутствия нутритивной поддержки в течение лечения. Статистический анализ показал значимость этих изменений, что подтверждается значением  $p$ , демонстрирующим достоверность различий. Сравнение индекса PNI у пациентов обеих групп представлено на рисунке 3.17.

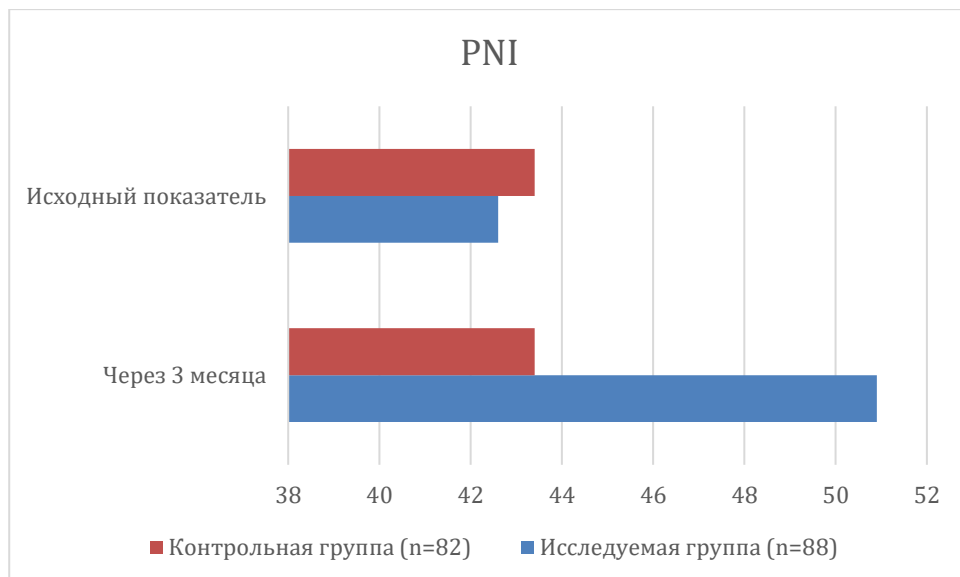


Рисунок 3.17 – PNI у пациентов обеих групп

Показатель PNI пациентов исследуемой группы в сравнении с пациентами группы контроля после прохождения лечения достоверно выше:  $50,90 \pm 8,51$  и  $43,37 \pm 5,04$  соответственно,  $p < 0,05$ , что свидетельствует о положительном влиянии нутритивной поддержки. Сравнение прогностического нутритивного индекса пациентов обеих групп отражено в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Индекс PNI у пациентов обеих групп (n=170)

PNI	Исходный показатель	Через 3 месяца
Исследуемая группа (n=88)	$42,60 \pm 5,15$	$50,90 \pm 8,51$ , $p < 0,05$
Контрольная группа (n=82)	$43,40 \pm 5,24$	$43,37 \pm 5,04$

Показатели NRS и PNI не выявили статистически значимой связи со стадией меланомы на момент диагноза, а также с продолжительностью заболевания до включения пациентов в исследование.

### ***3.4.1 Оценка влияния программы комплексной реабилитации на динамику лабораторных показателей***

Безопасность пациентов контролировалась посредством регулярного проведения лабораторных исследований, которые следовали установленному расписанию визитов и процедур. В рамках этих обследований анализировались как биохимические, так и клинические параметры крови, дополнительно проводился общий анализ мочи и оценивались показатели свёртываемости крови. Все манипуляции, включая забор образцов, выполнялись строго по медицинским стандартам и в соответствии с установленными протоколами наблюдения.

Среди клинически значимых параметров, оцениваемых в ходе исследования, выделялись биохимические показатели, такие как альбумин, общий белок и С-

реактивный белок, а также результаты клинического анализа крови, включающие уровень гемоглобина, количество лимфоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Эти параметры служили основой для оценки состояния пациентов и выявления возможных побочных реакций на лечение.

Лабораторные показатели пациентов исследуемой и контрольной группах были сравнены до начала и после прохождения курса иммунотерапии. Результаты лабораторных анализов представлены в таблице 3.18.

Для мониторинга состояния пациентов и диагностики возможного недостатка питательных веществ проводился анализ ряда лабораторных параметров. Ключевое внимание уделялось уровню общего белка, альбумина, С-реактивного белка, а также количеству лейкоцитов и лимфоцитов, что позволяло своевременно выявить нутритивный дефицит и скорректировать терапию при необходимости.

В таблице 3.18 показаны результаты динамики показателей лабораторных анализов у пациентов исследуемой группы.

Таблица 3.18 – Лабораторные анализы у пациентов исследуемой группы

Лабораторный показатель	Исследуемая группа (n=88)	
	до	после
Гемоглобин	125,61±18,2	129,88±10,53, p<0,05
Лейкоциты	7,02±1,92	6,69±2,12
Лимфоциты	2,09±0,78	1,72±0,58, p<0,05
Тромбоциты	305,18±81,78	293,09±82,82
Общий белок	72,28±5,82	86,78±4,96, p<0,05
Альбумин	42,60±5,15	50,90±8,50, p<0,05
С-реактивный белок	0,25±1,16	0,17±0,38, p<0,05

В таблице 3.19 отражена динамика показателей лабораторных анализов у пациентов контрольной группы.

Средний уровень концентрации гемоглобина у пациентов исследуемой группы показал значимое повышение после лечения с  $125,61 \pm 18,2$  до  $129,88 \pm 10,5$ ,  $p < 0,05$ . В контрольной группе средний уровень гемоглобина изменился с  $124,41 \pm 16,3$  до  $124,16 \pm 13,9$ . Средний уровень гемоглобина после лечения в исследуемой группе достоверно выше уровня гемоглобина у пациентов группы контроля ( $129,88 \pm 10,5$  и  $124,16 \pm 13,9$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3.19 – Лабораторные анализы у пациентов контрольной группы

Лабораторный показатель	Контрольная группа (n=82)	
	до	после
Гемоглобин	$124,41 \pm 16,28$	$124,16 \pm 13,86$
Лейкоциты	$7,0 \pm 1,60$	$7,0 \pm 2,22$
Лимфоциты	$2,36 \pm 0,81$	$2,37 \pm 1,09$
Тромбоциты	$253,24 \pm 93,30$	$270,63 \pm 80,47$
Общий белок	$68,87 \pm 6,71$	$71,33 \pm 6,77$ , $p < 0,05$
Альбумин	$43,40 \pm 5,24$	$43,37 \pm 5,04$
С-реактивный белок	$0,29 \pm 0,45$	$0,41 \pm 0,49$

Средний уровень лейкоцитов в исследуемой группе после лечения снизился с  $7,02 \pm 1,92$  до  $6,69 \pm 2,12$ , что может свидетельствовать о снижении воспаления или улучшении общего состояния пациентов. В контрольной группе этот показатель повысился с  $6,70 \pm 1,60$  до  $7,0 \pm 2,22$ . Это указывает на положительную тенденцию в исследуемой группе, что можно связывать с проведенным лечением и его положительным влиянием на иммунную систему. Достоверной значимости между уровнями лейкоцитов среди пациентов обеих групп не выявлено.

По уровню лимфоцитов в исследуемой группе наблюдалось значимое снижение с  $2,09 \pm 0,78$  до  $1,72 \pm 0,58$ ,  $p < 0,05$  после лечения. В контрольной группе уровень лимфоцитов практически не изменился (с  $2,36 \pm 0,81$  до  $2,37 \pm 1,09$ ).

Снижение уровня лимфоцитов может свидетельствовать об ослаблении иммунного ответа и подавление иммунной системой на фоне проводимой иммунотерапией.

Средние значения тромбоцитов в исследуемой группе снизились с  $305,18 \pm 81,78$  до  $293,09 \pm 82,82$ , что, в отличие от контрольной группы, где наблюдалось увеличение этого показателя с  $253,24 \pm 93,30$  до  $270,63 \pm 80,47$ , может указывать на физиологические изменения на фоне проводимого лечения. Достоверной значимости между уровнями тромбоцитов среди пациентов обеих групп не выявлено.

Уровень общего белка в исследуемой группе продемонстрировал значительное увеличение с  $72,28 \pm 5,82$  до  $86,78 \pm 4,96$ ,  $p < 0,05$ , что свидетельствует о значимом положительном эффекте проведенного лечения с использованием нутритивной поддержки. В контрольной группе уровень общего белка также достоверно увеличился с  $68,87 \pm 6,71$  до  $71,33 \pm 6,77$ ,  $p < 0,05$ , однако прирост в исследуемой группе был значительно более выраженным и клинически значимым ( $p < 0,05$ ).

Альбумин в исследуемой группе увеличился с  $42,60 \pm 5,15$  до  $50,90 \pm 8,50$  ( $p < 0,05$ ), что также подтверждает положительное влияние проведенного лечения с применением программы комплексной реабилитации. В контрольной группе изменения уровня альбумина были минимальными (с  $43,40 \pm 5,24$  до  $43,37 \pm 5,04$ ), что свидетельствует об отсутствии существенного эффекта от лечения без дополнительной нутритивной поддержки. Средний уровень альбумина после лечения у пациентов исследуемой группы достоверно выше уровня гемоглобина у пациентов контрольной группы ( $50,90 \pm 8,50$  и  $43,37 \pm 5,04$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

С-реактивный белок (СРБ) в исследуемой группе также снизился с  $0,25 \pm 1,16$  до  $0,17 \pm 0,38$  ( $p < 0,05$ ), что может говорить о снижении воспалительных процессов. В контрольной группе, напротив, наблюдалось незначительное увеличение СРБ с  $0,29 \pm 0,45$  до  $0,41 \pm 0,49$ , что может указывать на продолжение или усиление воспалительного процесса. Средний показатель СРБ у пациентов исследуемой группы после прохождения лечения достоверно выше уровня СРБ у пациентов группы контроля ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.2 Результаты динамики степени азотистого баланса

Данные, представленные в таблице 3.20, демонстрируют, что в исследуемой группе пациентов (n=88) средний азотистый баланс до начала лечения составил –  $2,85 \pm 2,11$  г/день. Этот показатель свидетельствует о негативном азотистом балансе у пациентов, что указывало на потерю азота и возможный катаболизм до начала лечения.

Таблица 3.20 – Уровень азотистого баланса пациентов обеих групп

Азотистый баланс	Исследуемая группа (n=88)		Контрольная группа (n=82)	
	до	после	до	после
Азот потребления, г/день	8-14	12-18	8-14	9-14,7
Азот потерь, г/день	10-18	8-12	10-18	9,5-17

После прохождения лечения и применения нутритивной поддержки у пациентов исследуемой группы было зафиксировано значительное улучшение азотистого баланса. Средний азотистый баланс увеличился до  $4,0 \pm 2,5$  г/день, что свидетельствует о переходе на положительный азотистый баланс и успешности проведенной нутритивной терапии. Стандартное отклонение (SD) составило 2,5 г/день, что подтверждает стабильность результатов среди пациентов.

В контрольной группе пациентов (n=82) средний азотистый баланс до начала лечения составил  $-2,5 \pm 2,0$  г/день. Этот показатель, как и в исследуемой группе, свидетельствует о негативном азотистом балансе у пациентов, указывающем на потерю азота и возможный катаболизм до начала лечения. Сравнение изменения уровней азотистого баланса отражено на рисунке 3.18.

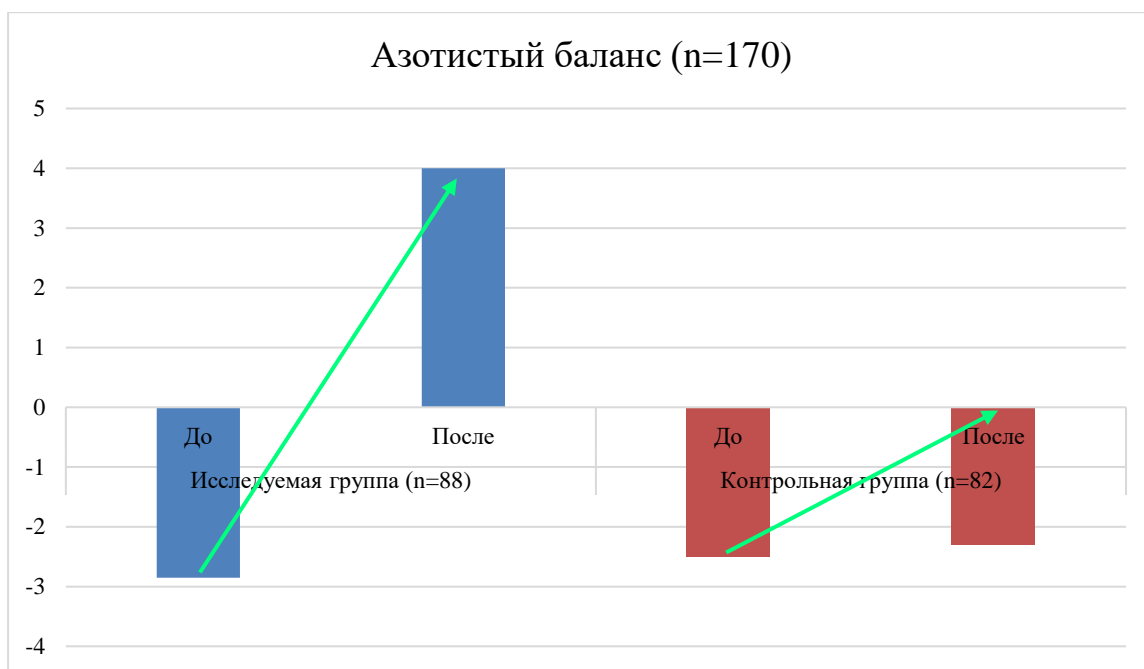


Рисунок 3.18 – Изменение уровня азотистого баланса у пациентов обеих групп

После прохождения лечения в контрольной группе пациентов (n=82) было зафиксировано незначительное улучшение азотистого баланса. Средний азотистый баланс составил  $-2,3 \pm 2,0$  г/день, что свидетельствует о незначительном улучшении, однако азотистый баланс остается негативным.

Результаты исследования средних показателей азотистого баланса пациентов с меланомой обеих групп позволяют сделать вывод, что у пациентов, получающих иммунотерапию в рамках сопроводительной реабилитационной терапии, было зафиксировано значительное улучшение азотистого баланса (в среднем с  $-2,85 \pm 2,11$  г/день до  $4,0 \pm 2,5$  г/день;  $p < 0,05$ ). У пациентов контрольной группы в рамках иммунотерапии было зафиксировано незначительное улучшение азотистого баланса (в среднем с  $-2,5 \pm 2,0$  г/день до  $-2,3 \pm 2,0$  г/день;). Показатели азотистого баланса у пациентов исследуемой группы после прохождения лечения были достоверно выше уровней азотистого баланса у пациентов группы контроля.

### ***3.4.3 Оценка изменения трофического статуса на фоне применения программы комплексной реабилитации***

Результаты исследования трофического статуса пациентов исследуемой группы с меланомой ( $n=88$ ) до начала лечения показывают, что средний трофический статус составил  $6,09 \pm 1,30$ . Этот показатель свидетельствует о наличии некоторых нарушений в состоянии питания и общего здоровья у части пациентов, что требует дальнейшего наблюдения и коррекции. Большинство пациентов имели умеренные отклонения от нормы, что подтверждается средним баллом, а также достаточно высоким стандартным отклонением, отражающим вариативность состояния пациентов.

После прохождения лечения иммунотерапией с добавлением комплексной реабилитационной терапии включая нутритивную поддержку, результаты исследования трофического статуса пациентов исследуемой группы с меланомой ( $n=88$ ) указывают на то, что средний трофический статус увеличился до  $7,45 \pm 1,15$ . Это указывает на статистически значимое улучшение состояния питания и общего здоровья у большинства пациентов ( $p < 0,05$ ). Данный результат подтверждается не только повышением среднего балла, но и снижением стандартного отклонения, что свидетельствует о меньшей вариативности показателей после проведенного лечения.

Анализ трофического статуса пациентов контрольной группы с меланомой ( $n=82$ ) до начала лечения продемонстрировал, что средний показатель трофического статуса составляет  $6,25 \pm 1,58$ . Эти данные указывают на присутствие умеренных нарушений в питательном статусе и общем состоянии здоровья у части пациентов. У большинства пациентов отмечается сравнительно стабильное состояние, что отражено в среднем значении и уровне стандартного отклонения. Сравнение трофического статуса пациентов обеих групп до и после лечения отражено на рисунке 3.19.

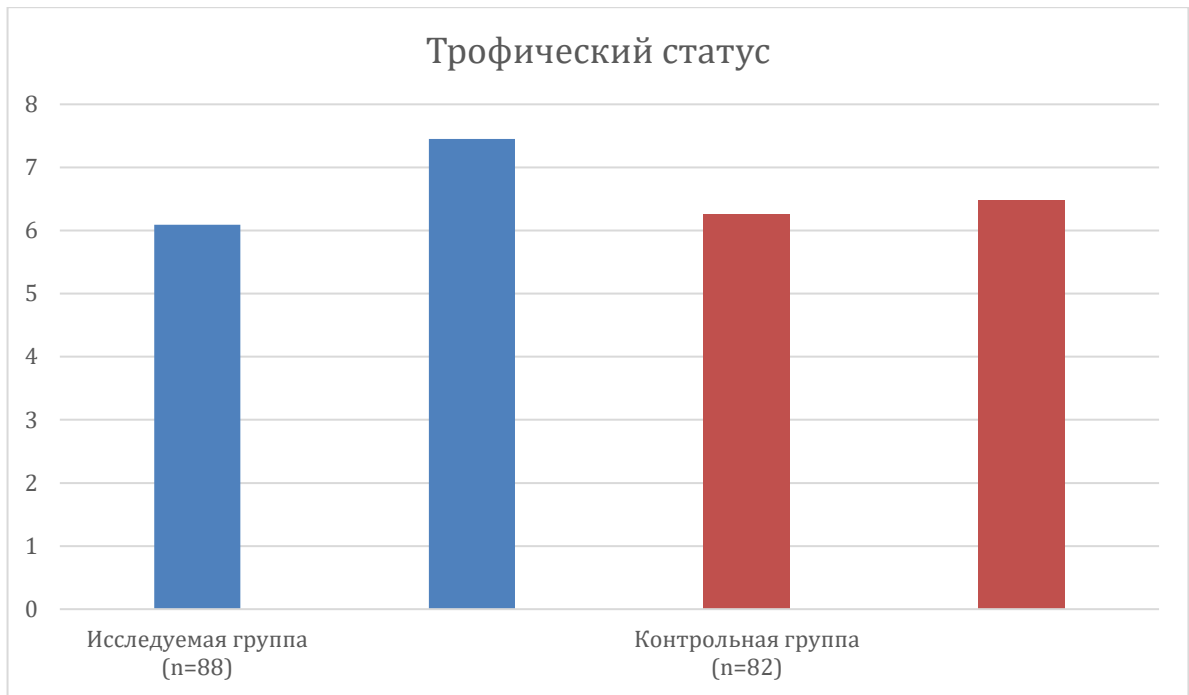


Рисунок 3.19 – Изменение показателя трофического статуса у пациентов обеих групп

Оценка трофического статуса пациентов контрольной группы с меланомой (n=82) после проведенного лечения показала, что средний трофический статус составил  $6,48 \pm 1,50$ . Сравнение с исходными показателями ( $6,25 \pm 1,58$ ) указывает на незначительные изменения в питательном статусе и общем состоянии здоровья пациентов. Влияние терапии оказалось незначительным, и различия между показателями до и после лечения не достигли уровня статистической значимости. Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение без нутритивной поддержки не привело к существенному улучшению трофического статуса, подчеркивая важность комплексного подхода к реабилитации пациентов.

### 3.5 Анализ влияния комплексной реабилитационной программы на качество жизни пациентов с метастатической меланомой

По результатам анализа опросов пациентов, проведенных до и после лечения с использованием опросников EORTC QLQ-C30, а также анализа нежелательных явлений, было выявлено, что в исследуемой группе и в группе контроля качество жизни улучшилось после курса лечения. Результаты опросников пациентов обеих групп были сопоставимы до начала лечения (таблицы 3.21, 3.22).

Таблица 3.21 – Оценка состояния здоровья и качества жизни пациентов исследуемой группы

Исследуемая группа – EORTC QLQ-C30		
Категория	до	после
Общее состояние здоровья (по 7-бальной шкале)	4,65	5,27
Общая оценка качества жизни (1-7 баллов, где 7 – наилучшая оценка) – средний балл	4,68	5,35

Таблица 3.22 – Оценка состояния здоровья и качества жизни в контрольной группе

Контрольная группа – EORTC QLQ-C30		
Категория	до	после
Общее состояние здоровья (по 7-бальной шкале)	4,63	4,90
Общая оценка качества жизни (1-7 баллов, где 7 – наилучшая оценка) – средний балл	4,68	4,95

Улучшение общей оценки качества жизни пациентов было более высоким в исследуемой группе и составило 14,3% (средний балл повышен с 4,68 до 5,35,

$p < 0,05$ ), в то время как в группе контроля улучшение отмечено на уровне 5,8% (средний балл повышен с 4,68 до 4,95). Также, в исследуемой группе зафиксировано достоверное улучшение оценки пациентами общего состояния здоровья – на 13,3% (средний балл повышен с 4,65 до 5,27,  $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной группе – улучшение на 5,8% (средний балл повышен с 4,63 до 4,90). Результаты сравнения общей оценки состояния здоровья и качества жизни по 7-бальной шкале описаны на рисунке 3.20.

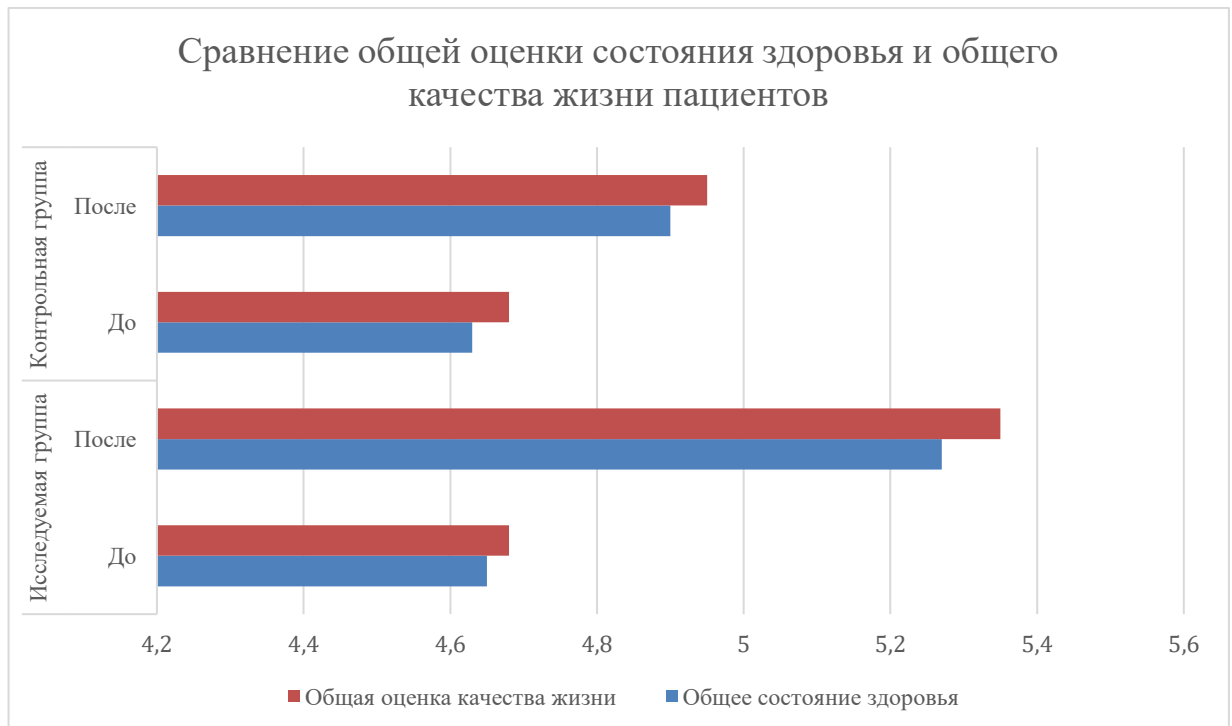


Рисунок 3.20 – Общее состояния здоровья и качество жизни

По результатам опросника EORTC QLQ-C30, зафиксировано положительное изменение уровня жалоб на здоровье и функционирование пациентов обеих групп. В исследуемой группе, жалобы по показателю «Физическое функционирование» после прохождения курса лечения и комплексной реабилитационной программы снизились на 11,6%, в то время как в группе контроля показано снижение уровня жалоб на 4,1%. Примечательно, что в исследуемой группе количество пациентов с жалобами Grade 4 («Очень сильно») снизился с 16% до 9%, Grade 3 («Сильно») – с 55% до 41%, Grade 2 («Слегка») – увеличился с 18% до 34%,  $p < 0,05$ , а Grade 1 («Не было») – увеличился с 11% до 16%, что может указывать на уменьшение

серьёзности и общего числа жалоб. Таким образом, жалобы уровней Grade 1+2 достоверно увеличились с 29% до 50%,  $p < 0,05$ , а жалобы Grade 3+4 снизились с 70% до 50%,  $p < 0,05$ .

В группе контроля жалобы уровня Grade 4 после прохождения курса лечения снизились с 15% до 10%, Grade 3 – с 52% до 51%, Grade 2 увеличены с 18% до 24%, в то время как количество жалоб Grade 1 осталось без изменений – 15%. Результаты опроса по показателю «физическое функционирование» представлены на рисунке 3.21.

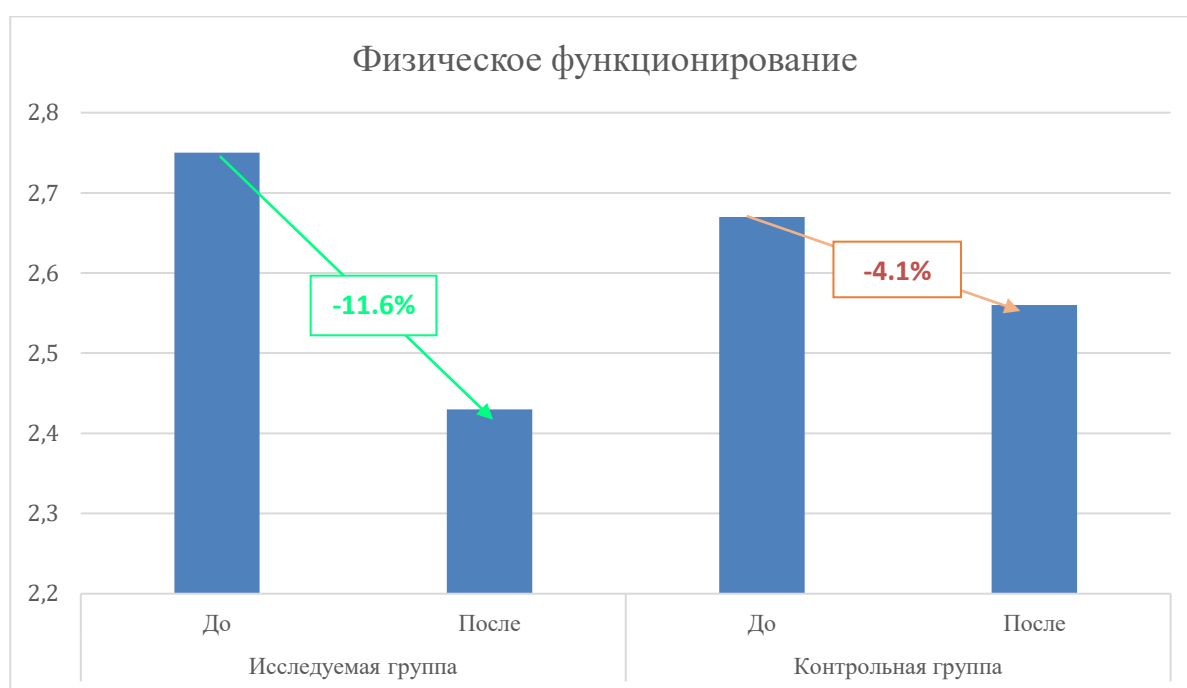


Рисунок 3.21 – Средний уровень по показателю «Физическое Функционирование» пациентов исследуемой и контрольной групп по 4-бальной шкале

Показатели эмоционального функционирования также были улучшены в обеих группах: пациенты исследуемой группы отметили снижение среднего уровня жалоб на 11,6%, в то время как в группе контроля средний уровень жалоб снизился на 4,1%. Примечательно, что до начала исследования некоторые пациенты исследуемой группы отмечали жалобы на эмоциональное функционирование на уровне Grade 4 («Очень сильно»), а после прохождения курса иммунотерапии и

комплексной реабилитационной программы уровень жалоб Grade 4 составил 0%. В дополнение, в исследуемой группе жалобы Grade 3 снизились с 23% до 11%,  $p < 0,05$  после прохождения курса лечения, а общий уровень жалоб Grade 1 и 2 вырос с 74% до 89%,  $p < 0,05$ , что позволяет отметить значительное уменьшение отмеченных жалоб у всех пациентов группы. В группе контроля, жалобы уровня Grade 4 снизились с 5% до 2%, в то время как жалобы Grade 3 снизились с 30% до 24%. После прохождения курса лечения результаты опроса пациентов группы контроля выявляют повышение жалоб Grade 1 и 2 с 65% до 73%, что можно считать положительной динамикой на фоне снижения жалоб более высоких уровней Grade 3 и 4, однако результаты снижения жалоб менее эффективны, чем в исследуемой группе. Результаты опроса пациентов контрольной и исследуемой групп по показателю «Эмоциональное функционирование» представлены на рисунке 3.22.

Пациенты исследуемой группы при сравнении с пациентами группы контроля фиксировали достоверно более высокие результаты жалоб по показателю «физическое функционирование» Grade 1+2 (89% против 73% соответственно,  $p < 0,05$ ), а также Grade 3+4 (11% против 27% соответственно,  $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей когнитивного функционирования на основе опроса пациентов было выявлено достоверное снижение среднего уровня жалоб пациентов: в исследуемой группе средний уровень жалоб Grade 1+2 был 82% (в контрольной группе 68%,  $p < 0,05$ ), жалоб Grade 3+4 - 18% (в контрольной группе 33%,  $p < 0,05$ ). Средний балл пациентов обеих групп по 4-бальной шкале по показателю «Когнитивное функционирование» отображены на рисунке 3.23.

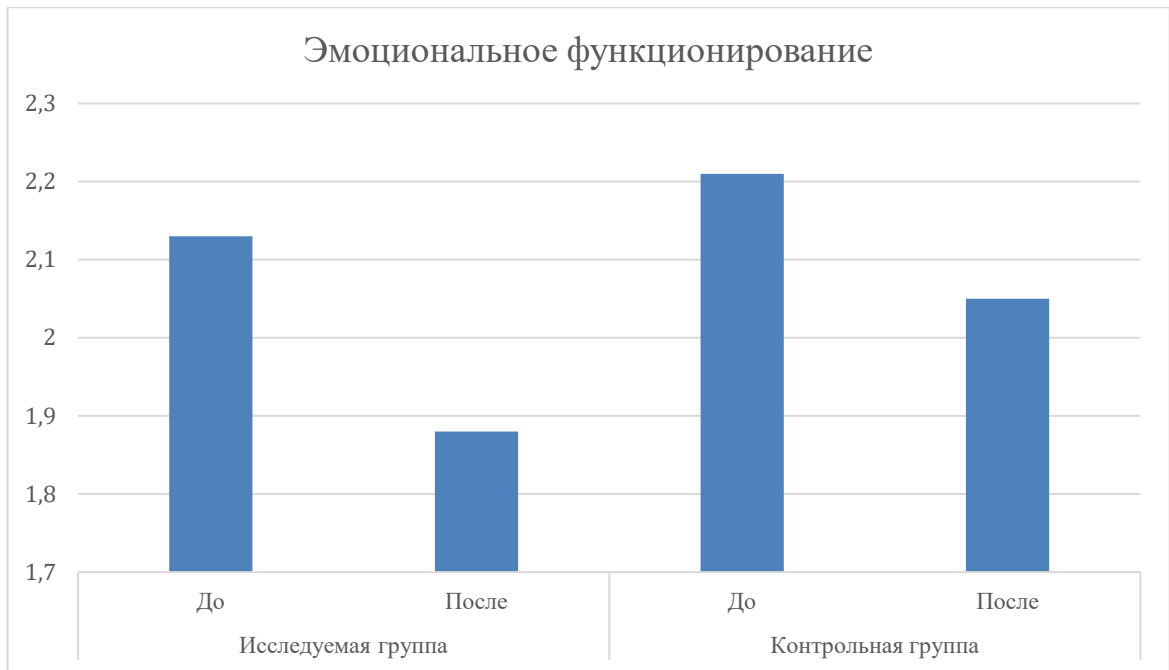


Рисунок 3.22 – Снижение по показателю «Эмоциональное функционирование» пациентов контрольной и исследуемой групп по 4-бальной шкале

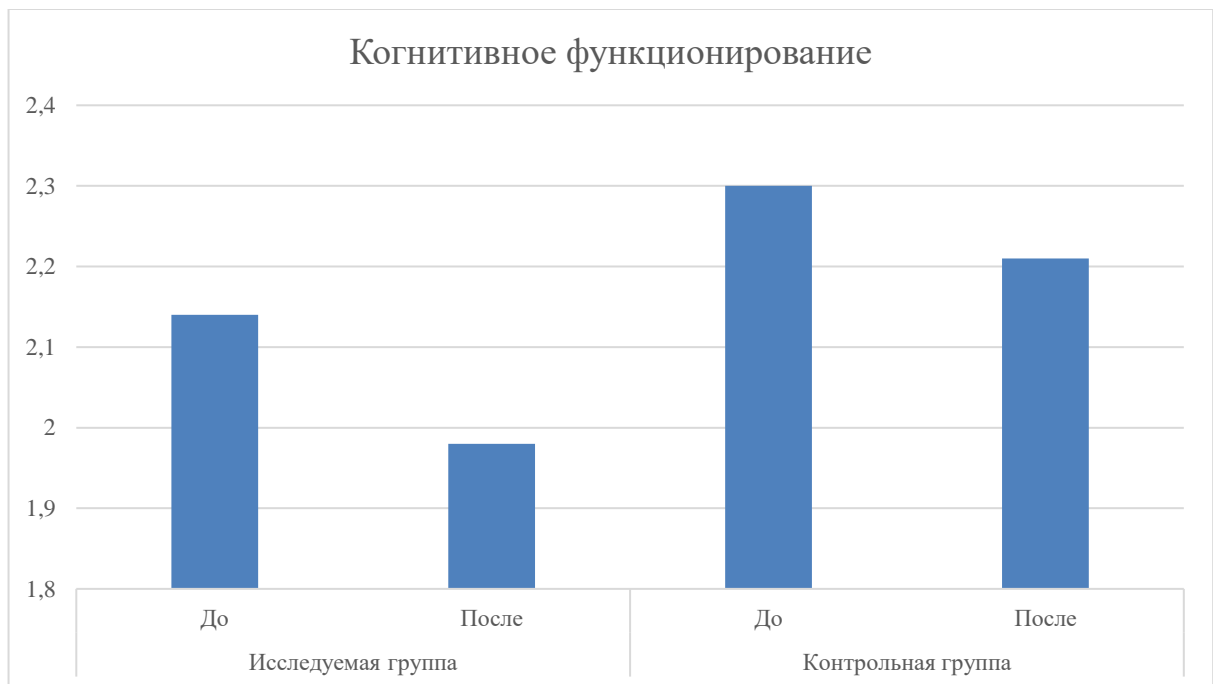


Рисунок 3.23 – Результаты опроса пациентов исследуемой и контрольной групп по показателю «Когнитивное функционирование» по 4-бальной шкале

Показатели «ролевое функционирование» были сопоставимы в обеих группах по результатам опросов пациентов после пройденного лечения. В исследуемой группе уровень жалоб Grade 2 после прохождения лечения достоверно ниже уровня жалоб в группе контроля – 20% и 41% соответственно,  $p < 0,05$ . Средний балл пациентов обеих групп пациентов по 4-бальной шкале по показателю «Ролевое функционирование» представлены на рисунке 3.24.

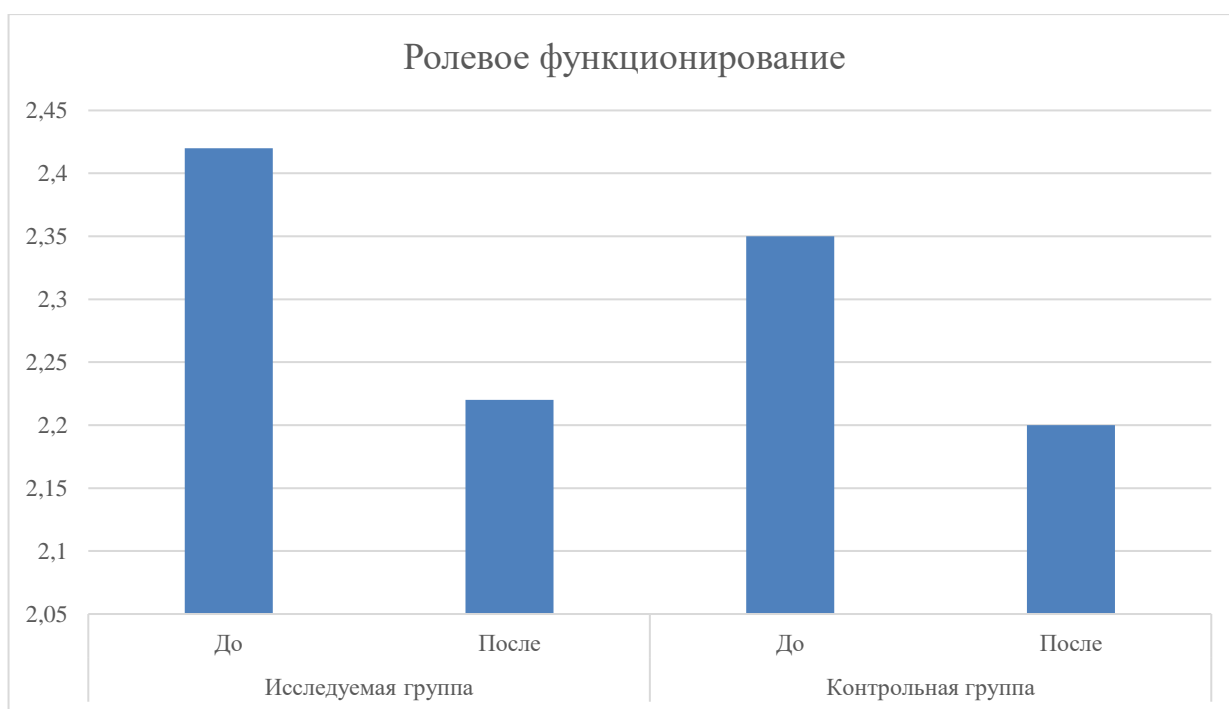


Рисунок 3.24 – Результаты опроса пациентов обеих групп пациентов по показателю «Ролевое функционирование» по 4-бальной шкале

По данным опроса пациентов исследуемой и контрольной группы после прохождения лечения, снижение уровня жалоб показателя «Социальное функционирование» был отмечен в обеих группах. После прохождения лечения между пациентами обеих групп достоверных различий не выявлено. Средний балл пациентов обеих групп пациентов по показателю «Социальное функционирование» представлены на рисунке 3.25.

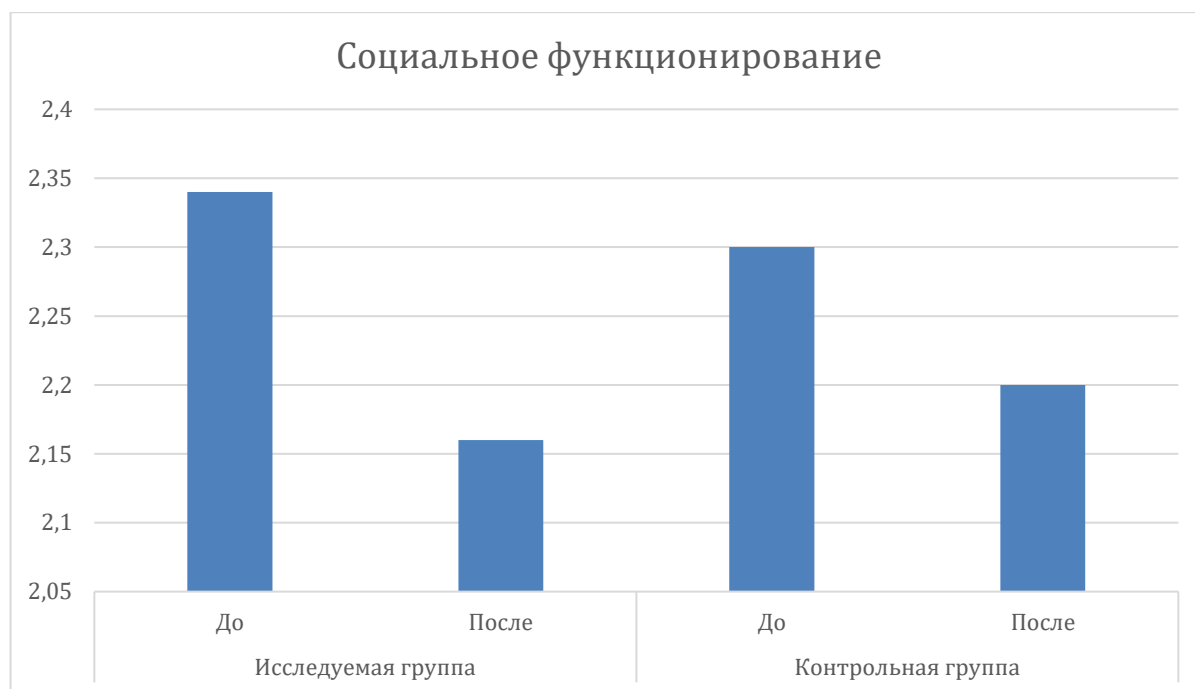


Рисунок 3.25 – Результаты опроса пациентов обеих групп пациентов по показателю «Социальное функционирование» по 4-бальной шкале

Жалобы пациентов по показателю «Шкала симптомов» оценивалась исходя из жалоб на такие побочные эффекты и нежелательные явления, как: одышка, боль, астения, тошнота или рвота, диарея, беспокойство, раздражение, подавленность, нарушение сна. Пациенты обеих групп были опрошены по 4-бальной шкале по всем показателям до начала и после прохождения курса лечения. Пациенты исследуемой группы указали на более значительное снижение уровня жалоб после прохождения лечения, чем пациенты группы контроля.

Пациенты исследуемой группы показали достоверное изменение жалоб Grade 1+2 с 73% до 86%,  $p < 0,05$ , а также Grade 3+4 с 27% до 14%,  $p < 0,05$ , что указывает на положительное влияние комплексной реабилитационной программы. Пациенты исследуемой группы в сравнении с пациентами контрольной группы показали достоверно более высокие показатели Grade 1+2 (86% против 63%,  $p < 0,05$ ), а также достоверно более низкие показатели Grade 3+4 (14% против 37%

соответственно,  $p < 0,05$ ), что также указывает на результативность программы комплексной реабилитации.

В исследуемой группе отмечали средний уровень жалоб 2,11 балла до начала лечения, а после лечения – 1,86 балла (снижение среднего уровня жалоб на 11,8%). В группе контроля снижение среднего уровня жалоб по показателю «шкала симптомов» наблюдалось с 2,32 балла до 2,22 балла (снижение 4,3%). Изменения уровня жалоб пациентов обеих групп по показателю «шкала симптомов» отображены на рисунке 3.26.

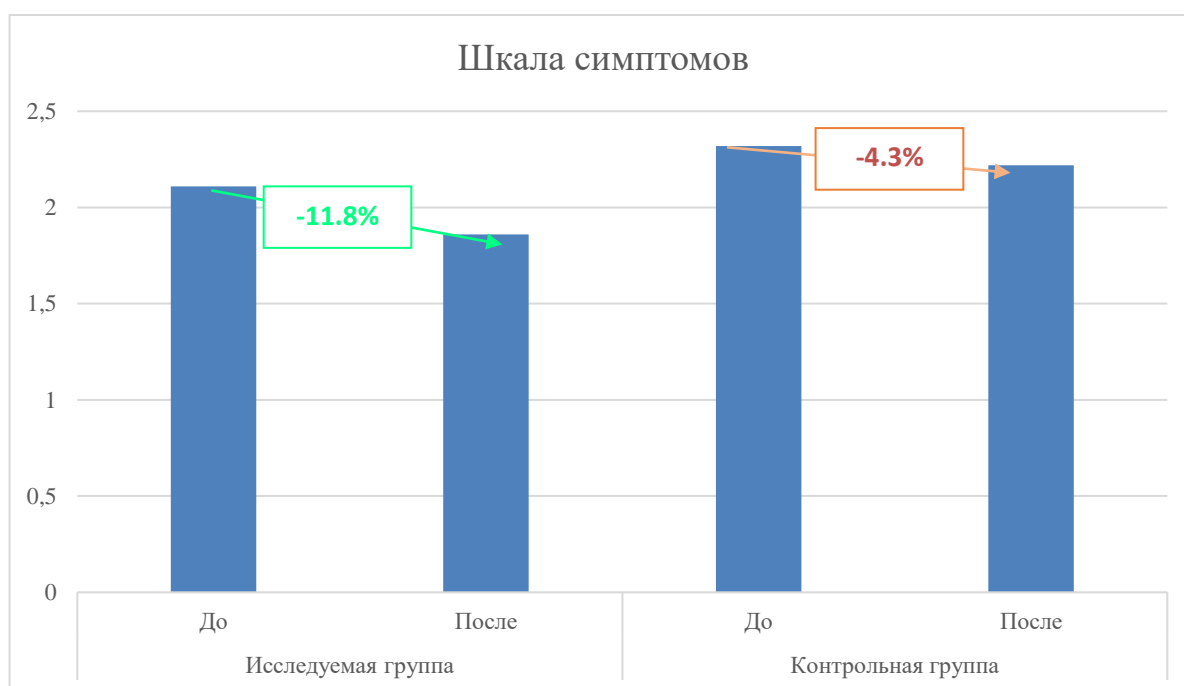


Рисунок 3.26 – Результаты опроса пациентов обеих групп пациентов по показателю «Шкала симптомов» по 4-бальной шкале

Обобщенные результаты опросников EORTC QLQ-C30 пациентов обеих групп отражены в таблицах 3.23-3.27.

Таблица 3.23 – Результаты опроса пациентов исследуемой группы по функциональным показателям EORTC QLQ-C30

Исследуемая группа – EORTC QLQ-C30								
Категория	до				после			
	1 не было	2 слегка	3 существенно	4 очень сильно	1 не было	2 слегка	3 существенно	4 очень сильно
Показатель (по 4-бальной шкале)								
Физическое функционирование	10	16	48	14	14	30	36	8
Когнитивное функционирование	16	47	22	3	20	52	14	2
Социальное функционирование	20	18	50	0	25	24	39	0
Эмоциональное функционирование	15	50	20	3	21	57	10	0
Ролевое функционирование	17	17	54	0	26	18	43	1
Шкала симптомов	17	47	21	3	25	51	11	1

Таблица 3.24 – «Общее состояние здоровья» и «Общая оценка качества жизни» - исследуемая группа

Исследуемая группа до / после							
Категория	1 б	2 б	3 б	4 б	5 б	6 б	7 б
Общее состояние здоровья (по 7-бальной шкале)			10 / 4	24 / 13	44 / 37	7 / 23	3 / 11
Общая оценка качества жизни (1-7 баллов, где 7 – наилучшая оценка) – средний балл			9 / 3	20 / 16	49 / 38	10 / 27	0 / 4

Таблица 3.25 – Результаты опроса пациентов контрольной группы по функциональным показателям EORTC QLQ-C30

Контрольная группа EORTC QLQ-C30								
Категория	до				после			
	1 не было	2 слегка	3 существенно	4 очень сильно	1 не было	2 слегка	3 существенно	4 очень сильно
Физическое функционирование	12	15	43	12	12	20	42	8
Когнитивное функционирование	14	37	23	8	16	40	23	4
Социальное функционирование	16	18	45	3	22	23	36	1
Ролевое функционирование	13	27	42	0	16	34	32	0
Шкала симптомов	12	39	28	4	14	38	28	2

Продолжение таблицы 3.25

Контрольная группа EORTC QLQ-C30								
Категория	до				после			
Эмоциональное функционирование	16	37	25	4	20	40	20	2
Общая оценка качества жизни (1-7 баллов, где 7 – наилучшая оценка) – средний балл	4,68				4,95			
Общее состояние здоровья (по 7-бальной шкале)	4,63				4,90			

Таблица 3.26 – «Общее состояние здоровья» и «Общая оценка качества жизни» - контрольная группа

Контрольная группа до / после							
Категория	1 б	2 б	3 б	4 б	5 б	6 б	7 б
Общее состояние здоровья (по 7-бальной шкале)			8 / 6	23 / 15	44 / 47	5 / 9	2 / 5
Общая оценка качества жизни (1-7 баллов, где 7 – наилучшая оценка) – средний балл			9 / 4	20 / 16	43 / 46	8 / 12	2 / 4

Таблица 3.27 – Сравнение среднего балла по опросникам EORTC QLQ-C30 пациентов исследуемой и контрольной групп

	Исследуемая группа			Контрольная группа		
	Средний балл по EORTC QLQ-C30					
	до лечения	после лечения	$\delta, \%$	до лечения	после лечения	$\Delta, \%$
Физическое функционирование	2,75	2,43	-11,6	2,67	2,56	-4,1
Когнитивное функционирование	2,14	1,98	-7,5	2,30	2,21	-3,9
Социальное функционирование	2,34	2,16	-7,7	2,30	2,20	-4,3
Эмоциональное функционирование	2,13	1,88	-11,0	2,21	2,05	-7,2
Ролевое функционирование	2,42	2,22	-8,3	2,35	2,20	-6,4
Шкала симптомов	2,11	1,86	-11,8	2,32	2,22	-4,3
Общее качество жизни (по 7-бальной шкале)	4,68	5,35	+14,3	4,68	4,95	+5,8
Общее состояние здоровья (по 7-бальной шкале)	4,65	5,27	+13,3	4,63	4,90	+5,8

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка оптимизированной комплексной программы реабилитации для пациентов со злокачественными опухолями, получающих иммунотерапию, остается актуальной задачей. Данное исследование было посвящено изучению факторов, определяющих эффективность такой комплексной программы реабилитации. В диссертационной работе были решены следующие основные вопросы:

1. В ходе исследования были изучены статистические данные, касающихся заболеваемости метастатической меланомой, с учетом как мировых, так и региональных тенденций. В результате анализа установлено, что за последние годы наблюдается рост случаев диагностики метастатической меланомы, особенно в странах с высокой инсоляцией. Это связано с поздней диагностикой и особенностями генофонда населения. Согласно данным, предоставленным Всемирной организацией здравоохранения и Национального института рака, заболеваемость метастатической меланомой продолжает увеличиваться, что требует разработки и внедрения новых подходов к ранней диагностике и лечению.

2. В ходе работы был проведен всесторонний анализ современных методов лечения метастатической меланомы. Особое внимание уделено иммунотерапии, которая продемонстрировала значительные успехи в улучшении выживаемости пациентов. Среди наиболее эффективных методов рассмотрены ингибиторы контрольных точек иммунитета, такие как PD-1 и CTLA-4, которые показывают улучшение общей выживаемости и качества жизни пациентов. В сравнении с традиционной химиотерапией, иммунотерапия демонстрирует лучшие результаты, хотя и сопряжена с определенными рисками возникновения аутоиммунных реакций.

3. Иммунотерапия в настоящее время является одной из ведущих стратегий в лечении метастатической меланомы, что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований, таких как исследования KEYNOTE-

001 и СHECKMATE. В нашем исследовании также выявлено, что пациенты, получающие иммунотерапию, имеют значительно лучшие показатели выживаемости и контроля заболевания, чем пациенты, получившие химиотерапию. Это подтверждает роль иммунотерапии как ключевого элемента в управлении метастатической меланомой, особенно в комбинации с другими методами лечения.

4. В исследовании проведен детальный анализ реабилитационных мероприятий, направленных на поддержку онкологических пациентов, включая нутритивную и психологическую поддержку, а также метод общей магнитотерапии. Было выявлено, что применение программы комплексной реабилитации способствует значительному улучшению общего состояния пациентов, снижению уровня психологических расстройств, а также ускорению восстановления после проведенного лечения. В частности, нутритивная поддержка оказалась ключевым фактором в поддержании энергетического статуса и иммунной функции пациентов, что подтверждается нашими данными.

5. На основе данных данного исследования комплексная реабилитация с включением нутритивной поддержки, психологической помощи и метода общей магнитотерапии показала высокую эффективность в улучшении клинических исходов у пациентов с метастатической меланомой. В частности, было отмечено значительное улучшение лабораторных показателей, таких как уровень альбумина и общего белка, что указывает на улучшение нутритивного статуса. Также было выявлено снижение уровня воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок. Эти данные подкреплены статистически значимыми результатами ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о высокой клинической значимости применяемых реабилитационных мероприятий.

6. В результате проведенного исследования сделаны важные выводы о необходимости и значимости комплексных реабилитационных программ для пациентов с метастатической меланомой, получающих иммунотерапию. Применение магнитотерапии на аппарате «магнитотурботрон» в сочетании с другими видами реабилитации значительно улучшает качество жизни пациентов, снижает уровень побочных эффектов от лечения и способствует более

быстрому восстановлению. Пациенты, получившие комплексную реабилитацию, показали лучшие результаты по сравнению с контрольной группой, что подчеркивает необходимость интеграции таких программ в стандартные протоколы лечения метастатической меланомы.

В исследование были включены 88 пациентов с метастатической меланомой, которые получали противоопухолевую иммунотерапию в сочетании с комплексной реабилитационной программой. Для контрольной группы были отобраны 82 пациента, которые проходили лишь стандартную иммунотерапию без дополнительных реабилитационных мероприятий. Рандомизация участников осуществлялась методом слепых конвертов в соотношении 1:1, что обеспечивало равномерное распределение пациентов между группами.

Исследование проводилось на кафедре Российского научного центра хирургии имени академика Петровского и на базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии и отделения реабилитации Клинической больницы №1 «Медси».

Исследование было основано на результатах противоопухолевой фармакотерапии, включавшей применение ингибиторов иммунотерапии, у 170 пациентов с диагнозом меланома, а также на разработанной программе комплексной реабилитации.

Все участники исследования получали лечение иммунотерапией до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. В дополнение к стандартной противоопухолевой терапии пациенты исследуемой группы получали разработанный в рамках исследования комплекс реабилитационных программ, включающих в себя нутритивную поддержку, психологическую поддержку и общую магнитотерапию.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, проходили курс иммунотерапии с использованием одного из: Ниволумаб или Пембролизумаб.

В рамках данного исследования были проанализированы следующие данные: информация об объективном ответе на терапию (RECIST 1.1) и нежелательных явлениях (CTCAE v5.0), а также оценка качества жизни с использованием

опросника EORTC QLQ C30, трофический статус, азотистый баланс и прогностический нутритивный индекс (PNI). При включении в исследование у всех пациентов проводилась оценка риска нарушения питания с помощью опросника NRS-2002. Также изучались такие характеристики, как пол, возраст, начальная стадия TNM, начальная стадия TNM, предшествующая лучевая терапия, хирургическое лечение, гистологическое строение опухоли и статус по шкале ECOG.

Магнитотерапия, которая использовалась в исследуемой группе, начиналась через 12 недель после начала иммунотерапии. Пациенты проходили курс из 10 сеансов, проводимых трижды в неделю. Каждая процедура длилась от 10 до 15 минут, в ходе которых применялось магнитное поле с максимальной индукцией 1,8 мТл и частотой 100 Гц. Направление вращения магнитного поля было прямым, что усиливало эффект стимуляции регенеративных процессов, активации иммунной системы и улучшения работы вегетативных центров организма. Аппарат «Магнитотурботрон» («Мадин», Россия) оказался эффективным инструментом в реабилитации пациентов, проходящих противоопухолевую терапию.

Психотерапия, которая включала как индивидуальные, так и групповые сессии, проходила в течение 10 недель три раза в неделю. В процессе терапии использовались когнитивно-поведенческие методы (КПТ) и десенсибилизация с переработкой движениями глаз (ДПДГ). Пациенты не получали медикаментозной поддержки, акцент делался на развитие навыков эмоциональной устойчивости и улучшение общего психического состояния. Эти методы позволяли пациентам лучше адаптироваться к процессу лечения и повышали их психологическую устойчивость.

Исследование включало 170 пациентов с метастатической меланомой. В исследуемой группе (n=88) пациенты получали комплексную реабилитационную программу, включающую психотерапию, нутритивную поддержку и магнитотерапию, вместе с иммунотерапией. Контрольная группа (n=82) получала только стандартное противоопухолевое лечение, без дополнительных реабилитационных мер. Разделение на группы осуществлялось

рандомизированным методом, что обеспечивало равномерное распределение пациентов между ними.

Нутритивная поддержка, являющаяся важной частью реабилитации, предусматривала диету с повышенным содержанием белка (1,5–2 г на кг массы тела в сутки) и общей энергетической ценностью 25–30 ккал на кг массы тела. Пациентам также рекомендовалось соблюдать питьевой режим, потребляя не менее 30 мл жидкости на кг массы тела. Ограничение углеводов и соли в рационе, при увеличении потребления клетчатки, способствовало улучшению обменных процессов и поддержанию водного баланса, что повышало общую эффективность реабилитации и улучшало переносимость иммунотерапии.

Метастатическая меланома остаётся одной из самых агрессивных и трудноизлечимых форм злокачественных опухолей кожи. В последние годы наблюдается значительный прогресс в понимании молекулярной биологии меланомы, что привело к разработке новых подходов к лечению, включая таргетную терапию и иммунотерапию. Однако, несмотря на успехи в лечении, пятилетняя выживаемость при метастатической меланоме остаётся на низком уровне, что требует дальнейших усилий в области научных исследований и клинической практики [62, 126].

Иммунотерапия, особенно ингибиторы контрольных точек PD-1 и CTLA-4, совершила революцию в лечении метастатической меланомы. Эти препараты способны влиять на иммунную реакцию организма на опухоль, что позволяет иммунной системе атаковать и уничтожать раковые клетки. Например, использование ниволумаба и пембролизумаба (ингибиторы PD-1) значительно улучшило общую выживаемость пациентов с метастатической меланомой по сравнению с традиционной химиотерапией [41, 185]. В исследовании, опубликованном в 2022 году, отмечено, что применение ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (ингибитор CTLA-4) приводит к значительному улучшению общих показателей выживаемости и частоты объективного ответа у пациентов с метастатической меланомой [103].

Однако, несмотря на высокую эффективность, иммунотерапия сопряжена с рисками развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), которые могут включать в себя кожные реакции, гепатотоксичность, пневмонит, эндокринопатии и другие серьёзные побочные эффекты [70]. Управление этими побочными эффектами требует комплексного подхода, включающего мониторинг состояния пациента, коррекцию лечения и при необходимости применение стероидов или других иммунодепрессантов.

Результаты данного исследования подтверждают важность и эффективность иммунотерапии в лечении метастатической меланомы. Результаты исследования, посвящённого изучению эффективности иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой, демонстрируют положительные тенденции в ответах на лечение у пациентов обеих групп. Иммунотерапия, будучи важным компонентом современного подхода к лечению меланомы, показала значительную эффективность, особенно в сочетании с комплексными реабилитационными программами.

В исследуемой группе пациентов наблюдалась частота объективного ответа (ORR) на уровне 26,2%, что превышает аналогичный показатель в контрольной группе, где ORR составил 22,0%. Полный ответ (CR) был достигнут у 11,4% пациентов в исследуемой группе, что также выше по сравнению с 9,8% в контрольной группе. Эти результаты согласуются с актуальными данными мировой литературы, где иммунотерапия с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета, таких как ниволумаб и ипилимумаб, показала свою высокую эффективность в лечении метастатической меланомы, особенно при раннем начале терапии [144].

Сравнительные данные демонстрируют, что иммунотерапия, дополненная комплексной реабилитацией, улучшает переносимость лечения и качество жизни пациентов, что способствует более успешному исходу терапии. Например, в исследовании DREAMseq, проведенном ECOG-ACRIN, было показано, что пациенты, получившие иммунотерапию на начальном этапе, имели более высокие показатели выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с теми,

кто получал таргетную терапию [144]. Наши результаты подтверждают эти данные, демонстрируя положительные тенденции в ответах на лечение в обеих группах пациентов.

Реабилитация в онкологии является ключевым компонентом комплексного подхода к лечению, направленным на поддержание и улучшение качества жизни пациентов, подвергающихся агрессивным методам лечения, таким как химиотерапия и иммунотерапия. В контексте данного исследования, которое оценивает эффективность комплексной реабилитации в сочетании с иммунотерапией у пациентов с метастатической меланомой, особое внимание уделяется влиянию реабилитационных мероприятий на клинические исходы и переносимость лечения. Реабилитационные программы в онкологии включают в себя нутритивную поддержку, психологическую помощь, физическую реабилитацию, а также физиотерапевтические мероприятия. Важность таких программ трудно переоценить, поскольку они не только улучшают физическое состояние пациентов, но и оказывают значительное влияние на их психологическое благополучие, что, в свою очередь, способствует более успешному прохождению курса лечения и улучшению общих клинических исходов [165].

В рамках данного исследования пациенты заполняли опросники EORTC QLQ-C30 до начала и после прохождения лечения. Пациенты исследуемой группы фиксировали улучшение общей оценки качества жизни (по 7-бальной шкале средний балл повышен с 4,68 до 5,35,  $p < 0,05$ ), тогда как пациенты группы контроля отмечали умеренное улучшение данного показателя – средний балл увеличен с 4,68 до 4,95.

Нутритивная поддержка, как один из компонентов комплексной реабилитации, является критически важным аспектом. Недоедание и недостаточный уровень белка и других нутриентов часто встречаются у пациентов с онкологическими заболеваниями, что негативно сказывается на их способности переносить методы противоопухолевой терапии. Исследования показывают, что коррекция нутритивного статуса пациентов с помощью специализированных диет может существенно снизить частоту и тяжесть побочных эффектов, связанных с

лечением, таких как усталость, тошнота, снижение иммунитета и инфекции [89]. В данном исследовании было продемонстрировано, что пациенты, получавшие нутритивную поддержку в рамках реабилитационной программы, имели лучшие показатели общего белка и альбумина, что коррелировало с лучшими клиническими исходами. Так, уровень общего белка у пациентов контрольной группы отразил незначительное увеличение после лечения с  $68,87 \pm 6,71$  до  $71,33 \pm 6,77$  тогда как у пациентов исследуемой группы зафиксировано значимое увеличение среднего уровня общего белка с  $72,28 \pm 5,82$  до  $86,78 \pm 4,96$ ,  $p < 0,05$ . Средний уровень альбумина в исследуемой группе повысился с  $42,60 \pm 5,15$  до  $50,90 \pm 8,50$ ,  $p < 0,05$ , в группе контроля – с  $43,40 \pm 5,24$  до  $43,37 \pm 5,04$ .

Так, средняя масса тела пациентов исследуемой группы увеличилась с  $72,7 \pm 14,2$  до  $76,4 \pm 15,8$ ,  $p < 0,05$  (в группе контроля с  $74,2 \pm 14,9$  до  $75,6 \pm 15,3$ ), средний ИМТ изменился с  $25,49 \pm 4,11$  до  $27,05 \pm 4,56$ ,  $p < 0,05$  (в контрольной группе показатель остался на прежнем уровне – с  $25,65 \pm 4,42$  до  $25,77 \pm 4,50$ ). Нутритивный риск NRS-2002 у пациентов исследуемой группы до начала лечения составлял  $1,94 \pm 0,64$ , после лечения –  $1,58 \pm 0,71$ ,  $p < 0,05$ . Пациенты группы контроля показали индекс NRS-2002 на уровне  $1,81 \pm 0,64$  до начала лечения и  $2,30 \pm 0,64$  после лечения. Это показывает, что наличие вспомогательной нутритивной поддержки как части комплексной реабилитационной программы у пациентов исследуемой группы положительно повлияло на уменьшение нутритивного риска.

Выполнены расчёты прогностического нутритивного индекса PNI у больных в обеих группах до начала и после прохождения лечения. У пациентов группы контроля индекс PNI остался без значимых изменений – с  $43,40 \pm 5,24$  до  $43,37 \pm 5,04$ . В исследуемой группе было зафиксировано значимое положительное увеличение данного показателя – с  $42,60 \pm 5,15$  до  $50,90 \pm 8,51$ ,  $p < 0,05$ . PNI у пациентов исследуемой группы после лечения достоверно выше PNI у пациентов контрольной группы ( $50,90 \pm 8,51$  и  $43,37 \pm 5,04$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Результаты исследования средних уровней азотистого баланса показали, что у пациентов исследуемой группы было зафиксировано значимое улучшение показателя (с  $-2,85 \pm 2,11$  до  $4,0 \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как пациенты контрольной

группы зафиксировали незначительное улучшение азотистого баланса – с  $-2,5 \pm 2,0$  до  $-2,3 \pm 2,0$ .

Все эти факторы у пациентов исследуемой группы являются клинически-значимыми показателями, указывающими на улучшение общего нутритивного профиля больного, а также на лучшее протекание заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы.

Физиотерапевтические методы, такие как магнитотерапия, также имеют важное значение в реабилитации онкологических пациентов. Магнитотерапия используется для уменьшения боли, улучшения кровообращения и стимуляции иммунной системы. В нашем исследовании было показано, что использование магнитотерапии в сочетании с иммунотерапией способствовало снижению выраженности воспалительных процессов, что выразалось в снижении уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов. Это подтверждает эффективность магнитотерапии как части комплексной реабилитационной программы [129].

По результатам данного исследования, уровень С-реактивного белка у пациентов исследуемой группы снизился с  $0,25 \pm 1,16$  до  $0,17 \pm 0,39$ ,  $p < 0,05$ , что означало снижение воспалительных процессов у пациентов. В группе контроля, наоборот, зафиксировано незначительное увеличение С-реактивного белка с  $0,29 \pm 0,45$  до  $0,41 \pm 0,49$ , что отражало продолжение или усугубление воспалительного процесса.

Также было зафиксировано достоверное снижение уровня жалоб по опроснику EORTC QLQ-C30 у пациентов исследуемой группы на боль, одышку, тошноту и рвоту, диарею, а также такие психологические факторы, как беспокойство, раздражение и подавленность и нарушение сна. Пациенты исследуемой группы также отмечали значительное улучшение по показателям физического, когнитивного и эмоционального функционирования.

Комплексная реабилитация также способствует снижению частоты и тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), которые часто возникают при проведении иммунотерапии. В частности, включение реабилитационных мероприятий, направленных на поддержание и восстановление функционального

состояния организма, позволяет снизить риск развития таких осложнений, как кожные реакции, гастроинтестинальные проблемы и эндокринные нарушения, которые часто встречаются у пациентов, проходящих иммунотерапию [131].

В данном диссертационном исследовании было показано, что пациенты, прошедшие комплексную реабилитацию, имели меньше случаев серьёзных иоНЯ, что улучшило общие результаты лечения. Так, у пациентов, прошедших комплексную реабилитационную программу, зафиксировано снижение частоты иммуноопосредованных нежелательных явлений на 6,3%.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают высокую эффективность комплексной реабилитации в сочетании с иммунотерапией у пациентов с метастатической меланомой. Улучшение клинических показателей, снижение частоты и тяжести побочных эффектов, а также повышение качества жизни пациентов подчеркивают важность интеграции реабилитационных мероприятий в онкологическую практику.

## ВЫВОДЫ

1. До начала иммунотерапии у пациентов с распространенной меланомой наиболее частыми клиническими симптомами отмечены астения, боль, тошнота, одышка, тревожность. На фоне проводимой комплексной реабилитационной программы и иммунотерапии отмечено достоверно значимое по сравнению с больными получавшими только иммунотерапию снижение частоты встречаемости жалоб на астению (59% и 85,4% соответственно,  $p < 0,05$ ), тошноту (31,8% и 58,5%, соответственно,  $p < 0,05$ ), головную боль и головокружения (13,6% и 35,4, соответственно;  $p < 0,05$ ), на одышку III-IV степени (с 14,7% до 3,4%,  $p < 0,05$ ), боль III-IV степени (с 29,5% до 10,2%,  $p < 0,05$ ). Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений I-II степени снизилась до 75% в исследуемой группе, а в контроле - 90,2%;  $p < 0,05$ ).

2. Разработанная программа комплексной реабилитации, состоящая из нутритивной, психологической поддержки и метода общей магнитотерапии, способствует достоверному улучшению качества жизни у пациентов с меланомой, получающих иммунотерапию, что подтверждается повышением средних баллов оценки общего состояния здоровья и качества жизни.

3. До начала лечения у больных с метастатической меланомой преобладала легкая степень нутритивной недостаточности. После применения разработанной программы комплексной реабилитации отмечено достоверное снижение нутритивного риска (средний балл до начала лечения составил  $1,94 \pm 0,64$ , через 3 месяца -  $1,58 \pm 0,71$ ,  $p < 0,05$ ); повышение уровня общего белка с  $72,28 \pm 5,82$  до  $86,78 \pm 4,96$  ( $p < 0,05$ ), альбумина – с  $42,60 \pm 5,15$  до  $50,90 \pm 8,50$  ( $p < 0,05$ ); ИМТ с  $25,49 \pm 4,11$  до  $27,05 \pm 4,56$  ( $p < 0,05$ ), трофического статуса с  $6,09 \pm 1,30$  до  $7,45 \pm 1,15$  ( $p < 0,05$ ); снижение нутритивного риска NRS-2002 с  $1,94 \pm 0,64$  до  $1,58 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ) и повышение прогностического нутритивного индекса PNI с  $42,60 \pm 5,15$  до  $50,90 \pm 8,51$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов получавших только иммунотерапию достоверной динамики изучаемых показателей не отмечено.

4. Качество жизни пациентов с метастатической меланомой на фоне проведения иммунотерапии улучшилось в обеих группах. Однако, отмечены достоверные различия в отношении оценки общего состояния здоровья (по 7-бальной шкале) с 4,65 до 5,27 ( $p<0,05$ ) и общего качества жизни с 4,68 до 5,35 ( $p<0,05$ ) у больных прошедших реабилитационную программу и получавших только иммунотерапию.

5. Наиболее частым ответом на иммунотерапию по критериям RECIST 1.1 у пациентов с меланомой была стабилизация заболевания. При применении разработанной реабилитационной программы отмечена тенденция к большему количеству объективного ответа - 26,2%, а в контрольной группе данный показатель составил 22,0% ( $p>0,05$ ). Полный ответ на лечение отмечен у 11,4% пациентов в исследуемой группе, в контрольной группе - у 9,8% больных; частичный ответ у 14,8% пациентов и 12,2% соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная программа реабилитации, включающая нутритивную поддержку, общую магнитотерапию и психокоррекционные мероприятия рекомендована пациентам с метастатической меланомой, получающим иммунотерапию, для повышения качества жизни и снижения нежелательных явлений на фоне проводимой противоопухолевой терапии.

2. Нутритивная поддержка является важной составляющей комплексной программы реабилитации. Пациентам с метастатической меланомой рекомендуется проводить первичный скрининг на нутритивную недостаточность с использованием индексов PNI и системы NRS-2002. Пациентам с нутритивной недостаточностью рекомендуется соблюдать особый режим питания, включающий повышенное потребление белков (1,5-2 г/кг массы тела) и жидкости (30 мл/кг). Специализированные нутритивные смеси могут быть рекомендованы для улучшения состояния.

3. Магнитотерапия рекомендована как часть комплексных реабилитационных мероприятий у пациентов с метастатической меланомой, проходящих курс иммунотерапии, с целью повышения эффективности лечения и улучшения общего состояния пациента и снижения степени выраженности иммуноопосредованных нежелательных явлений на протяжении курса лечения.

4. Психотерапевтические методы рекомендованы для снижения выраженности тревожных и депрессивных расстройств на фоне противоопухолевого лечения в виде проведения регулярных групповых или индивидуальных сеансов психотерапии. Курс лечения должен включать не менее трех сеансов в неделю на протяжении 10 недель.

5. Контроль за клиническими показателями рекомендуется осуществлять регулярно (до и после каждого курса противоопухолевой иммунотерапии и реабилитации).

6. Оценку качества жизни пациентов рекомендуется проводить с помощью специализированных опросников до и после каждого курса противоопухолевой иммунотерапии и реабилитации.

7. Противопоказаниями для применения магнитотерапии служат индивидуальная непереносимость, различные заболевания в стадии декомпенсации, металлические конструкции (эндопротезы и пр.).

8. Рекомендуется реабилитационные программы адаптировать к индивидуальным потребностям пациентов, учитывая их общее состояние и прогноз заболевания.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ	– Аланинаминотрансфераза
АСТ	– Аспартатаминотрансфераза
ВБОМ	– Выживаемость без образования метастаз
ВБП	– Выживаемость без прогрессирования
ВГН	– Вирусный гепатит
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДИ	– Доверительный интервал
ДПДГ	– Десенсибилизация и переработка движениями глаз
ИГХ	– Иммуногистохимия
ИМТ	– Индекс массы тела
иНПР	– Иммуноопосредованное неподтверждённое прогрессирование
ИоНЯ	– Иммуноопосредованное нежелательное явление
иПО	– Иммуноопосредованный полный ответ
иППР	– Иммуноопосредованное подтверждённое прогрессирование
иСТ	– Иммуноопосредованная стабилизация
иЧО	– Иммуноопосредованный частичный ответ
КПТ	– Когнитивно-поведенческая терапия
ЛДГ	– Лактатдегидрогеназа
ЛФК	– Лечебная физическая культура
НПВ	– Невыявленный первичный очаг
НЯ	– Нежелательное явление
ОВ	– Общая выживаемость
ПНЖК	– Полиненасыщенные жирные кислоты
ПО	– Полный ответ
ПР	– Прогрессирование заболевания
СТ	– Стабилизация заболевания

СРБ	– С-реактивный белок
ЧО	– Частичный ответ
ASCO	– Американское общество клинической онкологии
BRAF	– Серин/треониновая протеинкиназа B-raf
CAR	– Химерный антигенный рецептор
CPI	– Ингибитор контрольной точки
CR	– Полный ответ на лечение
CTCAE	– Общие критерии терминологии для нежелательных явлений
CTLA	– Антиген цитотоксических Т-лимфоцитов
DFS	– Безрецидивная выживаемость
ECOG	– Шкала Восточной онкологической группы
EFS	– Выживаемость без событий
EMDR	– Десенсибилизация и переработка движениями глаз
EORTC	– Европейская организация по исследованию и лечению рака,
QLQ-C30	опросник качества жизни
ESPEN	– Европейское общество клинического питания и метаболизма
EQ-5D-3L	– Шкала оценки качества жизни по системе EuroQol
FISH	– Флуоресцентная гибридизация in situ
HBcAg	– Ядерный антиген вируса гепатита В
HCV	– Вирус гепатита С
ICIs	– Ингибиторы контрольных точек иммунитета
IFN	– Интерферон
IgM / IgG	– Иммуноглобулин М / Иммуноглобулин G
ImmTAC	– Иммуно-мобилизирующие Т-клеточные рецепторы против рака
IL	– Интерлейкин
MAB	– Моноклональные антитела
MEK	– Киназа, активируемая митогеном
MSS	– Выживаемость с меланомой
MUST	– Универсальный инструмент для оценки недостаточности питания
NRAS	– Гены семейства RAS, регулирующие клеточный рост

NRS 2002	– Шкала оценки нутритивного риска 2002
NYHA	– Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (оценка сердечной недостаточности)
ORR	– Частота объективного ответа
OS	– Общая выживаемость
PD	– Прогрессирование болезни
PD-L	– Лиганд программируемой гибели клеток
PNI	– Прогностический нутритивный индекс
PR	– Частичный ответ на лечение
PUVA	– Псорален и ультрафиолетовая А-терапия
RECIST	– Критерии оценки ответа при солидных опухолях
RFS	– Безрецидивная выживаемость
SD	– Стабилизация заболевания
SWOG	– Южно-западная онкологическая группа
TIL	– Инфильтрирующие опухоль лимфоциты
TLND	– Тотальная лимфодиссекция
TNF	– Фактор некроза опухолей

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андреев, Д.А. Итоги значимых клинических разработок в области нео/адьювантной медикаментозной терапии резектабельной меланомы: ежегодный конгресс ASCO – июнь 2022 / Д.А. Андреев, А.А. Завьялов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2023. – Т. 99, № 2. – С. 10-17.
2. Анисимов, В.В. Меланома кожи. Ч. I / В.В. Анисимов, Р.И. Вагнер, А.С. Барчук. – Санкт-Петербург: Наука, 1995. – 151 с.
3. Анисимов, В.В. Меланома кожи. Ч. II / В.В. Анисимов, Р.И. Вагнер, А.С. Барчук. – Санкт-Петербург: Наука, 1995. – 274 с.
4. Ассоциация EMDR России. – URL: <https://emdr.ru/chto-takoe-emdr/o-metode-emdr>.
5. Афанасьева, Г.А. Возможности и перспективы иммунотерапии меланомы с использованием дендритных клеток / Г.А. Афанасьева, А.Ю. Каретникова, Е.В. Щетинин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – № 1. – С. 109-113.
6. Возможности реабилитации пациенток со злокачественными опухолями женских половых органов / А.А. Петрожицкая, Р.К. Танделов, Д.А. Быстрицкая, К.Ю. Морхов // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 3. – С. 35-42.
7. Грушина, Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия / Т.И. Грушина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
8. Гусева, Е.Н. Теория вероятностей и математическая статистика : учебное пособие / Е.Н. Гусева. – 6-е изд. – Москва: Флинта, 2016. – URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785976511927.html>.
9. Достижения в области когнитивной теории и терапии: генеративная когнитивная модель / Ассоциация когнитивно-поведенческой психотерапии. – URL: <https://associationcbt.ru/article/dostizheniya-v-oblasti-kognitivnoy-teo/>.

10. Еремина, Е.Н. Морфологические и молекулярногенетические факторы риска в прогнозе течения метастатической меланомы кожи / Е.Н. Еремина // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 3S1. – С. 223.
11. Заливин, А.А. Психолого-психотерапевтические аспекты реабилитации онкологических пациентов / А.А. Заливин, М.В. Набока, Е.С. Волосникова // Омский психиатрический журнал. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 36-40.
12. Запольская, Е.Б. Иммуноterapia в онкологии / Е.Б. Запольская // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – Т. 54, № 6. – 161 с.
13. Зарецкий, А.Р. Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения наших пациентов? / А.Р. Зарецкий, Л.В. Демидов, И.В. Самойленко // Медицинский совет. – 2021. – № 9. – С. 48-63.
14. Здоровое питание : национальный проект : сайт. – URL: <https://xn----8sbehgcimb3cfabqj3b.xn--p1ai/services/calculators/rasschitayte-kaloriynost-blyuda/>.
15. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.
16. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 239 с.
17. Комбинация энкорафениба и биниметиниба в лечении пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF / К.В. Орлова, Н.Н. Петенко, Н.В. Гаранина, Л.В. Демидов // Современная онкология. – 2023. – № 1. – С. 21-27.
18. Комплексная реабилитация иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов со злокачественными опухолями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек / А.С. Мочалова, Е.С. Конева,

- А.В. Цветкова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99, № 4-2. – С. 30-36.
19. Конева, Е.С. Оценка питательного статуса и эффективность нутритивной поддержки у пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций / Е.С. Конева, А.С. Мочалова, Е.В. Черепова // Курортная медицина. – 2022. – № 2. – С. 64-69.
  20. Куликов, А.Г. Клиническое применение общей магнитотерапии / А.Г. Куликов, Г.М. Сергеева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2008. – № 3. – С. 40-44.
  21. Куржупов, М.И. Стратегия комбинированного лечения метастатической меланомы с интра- и экстракраниальным распространением на основании клинического наблюдения / М.И. Куржупов // Злокачественные опухоли. – 2021. – № 36. – С. 63.
  22. Леонов, А.А. Опыт лечения пациентов с метастатической меланомой препаратом пролголимаб (фортека) / А.А. Леонов // Злокачественные опухоли. – 2021. – № 3S1. – С. 20.
  23. Леонов, А.А. Опыт лечения пациентов с метастатической меланомой препаратом фортека (пролголимаб) в реальной клинической практике / А.А. Леонов, Д.В. Андреев, А.В. Горьковой // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 31. – С. 94-95.
  24. Лобанова, А.В. Из опыта реабилитационной работы медицинского психолога с онкогинекологическими пациентками / А.В. Лобанова // Злокачественные опухоли. – 2021. – № 3S1. – С. 3-5.
  25. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине : в 2 т. Том 1 : учебное пособие для вузов / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2024. – 471 с. – ISBN 978-5-534-07583-0.
  26. Медицинская реабилитация. Книга 1 / под ред. академика РАМН В.М. Боголюбова. – Москва: БИНОМ, 2010. – 416 с.
  27. Медицинская статистика. – URL: <https://medstatistic.ru/methods/methods4.html>.

28. Мирюсупова, Г.Ф. Когнитивная реабилитация онкологических больных / Г.Ф. Мирюсупова // Взгляд клинициста, Rosoncoweb. – 16.01.2023. – <https://www.rosoncoweb.ru/news/oncology/2023/01/16/>.
29. Моисеенко, В.М. История иммунотерапии рака / В.М. Моисеенко, Н.М. Волков // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 53-61.
30. Мочалова, А.С. Оптимизация программ комплексной реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и оценка предикторов ее эффективности : дис. д-ра мед. наук: 3.1.6 / Мочалова А.С. – Москва, 2024. – 356 с.
31. Мультидисциплинарный подход в современном лечении метастатической меланомы: клинический случай / М.Н. Нечаева, С.М. Молнар, Н.А. Рудзей [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 31. – С. 92.
32. Мяснянкин, М.Ю. Новые возможности неинвазивного метода биоимпедансной диагностики меланомы кожи / М.Ю. Мяснянкин // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 38. – С. 21-22.
33. Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения) / Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 9. – С. 64-74.
34. 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. – [https://doi.org/10.51871/2304-0343\\_2022\\_2\\_121](https://doi.org/10.51871/2304-0343_2022_2_121).
35. Поляков, В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению меланомы у детей и подростков / В.Г. Поляков, Р.В. Шишков. – Москва, 2014. – 24 с.
36. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 / А.В. Сытов, С.А. Зузов, М.Ю. Кукош [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № #3s2. – С. 131-141.

37. Проценко, С.А. ASCO 2023: новые данные по лечению меланомы / С.А. Проценко. – URL: <https://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2023/08/01/>.
38. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии / Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, К.А. Саранцева [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 10-14.
39. Реабилитация в онкологии / Т.А. Камилова, А.С. Голота, Д.А. Вологжанин [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – № 2. – С. 27-34.
40. Роль новой изоформы ALK в диагностике и таргетной терапии меланомы кожи / К.С. Титов, А.А. Маркин, А.М. Казаков, С.В. Чулкова // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – № 4. – С. 33-41.
41. Румянцев, А.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей / А.А. Румянцев, С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 74-89.
42. Рэйндольдс, Ш. Андрогенный рецептор может объяснить половые различия в реакции на лечение меланомы / Ш. Рэйндольдс. – URL: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/melanoma-treatment-androgen-receptor>.
43. Самойленко, И.В. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед / И.В. Самойленко, Л.В. Демидов // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 76-89.
44. Семиглазова, Т.Ю. Психологические аспекты лечения онкологических больных / Т.Ю. Семиглазова, Г.А. Ткаченко, В.А. Чулкова // Злокачественные опухоли. – 2016. – Спецвыпуск 1. – С. 54-58.
45. Сидоренко, Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е.В. Сидоренко. – Санкт-Петербург: ООО «Речь», 2000. – 350 с. – ISBN 5-9268-0010-2.
46. Системная терапия метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF / Ю.С. Шах-Пароньянц, С.В. Чепоров, Н.П. Ширяев [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2023. – № 1. – С. 27-35.

47. Ткаченко, Г.А. Психологическая реабилитация онкологических больных: от истоков к современности / Г.А. Ткаченко, А.М. Степанова // Злокачественные опухоли. – 2022. – № 4. – С. 36-40.
48. Улащик, В.С. Некоторые итоги исследования противоопухолевого действия магнитных полей в эксперименте / В.С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92, № 4. – С. 48-53. – <https://doi.org/10.17116/kurort2015448-53>.
49. Фенотипическая пластичность метастатической меланомы / И.Н. Михайлова, О.А. Анурова, А.А. Лушникова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, вып. 1. – С. 86-94.
50. Франциянц, Е.М. Противоопухолевое действие электромагнитных полей и их влияние на боль в экспериментальной и клинической онкологии / Е.М. Франциянц, Е.А. Шейко // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 86-99.
51. Царев, И.Л. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии / И.Л. Царев, А.В. Мелерзанов // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – № 3. – С. 51-65.
52. Шарафутдинова, Н.Х. Методы обработки и анализа статистических материалов в практической и научной деятельности медицинских работников : дополнительная профессиональная программа повышения квалификации / Н.Х. Шарафутдинова, Н.Г. Кульмухаметова. – Уфа, 2023. – 42 с.
53. Шах-Пароньянц, Ю.С. Оценка эффективности таргетной терапии у пациентов с метастатической меланомой в первой линии лечения / Ю.С. Шах-Пароньянц, С.В. Чепоров // Злокачественные опухоли. – 2021. – № 3S1. – С. 22.
54. Эффективность иммунотерапии при разных злокачественных образованиях: обзор литературы / К.А. Гаптулбарова, М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – № 4. – С. 8-20.
55. Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи:

- скорректированное не прямое сравнение / К.В. Сапожников, В.Д. Соколова, Н.А. Саблева, Д.Г. Толкачева // Современная онкология. – 2022. – № 4. – С. 426-439.
56. A Precision Medicine Approach to Improve Cancer Rehabilitation's Impact and Integration with Cancer Care and Optimize Patient Wellness / C.M. Alfano, D.S. Zucker, M. Pergolotti [et al.] // *Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep.* – 2017. – Vol. 5. – P. 64-73.
57. A review on the advances and challenges of immunotherapy for head and neck cancer / G. Cheng, H. Dong, C. Yang [et al.] // *Cancer Cell Int.* – 2021. – Vol. 21. – P. 406.
58. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application / T. Okazaki, S. Chikuma, Y. Iwai [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2013. – Vol. 14, № 12. – P. 1212-1218.
59. Abstract PR017: Differences in the metabolism of melanoma lipids in different places of metastases / T.P. Matthews, S. Murin, B. Aurora, S.J. Morrison // *Cancer Research.* – 2023. – Vol. 83, № 2, suppl. 2. – P. PR017.
60. Acute aerobic exercise effects on cognitive function in breast cancer survivors: a randomized crossover trial / E.A. Salerno, K. Rowland, A.F. Kramer [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19. – P. 371.
61. Addressing Cancer-Related Cognitive Impairment in Cancer Survivorship / L.S. Padgett, K. Van Dyk, N.C. Kelly [et al.] // *Oncol. Issues.* – 2020. – Vol. 35. – P. 52-57.
62. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma / J.S. Weber, M. Mandala, M. Del Vecchio [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 377, № 19. – P. 1824-1835. – doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
63. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis / R.M. Speck, K.S. Courneya, L.C. Mâsse [et al.] // *J. Cancer Surviv.* – 2010. – Vol. 4. – P. 87-100.
64. Associations between nutritional status, weight loss, radiotherapy treatment toxicity and treatment outcomes in gastrointestinal cancer patients / A. Hill, N. Kiss, B.

- Hodgson [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2011. – Vol. 30, № 1. – P. 92-98. – doi: 10.1016/j.clnu.2010.07.015.
65. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma / R.J. Motzer, K. Penkov, J. Haanen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 12. – P. 1103-1115. – doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
66. Baracos, V.E. Advances in the understanding of cancer-associated malnutrition / V.E. Baracos // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 73, № 5. – P. 747-754.
67. Baumann, S. Lack of effects from 2000-Hz magnetic fields on mammary adenocarcinoma and reproductive hormones in rats / S. Baumann // *Bioelectromagnetics*. – 1989. – Vol. 10, № 3. – P. 329-333.
68. Berberich, G. Psycho-oncology / G. Berberich, R. Ilangrollin // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 13-22. – doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/ilangrollin.
69. Blank, C. When two experts meet Chicago 2022 / C. Blank, K. Suijkerbuijk // *Melanoom*. – 2022. – <https://www.medtalks.nl/asco2022-melanoom> (15 August 2022).
70. Brahmer, J.R. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / J.R. Brahmer, C. Lacchetti, J.A. Thompson // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 17. – P. 1714-1768. – doi: 10.1200/JOP.18.00005.
71. Cancer-associated cachexia / V.E. Baracos, L. Martin, M. Korc [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2018. – Vol. 4. – P. 17105. – doi: 10.1038/nrdp.2017.105.
72. Cancer-associated malnutrition, cachexia, and sarcopenia: skeletons in the hospital closet 40 years later / A.M. Ryan, D.G. Power, L. Daly [et al.] // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2016. – Vol. 75, № 2. – P. 199-211. – doi: 10.1017/S002966511500419X.

73. Cancer cachexia: understanding the molecular basis / J.M. Argilés, S. Busquets, B. Stemmler, F.J. López-Soriano // *Nature Reviews Cancer*. – 2014. – Vol. 14, № 11. – P. 754-762. – doi: 10.1038/nrc3829.
74. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape / L.A. Emens, P.A. Ascierto, P.K. Darcy [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2017. – Vol. 81. – P. 116-129.
75. Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective / S.R. Smith, J.Y. Zheng, J. Silver [et al.] // *Disabil Rehabil*. – 2020. – Vol. 42. – P. 8-13.
76. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 / K.D. Miller, R.L. Siegel, C.C. Lin [et al.] // *CA Cancer J. Clin*. – 2016. – Vol. 66. – P. 271-289.
77. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure / S. Premi, S. Wallisch, C.M. Mano [et al.] // *Science*. – 2015. – Vol. 347, № 6224. – P. 842-847.
78. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology / D.S. Dizon, L. Krilov, E. Cohen [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2016 – Vol. 34, № 9. – P. 987-1011.
79. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134 / M.B. Atkins, S.J. Lee, B. Chmielowski [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 186-197. – doi: 10.1200/JCO.22.01763.
80. Consensus definition of sarcopenia, cachexia, and pre-cachexia: joint document developed by Special Interest Groups (SIG) ‘Cachexia-Anorexia in Chronic Wasting Diseases’ and ‘Nutrition in Geriatrics’ / M. Muscaritoli, S.D. Anker, J. Argiles [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 154-159. – doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004.
81. Current challenges in cancer treatment / J. Zugazagoitia, C. Guedes, S. Ponce [et al.] // *Clin. Ther*. – 2016. – Vol. 38. – P. 1551-1566.

82. Current perspectives and emerging issues on cancer rehabilitation / M.D. Stubblefield, G. Hubbard, A. Cheville [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119. – P. 2170-2178.
83. Cutaneous Melanoma / T.M. Lotze, R.M. Dallal, J.M. Kirkwood, J.C. Flickinger // *Cancer: Principles and Practice of Oncology* / V.T. Devita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. – 6th edition. – Lippincott Williams & Wilkins. – 2374 p.
84. Davis, L.E. Tackett Current state of melanoma diagnosis and treatment / L.E. Davis, S.C. Shalin, A.J. Tackett // *Cancer Biol. Ther.* – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1366-1379.
85. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus / K. Fearon, F. Strasser, S.D. Anker [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 489-495. – doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
86. Delivering high-quality cancer care: charting a new course for a system in crisis / Committee on Improving the Quality of Cancer Care: Addressing the Challenges of an Aging Population; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; L. Levit, E. Balogh, S. Nass, P.A. Ganz, eds. – Washington, DC: The National Academies Press, 2013. – 412 p.
87. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement / T. Cederholm, I. Bosaeus, R. Barazzoni [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 335-340. – doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
88. Distant metastasis-free survival with pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: The phase 3 KEYNOTE-716 study / G.V. Long, J.J. Luke, M. Khattak [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 17, suppl. – P. LBA9500-LBA9500.
89. Eddy, K. Decoding Melanoma Development and Progression: Identification of Therapeutic Vulnerabilities / K. Eddy, R. Shah, S. Chen // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – № 1. – P. 231-239.
90. Effect of immunotherapy-related adverse events on survival in patients with advanced melanoma / C.-Y. Chang, H. Park, D.C. Malone [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123, № 4. – P. 744-751.

91. Effect of postsurgical rehabilitation programmes in patients operated for lung cancer: A systematic review and meta-analysis / M.S. Sommer, M.E.B. Staerkind, J. Christensen [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2018. – Vol. 50. – P. 236-245.
92. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer / D. Spiegel, J.R. Bloom, H.C. Kraemer, E. Gottheil // *Lancet.* – 1989. – Vol. 2, № 8668. – P. 888-891.
93. Effect of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial / D. Spiegel, L.D. Butler, J. Giese-Davis [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110, № 5. – P. 1130-1138.
94. Efficacy of meaning-centered group psychotherapy for cancer survivors: a randomized controlled trial / N. van der Spek, J. Vos, C.F. van Uden-Kraan [et al.] // *Psychol. Med.* – 2017. – Vol. 47, № 11. – P. 1990-2001.
95. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma / S. Kreft, A. Gesierich, T. Eigentler [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 116. – P. 207-215.
96. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition / J. Arends, V. Baracos, H. Bertz [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2017. – Vol. 36, № 5. – P. 1187-1196. – doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.
97. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 / J. Kondrup, S.P. Allison, M. Elia [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 415-421. – doi: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0.
98. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 11-48. – doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
99. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer / A. Simonaggio, J.M. Michot, A.L. Voisin [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2019. – Vol. 5, № 9. – P. 1310-1317. – doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.

100. Evaluations of psychosocial cancer support services: A scoping review / S.P. Lingens, H. Schulz, C. Bleich // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. e0251126. – doi: 10.1371/journal.pone.0251126.
101. Exercise is medicine in oncology: engaging clinicians to help patients move through cancer / K.H. Schmitz, A.M. Campbell, M.M. Stuver [et al.] // *CA: Cancer J. Clin.* – 2019. – Vol. 69. – P. 468-484.
102. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001 / O. Hamid, C. Robert, A. Daud [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 582-588. – doi: 10.1093/annonc/mdz011.
103. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma / J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381, № 16. – P. 1535-1546. – doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
104. From melanocytes to metastatic malignant melanoma / B. Bijan, L. Ma, R. Nawab [et al.] // *Dermatological Research and Practice*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1-8.
105. Garg, R. Information needs about cancer treatment, fertility, and pregnancy: A qualitative descriptive study of Reddit threads (Preprint) / R. Garg, R. Nevena, V. Mary // *JMIR Cancer*. – 2020. – Vol. 6. – P. 10.2196/17771.
106. Gimigliano, F. The World Health Organization “Rehabilitation 2030 – a call for action” / F. Gimigliano, S. Negrini // *Eur. J. Phys Rehabil. Med.* – 2017. – Vol. 53. – P. 155-168.
107. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community / T. Cederholm, G.L. Jensen, M.I.T.D. Correia [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 1-9. – doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
108. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study / C. Fitzmaurice, C. Allen, R.M. Barber [et al.] // *JAMA oncology*. – 2017. – Vol. 3. – P. 524-548.

109. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] / J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik [et al.]. – URL: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-AndPrevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.
110. Graus, F. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors / F. Graus, J. Dalmau // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 16, № 9. – P. 535-548.
111. Green, A.A. Theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia / A.A. Green // *Cancer Causes Control.* – 1992. – Vol. 3, № 6. – P. 513-516. – doi: 10.1007/BF00052747.
112. Hebuterne, X. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer / X. Hebuterne, E. Lemarie, M. Michallet // *J. Parenter Enteral. Nutr.* – 2014. – Vol. 38. – P. 196-204.
113. How to put cardio-oncology rehabilitation (core) in daily clinical practice. benefits, indications, barriers and possible solutions / C. Lestuzzi, G. Gallucci, A. Camerini [et al.] // *J. Cancer Rehabil.* – 2023. – Vol. 6, № 2. – P. 86-96.
114. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review / J.M. Michot, C. Bigenwald, S. Champiat [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2016. – Vol. 54. – P. 139-148. – doi: 10.1016/j.ejca. 2015.11.016.
115. Immunomodulatory potential of magnetically assisted cell sheet under hypoxic environments upon magnetic stimulation / A. Vinhas, M. Rodrigues, A. Gonçalves, M. Gomes // *Orthop. Procs.* – 2024. – Vol. 106-B, supp. 1. – P. 73. – doi:10.1302/1358-992X.2024.1.073.
116. Immunotherapy of colorectal cancer: challenges for therapeutic efficacy / D. Ciardiello, P.P. Vitiello, C. Cardone [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2019. – Vol. 76. – P. 22-32.
117. Increased tumor glycolysis characterizes immune resistance to adoptive T cell therapy / T. Cascone, J.A. McKenzie, R.M. Mbofung [et al.] // *Cell. Metab.* – 2018. – Vol. 27. – P. 977-987.e974.

118. Integrated proteogenomic characterization of HBV-related hepatocellular carcinoma / Q. Gao, H. Zhu, L. Dong [et al.] // *Cell*. – 2019. – Vol. 179. – P. 1240.
119. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients / A.G. de Boer, T.K. Taskila, S.J. Tamminga [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews* / A.G. de Boer (ed). – John Wiley & Sons, Ltd, 2011. – P. CD007569.
120. KEYTRUDA® (pembrolizumab): PD-1 Receptor Blockade. – URL: <https://www.keytrudahcp.com/resources/mechanism-of-action/>.
121. Killing the "BAD": challenges for immunotherapy in pancreatic cancer / T.J. Li, W.Q. Wang, X.J. Yu, L. Liu // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. – 2020. – Vol. 1874. – P. 188384.
122. Krug, E. Strengthening health systems to provide rehabilitation services / E. Krug, A. Cieza // *Neuropsychol Rehabil*. – 2019. – Vol. 29. – P. 672-674.
123. Lang-Rollin, I. Psycho-oncology / I. Lang-Rollin, G. Berberich // *Dialogues Clin. Neurosci*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 13-22. – doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/ilangrollin.
124. Long, G.V. Neoadjuvant checkpoint immunotherapy and melanoma: the time is now / G.V. Long, A.M. Menzies, R.A. Scolyer // *J. Clin. Oncol*. – 2023. – Vol. 41, № 17. – P. 3236-3248. – doi:10.1200/JCO.22.02575.
125. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma / J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2022. – Vol. 40, № 2. – P. 127-137. – doi: 10.1200/JCO.21.02229.
126. Long-term survival and response outcomes in patients with advanced melanoma treated with nivolumab in CheckMate 066: a randomized, double-blind, phase 3 trial / D.F. McDermott, J.A. Sosman, R. Gonzalez [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 119-127.
127. Long-Term Survivorship Care After Cancer Treatment – Summary of a 2017 National Cancer Policy Forum Workshop / R.M. Kline, N.K. Arora, C.J. Bradley [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst*. – 2018. – Vol. 110. – P. 1300-1310.

128. Loss of memory B cells expressing lymphotoxin-alpha correlates with metastases of primary human melanoma / F. Werner, C. Wagner, M. Simon [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 1238.
129. Magnetic therapy for the management of pain and spasticity in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Jin, H. Ye, Z. Sun [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2020. – Vol. 28, № 11. – P. 5297-5308. – doi: 10.1007/s00520-020-05350-z.
130. Malnutrition in patients with cancer / E. Gyan, B. Raynard, J.P. Durand [et al.] // *J. Parenter Enteral. Nutr.* – 2017. – Vol. 42, № 1. – P. 255-260. – doi: 10.1177/0148607116688881.
131. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / J.R. Brahmer, C. Lacchetti, B.J. Schneider [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 17. – P. 1714-1768. – doi:10.1200/JCO.2017.77.6385.
132. McKean, M.A. Multidisciplinary treatment strategies in high-risk resectable melanoma: Role of adjuvant and neoadjuvant therapy / M.A. McKean, R.N. Amaria // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – Vol. 70. – P. 144-153.
133. Meaning making and psychological adjustment following cancer: the mediating roles of growth, life meaning, and restored just-world beliefs / C.L. Park, D. Edmondson, J.R. Fenster, T.O. Blank // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2008. – Vol. 76, № 5. – P. 863-875.
134. Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma / B. Anna, Z. Blazej, G. Jacqueline [et al.] // *Expert Rev. Dermatol.* – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 451-469.
135. Mechanisms of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade: using germline genetics to develop a personalized approach / Z. Khan, C. Hammer, E. Guardino [et al.] // *Genome Med.* – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 39.
136. Miller, T. The effect of c-Kit and NRAS mutations on the survival of patients with metastatic melanoma receiving immune checkpoint inhibitors and chemotherapy / T. Miller, H.-J. Schulze // *Dermato.* – 2022. – Vol. 2, № 2. – P. 53-58.

137. Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer / E. Kenne Sarenmalm, L.B. Mårtensson, B.A. Andersson [et al.] // *Cancer Med.* – 2017. – Vol. 6, № 5. – P. 1108-1122.
138. Mindfulness-based interventions for women with breast cancer: updated systematic review and meta-analysis / H. Haller, M.M. Winkler, P. Klose [et al.] // *Acta Oncol.* – 2017. – Vol. 56, № 12. – P. 1665-1676.
139. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells / P.F. Robbins, Y.-C. Lu, M. El-Gamil [et al.] // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19. – P. 747-752.
140. Mutz-Rabl, C.G. Immunotherapy for metastatic melanoma – from little benefit to first-line treatment / C.G. Mutz-Rabl, P. Koelblinger, L. Koch // *Magazine of European Medical Oncology.* – 2023 – Vol. 16. – P. 108-112. – doi: 10.1007/s12254-023-00881-6.
141. NADINA study: a multicenter randomized phase 3 trial comparing the efficacy of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab to standard adjuvant nivolumab in macroscopic stage III resectable melanoma / M.W. Lucas, J. Lijnsvelt, S. Pulleman, R.A. Scolyer // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, suppl. 16. – P. TPS9605. – doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.TPS9605.
142. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab for resected stage III melanoma / S.P. Patel, M. Otus, Y. Chen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 388. – P. 813-823.
143. Neoadjuvant – Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma / S.P. Patel, M. Othus, Y. Chen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 388. – P. 813-823. – doi: 10.1056/NEJMoa2211437.
144. Neoadjuvant checkpoint inhibitor immunotherapy for resectable mucosal melanoma / J. Ho, J. Mattei, M. Tetzlaff [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1001150.
145. Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma (Neo Trio). – 2022. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858921> (14 September 2022).

146. Neoadjuvant immunotherapy for melanoma is now ready for clinical practice / C. Garbe, R. Dummer, T. Amaral [et al.] // *Nat. Med.* – 2023. – Vol. 29. – P. 1310-1312. – doi: 10.1038/s41591-023-02336-1.
147. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial / R.N. Amaria, P.A. Prieto, M.T. Tetzlaff [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 181-193. – doi: 10.1016/S1470-2045(18)30015-9.
148. Neoadjuvant vaccination provides superior protection against tumor relapse following surgery compared with adjuvant vaccination / N. Grinshtein, B. Bridle, Y. Wan, J.L. Bramson // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 3979-3985. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3385.
149. Neoantigen identification strategies enable personalized immunotherapy in refractory solid tumors / F. Chen, Z. Zou, J. Du [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129. – P. 2056-2070.
150. Neurological complications of cancer immunotherapy / P. Roth, S. Winklhofer, A. Müller [et al.] // *Cancer Treatment Reviews.* – 2021. – Vol. 97. – P. 102189.
151. New Malignant Melanoma Treatments Show Promise for Other Cancers. Los Angeles, Aug 18. – 2023. – URL: <https://www.cedars-sinai.org/newsroom/new-malignant-melanoma-treatments-show-promise-for-other-cancers/>.
152. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – P. 228-247.
153. Nivolumab experience in the treatment of pre-treated patients with metastatic skin melanoma / I.V. Samoylenko, Ya.I. Zhulikov, G.Yu. Kharkevich [et al.] // *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 78-85. (In Russ.).
154. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials / J. Kondrup, H. Højgaard Rasmussen, O. Hamberg,

- Z. Stanga // *Clinical Nutrition*. – 2003. – Vol. 22, № 3. – P. 321-336. – doi: 10.1016/S0261-5614(02)00214-5.
155. Nutritional support in cancer: A position paper from the ESPEN Oncology Special Interest Group / R. Caccialanza, P. Pedrazzoli, E. Cereda [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 368-374. – doi: 10.7150/jca.13818.
156. Oncogenic lncRNA downregulates cancer cell antigen presentation and intrinsic tumor suppression / Q. Hu, Y. Ye, L.C. Chan [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 835-851.
157. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). – 2022. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02977052> (14 September 2022).
158. Ottery, F.D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology / F.D. Ottery // *Nutrition*. – 1996. – Vol. 12, № 1, suppl. – P. S15-S19. – doi: 10.1016/0899-9007(95)00067-4.
159. Outpatient multidisciplinary oncological rehabilitation in Switzerland: assessment of the condition / A. Deler, S. Kabaset, M. Schmidt [et al.] // *Journal of Public Health (Berl.)*. – 2023. – Vol. 31. – P. 807-815.
160. Overview of outpatient cancer rehabilitation provided by designated cancer hospitals in Japan: a survey research (Article) / T. Fukushima, T. Tsuji, J. Nakano [et al.] // *Journal of Cancer Rehabilitation*. – 2023. – Vol. 9. – P. 106-114.
161. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D.M. Pardoll // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012 – Vol. 12, № 4. – P. 252-264.
162. Patel, S.P. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy / S.P. Patel, R. Kurzrock // *Mol. Cancer Ther.* – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 847-856.
163. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC) / A.M. Menzies, R.N. Amaria, E.A. Rozeman [et al.] // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 301-309. – doi:10.1038/s41591-020-01188-3.
164. Patients' quality of life during active cancer treatment: a qualitative study / J. Sibeoni, C. Picard, M. Orri [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18. – P. 951.

165. Positive and Negative Effects of Administering a Magnetic Field to Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) / J. Zwolińska, M. Kasprzak, A. Kielar, M. Prokop // *J. Clin Med.* – 2024. – Vol. 13, № 6. – P. 1619. – doi: 10.3390/jcm13061619.
166. Postow, M. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy / M. Postow, M.K. Callahan, J.D. Wolchok // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 17. – P. 1974-1982. – doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
167. Psychological problems of patients with cancer / R. Gregurek, B. Marijana, D. Veljko [et al.] // *Psychiatria Danubina.* – 2010. – Vol. 22. – P. 227-230.
168. Rebecca, V.W. A brief history of melanoma : from mummies to mutations / V.W. Rebecca, V.K. Sondak, K.S. Smalley // *Melanoma Res.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 1140-122. – doi: 10.1097/CMR.0b013e328351fa4d.
169. Regulation of food intake after surgery and the gut-brain axis / N. Tewari, S. Awad, D.N. Lobo [et al.] // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* – 2013. – Vol. 16, № 5. – P. 569-575. – doi: 10.1097/MCO. 0b013e328363bf1c.
170. Rehabilitation 2030-A Call for Action Meeting Report / World Health Organization (WHO). – 2017. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/rehabilitation-2030-a-call-for-action>.
171. Sanmamed, M.F. A paradigm shift in cancer immunotherapy: From enhancement to normalization / M.F. Sanmamed, L. Chen // *Cell.* – 2018. – Vol. 175. – P. 313-326.
172. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and dietetic impact / C.M. Prado, S.J. Cushen, C.E. Orsso, A.M. Ryan // *Proceedings of the Nutrition Society.* – 2016. – Vol. 75, № 2. – P. 188-198. – doi: 10.1017/ S0029665115004279.
173. Satin, J.R. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis / J.R. Satin, W. Linden, M.J. Phillips // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115, № 22. – P. 5349-5361.
174. Schwartz, R. Psychosocial factors in cancerogenesis: the problem of the so-called "cancer-prone personality" [in German] / R. Schwartz // *Psychother Psychosom. Med. Psychol.* – 1993. – Vol. 43, № 1. – P. 1-9.

175. Shared Decision Making in Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review / S. Dalmia, F. Boele, K. Absolom [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 114, № 2. – P. 581-590. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.01.046.
176. Silver, J.A. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes / J.A. Silver, J. Baima // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 92. – P. 715-727.
177. Silver, J.K. Cancer rehabilitation with a focus on evidence-based outpatient physical and occupational therapy interventions / J.K. Silver, L.S. Gilchrist // *Am. J. Physio Med. Rehabil.* – 2011. – Vol. 90, № 5, suppl. 1. – P. S5-15. – doi: 10.1097/PHM.0b013e31820be4ae.
178. Silver, J.K. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship / J.K. Silver, J. Baima, R.S. Mayer // *Cancer J.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 351-357. – doi:10.1097/PPO.0b013e3182a63db4.
179. Sitlinger, A. Health-related quality of life: the impact on morbidity and mortality / A. Sitlinger, S.Y. Zafar // *Surgical Oncology Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 675-684. – doi: 10.1016/j.soc.2018.05.008.
180. Sood, S. Current Advancements and Novel Strategies in the Treatment of Metastatic Melanoma / S. Sood, R. Jayachandiran, S. Pandey // *Integrative Cancer Therapies*. – 2021. – Vol. 20. – P. 1534735421990078. – doi: 10.1177/1534735421990078.
181. Social inequality and mortality in Europe – results from a large multi-national cohort / V. Gallo, J.P. Mackenbach, M. Ezzati [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e39013. – doi: 10.1371/journal.pone.0039013.
182. Song, K. Rehabilitation intervention in adults with leukemia: a review of systematic reviews / K. Song, B. Amatya, F. Khan // *Rehabilitation in Oncology*. – 2023. – Vol. 6, № 1. – P. 38-60.
183. Still, R. Melanoma in pregnancy / R. Still, S. Brennecke // *Obstet. Med.* – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 107-112. – doi: 10.1177/1753495X17695001.
184. Survival data of PRADO: A phase 2 study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in

- resectable stage III melanoma / C.U. Blank, I.L.M. Reijers, R.P.M. Saw [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 16, suppl. – P. 9501.
185. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab / S.L. Topalian, M. Sznol, D.F. McDermott [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 8. – P. 156-163. – doi: 10.1200/JCO.22.02272.
186. Synergistic and low adverse effect cancer immunotherapy by immunogenic chemotherapy and locally expressed PD-L1 trap / W. Song, L. Shen, Y. Wang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2237.
187. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue / P.B. Jacobsen, K.A. Donovan, S.T. Vadaparampil, B.J. Small // *Health Psychol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 660-667.
188. Systematic review of combinations of targeted or immunotherapy in advanced solid tumors / A.C. Tan, S.J. Bagley, P.Y. Wen [et al.] // *J. Immunother Cancer.* – 2021. – Vol. 9. – P. e002459.
189. Telerehabilitation and traditional care after complete hip replacement: protocol of a randomized controlled trial / M. Nelson, M. Burke, K. Crossley, T. Russell // *JMIR Protocol Res.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. e34.
190. Telerehabilitation in comparison with traditional pulmonary rehabilitation at the center for people with chronic respiratory diseases: protocol of a randomized controlled trial / N.S. Cox, K.F. McDonald, J.A. Alison [et al.] // *BMK Pulse Med.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 71. – doi: 10.1186/s12890-018-0646-0.
191. The changing relationship between health burden and work disability of Australian cancer survivors, 2003-2017: Evidence from a longitudinal survey / R.A. Mahmud, K. Alam, J. Dunn, J. Gow // *BMC Public Health.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 548. – <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08710-9>.
192. The Effect of Static Magnetic Fields of Different Strengths and Polarities on Cytokine Production by Human Lymphocytes In Vitro / V. Turuntaš, S. de Luka, J.L. Ristić-Djurovic [et al.] // *Bioengineering.* – 2024. – Vol. 11, № 8. – P. 749. – doi: 10.3390/bioengineering11080749.

193. The Global Cancer Observatory. All cancers, 2020. – URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.
194. The Global Cancer Observatory. Melanoma of skin, 2020. – URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>.
195. The need and prospects for rehabilitation in people who survived lung cancer for the first time / S. Carnio, F. Tabbò, M.V. Pacchiana Parravicini, L. Buffoni // *Rehabilitation in Oncology*. – 2023. – Vol. 6, № 4. – P. 121-134.
196. The new ESPEN diagnostic criteria for malnutrition predict overall survival in hospitalised patients / A.L.M.A. Rondel, J.A.E. Langius, M.A.E. de van der Schueren, H.M. Kruizenga // *Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 163-168. – doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.018.
197. The prevalence of malnutrition according to the new ESPEN definition in four diverse populations / A.G.M. Rojer, H.M. Kruizenga, M.C. Trappenburg [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 758-762. – doi: 10.1016/j.clnu.2015.06.005.
198. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer / E.K. Sloan, S.J. Priceman, B.F. Cox [et al.] // *Cancer Res*. – 2010. – Vol. 70, № 18. – P. 7042-7052.
199. The two most popular malnutrition screening tools in the light of the new ESPEN consensus definition of the diagnostic criteria for malnutrition / A.-P. Kalliopi, S. Klek, I. Doundoulakis [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 1130-1135. – doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.014.
200. Therapeutic cancer vaccines / M. Saxena, S.H. van der Burg, C.J.M. Melief, N. Bhardwaj // *Nat. Rev. Cancer*. – 2021. – Vol. 21. – P. 360-378.
201. TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis / K.V. Korneev, K.-S.N. Atrekhany, M.S. Drutskaya [et al.] // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 89, № 1. – P. 127-135.
202. Treatment burden experienced by patients with lung cancer / N. El-Turk, M.S.H. Chou, N.C.H. Ting [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0245492.

203. Treatment of Metastatic Melanoma at First Diagnosis: Review of the Literature / M.-A. Berciano-Guerrero, M. Guardamagna, E. Perez-Ruiz [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1302.
204. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up / J.H. van den Berg, B. Heemskerk, N. van Rooij [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2020. – Vol. 8. – P. e000848.
205. Urinary localization of mucosal melanoma is the first step in the clinic / B. Szabo, M. Joking, A. Horvath [et al.] // *Orvosi Khetilap*. – 2019. – Vol. 160, № 10. – P. 378-385.
206. Witt, R.G. Neoadjuvant therapy for melanoma: rationale and key clinical trials / R.G. Witt, D.J. Erstad, J.A. Wargo // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2022. – Vol. 14. – P. 17588359221083052. – doi: 10.1177/17588359221083052.
207. Yang, A. The effect of preoperative exercise on upper extremity recovery following breast cancer surgery / A. Yang, J. Sokolof, A. Gulati // *Int. J. Rehabil. Res.* – 2018. – Vol. 41. – P. 189-196.
208. Zhili, G. Non-Invasive Physical Stimulation to Modulate the Tumor Microenvironment: Unveiling a New Frontier in Cancer Therapy / G. Zhili, S. Er Phei, J. Sangyong // *BIOI*. – 2024. – Vol. 5, № 1. – doi: 10.15212/bioi-2024-0012.