

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОТЕРАПИЮ

COMPREHENSIVE REHABILITATION OF CANCER PATIENTS RECEIVING IMMUNOTHERAPY

A. Mochalova

Summary. Background. The introduction of immuno-oncological drugs into clinical practice has significantly improved the results of treatment of patients. At the moment, the selection of methods for correcting immune-mediated adverse events (iAEs) remains an urgent problem. Due to the large number of observed disorders, patients require specialized rehabilitation programs that can improve the quality of life of patients during and after treatment.

Materials and methods. A retrospective study was conducted on the basis of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Clinical Hospital No. 1 of MEDSI Group of Companies JSC, which evaluated the results of treatment of 236 patients with oncological diseases of various localization: 62 patients (mean age 64.56 ± 3.23 years), with histologically verified diagnosis of melanoma; 27 patients (mean age 56.70 ± 2.84 years) with histologically confirmed head and neck cancer; 32 patients (mean age 58.56 ± 2.93 years) with gastric cancer, 35 patients (mean age 60.77 ± 3.04 years) with renal cell carcinoma; 42 patients (mean age 62.09 ± 3.1) with lung cancer. A group of 38 people (mean age 58.37 ± 2.92 years) consisted of patients suffering from oncological diseases of other anatomical areas, which were registered in isolated cases (among them — the cervix, bladder, duodenal papilla of Vater, liver, colon intestine, esophagus, anal canal, palatine tonsil, parotid salivary gland, uterine body) who received in the period from 2019 to 2022. immunotherapy.

Results. Most often, rehabilitation measures were carried out in the group of patients with melanoma ($p < 0.05$), with lung cancer and kidney cancer. There was an improvement in the quality of life of patients of all groups ($p < 0.05$) after the implementation of rehabilitation measures (exercise therapy, nutritional support, magnetotherapy). Most of the patients of all study groups ($p < 0.05$) were alive at the end of the study: 88.71% of patients with melanoma; 70.37% with head and neck cancer; 71.88% with stomach cancer; 74.29% — with kidney cancer; 73.81% — with lung cancer and 89.47% — with malignant neoplasms of other localizations. In accordance with the data obtained, there was an improvement in the quality of life of patients of all groups after the implementation of rehabilitation measures (exercise therapy, nutritional support, magnetotherapy, psychological support).

Conclusion. The results of the use of immunotherapy in combination with a comprehensive rehabilitation program confirms the high

Мочалова Анастасия Сергеевна

Кандидат медицинских наук
Акционерное общество «Группа Компаний «МЕДСИ»
Клиническая Больница № 1;
Приднестровский государственный университет
имени Т.Г. Шевченко
denisovaas@mail.ru

Аннотация. Введение. Внедрение иммуноонкологических лекарственных препаратов в клиническую практику значительно улучшило результаты лечения больных. На данный момент актуальной проблемой остается подбор методов коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ). В связи с большим количеством наблюдаемых нарушений, пациентам необходимы специализированные реабилитационные программы, способные улучшить качество жизни пациентов во время лечения и по его завершении.

Цель работы — анализ результатов комплексной реабилитации онкологических пациентов (нутритивная поддержка, ЛФК, магнитотерапия, психологическая поддержка), получающих иммунотерапию.

Материалы и методы. На базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии Клинической больницы № 1 АО «Группа компаний «МЕДСИ» проведено ретроспективное исследование, в котором оценивались результаты лечения 236 пациентов с онкологическими заболеваниями различной локализации: 62 пациента (средний возраст $64,56 \pm 3,23$ лет), с гистологически верифицированным диагнозом меланомы; 27 пациентов (средний возраст $56,70 \pm 2,84$ лет) с гистологически подтвержденным раком области головы и шеи; 32 пациента (средний возраст $58,56 \pm 2,93$ лет) с раком желудка, 35 пациентов (средний возраст $60,77 \pm 3,04$ лет) с почечно-клеточным раком; 42 пациента (средний возраст $62,09 \pm 3,1$) с раком легкого. Группу из 38 человек (средний возраст $58,37 \pm 2,92$ лет) составили больные, страдающие онкологическими заболеваниями других анатомических областей, которые были зарегистрированы в единичных случаях (среди них — шейка матки, мочевого пузыря, фатеров сосочек ДПК, печень, ободочная кишка, пищевод, анальный канал, небная миндалина, околоушная слюнная железа, тело матки), получавших в период с 2019 по 2022 гг. иммунотерапию.

Результаты. Наиболее часто реабилитационные мероприятия проводились в группе пациентов с меланомой ($p < 0,05$), с раком легкого и раком почки. Отмечено улучшение качества жизни пациентов всех групп ($p < 0,05$) после выполнения реабилитационных мероприятий (ЛФК, нутритивная поддержка, магнитотерапия). Большая часть пациентов всех исследуемых групп ($p < 0,05$) на момент окончания исследования были живы и имели ответ на лечение: 88,71% пациентов с меланомой; 70,37% с раком области головы и шеи; 71,88% с раком желудка; 74,29% с раком почки; 73,81% с раком легкого и 89,47% с злокачественными новообразованиями других локализаций. В соответствии с полученными дан-

efficiency of this group of drugs, combined with good tolerance of rehabilitation treatment procedures that do not worsen the course of the underlying disease. Cancer patients need not only an adequate treatment regimen, but also timely rehabilitation measures, which has a direct impact on the quality of life and overall survival of patients.

Keywords: rehabilitation, immunotherapy, melanoma, quality of life, survival.

Введение

Пациенты с онкологической патологией, как в процессе лечения, так и находящиеся в ремиссии, в разной степени испытывают расстройства психоземotionalного и физического генеза. Это — следствие непосредственной терапии и ее побочных эффектов. Проблемы такого характера негативно сказываются на всех коммуникационных связях: социальных, профессиональных, личных. Снижение качества жизни ухудшает прогноз в отношении течения злокачественного новообразования. Исследователи внимательно относятся к предлагаемой схеме ведения пациентов с учетом развития возможных побочных эффектов [1,2,3].

В настоящее время наблюдается значительный рост интереса к иммунотерапии, что связано с эффективностью, прежде всего, ингибиторов контрольных точек (антиCTLA4, анти-PD1/анти-PD-L1 препаратов). Результативность данной терапии продемонстрирована при лечении ряда онкологических патологий: меланомы, рака легкого, рака почки, гепатоцеллюлярного рака [4].

Побочные эффекты, связанные с иммунотерапией, обусловлены развитием воспалительной реакцией вследствие повышения активности Т-клеток в отношении антигенов. Среди органов, которые часто поражаются — кожа, печень, желудочно-кишечный тракт (преимущественно толстая кишка), различные эндокринные органы, такие как щитовидная железа и гипофиз, а также легкие, почки, суставы и мышцы. Основанием теории, что побочные реакции могут затрагивать практически все органы, в том числе и нервную систему с развитием в последующем полирадикулонейропатии [5,6,7], служат многочисленные исследования и статьи на эту тему.

ными отмечено улучшение качества жизни пациентов всех групп после выполнения реабилитационных мероприятий (ЛФК, нутритивная поддержка, магнитотерапия, психологическая поддержка).

Заключение. Результаты применения иммунотерапии в сочетании с программой комплексной реабилитации подтверждает высокую эффективность препаратов данной группы в сочетании с хорошей переносимостью процедур реабилитационного лечения, которые не вызывают ухудшения течения основного заболевания. Онкологические пациенты нуждаются не только в адекватной схеме лечения, но и своевременно выполненных реабилитационных мероприятиях, что оказывает непосредственное влияние на качество жизни и показатель общей выживаемости пациентов.

Ключевые слова: реабилитация, иммунотерапия, меланома, качество жизни, выживаемость.

В связи с этим важное внимание уделяется вопросу выполнения реабилитационных мероприятий в клинической практике.

Развитие онкологической реабилитации идет параллельно с формированием главных задач онкологии в целом. Реабилитация носит комплексный характер: (психологическая коррекция, нутритивная поддержка, лечебная физическая культура (ЛФК), магнитотерапия. Задачей врачей является всесторонняя поддержка больных: от коррекции соматических патологий до создания положительного настроения, который играет важное значение в процессе выздоровления.

Цель работы

Анализ результатов комплексной реабилитации онкологических пациентов (нутрицивная поддержка, ЛФК, магнитотерапия, психологическая поддержка), получающих иммунотерапию

Материалы и методы

На базе отделения противоопухолевой лекарственной терапии Клинической больницы № 1 АО «Группа компаний «МЕДСИ» проведено ретроспективное исследование, в котором оценивались результаты лечения 236 пациентов с онкологическими заболеваниями различной локализации: 62 пациента (средний возраст $64,56 \pm 3,23$ лет), с гистологически верифицированным диагнозом меланома; 27 пациентов (средний возраст $56,70 \pm 2,84$ лет) с гистологически подтвержденным раком области головы и шеи; 32 пациента (средний возраст $58,56 \pm 2,93$ лет) с раком желудка, 35 пациентов (средний возраст $60,77 \pm 3,04$ лет) с почечноклеточным раком; 42 пациента (средний возраст $62,09 \pm 3,1$) с раком легкого. Группу из 38 человек (средний возраст $58,37 \pm 2,92$ лет) составили больные, страдающие

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп (в абсолютных значениях).

Характеристика	Группа 1 Меланома (n=62)	Группа 2 ОГШ (n=27)	Группа 3 Желудок (n=32)	Группа 4 Почка (n=35)	Группа 5 Легкое (n=42)	Группа 6 Остальное (n=38)
Пол, n (%)						
Мужчины	29 (46,7)	19 (70,4)	16 (50)	25 (71,4)	33 (78,6)	21 (55,3)
Женщины	33 (53,3)	8 (29,6)	16 (50)	10 (28,6)	9 (21,4)	17 (44,7)
Медиана возраста, лет	64,56	56,70	58,56	60,77	62,09	58,37
Стадия заболевания на момент назначения пембролизумаба, n (%)						
I	15 (24,3)	1 (3,7)	2 (6,2)	4 (11,4)	1 (2,4)	5 (13,1)
II	27 (43,5)	5 (18,5)	2 (6,2)	5 (14,3)	2 (4,8)	8 (21)
III	14 (22,5)	5 (18,5)	7 (21,9)	3 (8,6)	14 (33,3)	13 (34,2)
IV	6 (9,7)	16 (59,3)	21 (65,7)	23 (65,7)	25 (59,5)	12 (31,7)
Статус ECOG, n (%)						
0	2 (3,2)	1 (3,7)	4 (12,5)	3 (8,6)	4 (9,5)	5 (13,1)
1	53 (85,5)	21 (77,8)	26 (81,3)	26 (74,3)	27 (64,3)	26 (68,5)
≥2	7 (11,3)	5 (18,5)	2 (6,2)	6 (17,1)	11 (26,2)	7 (18,4)
Экспрессия PD-L1 в опухоли, n (%)						
>1%	1 (1,6)	1 (3,7)	17 (53,1)	8 (22,8)	6 (14,3)	11 (28,9)
≤1%	45 (72,6)	20 (74,1)	12 (37,5)	20 (57,2)	24 (57,1)	7 (18,4)
Не определялась	16 (25,8)	6 (22,2)	3 (9,4)	7 (20)	12 (28,6)	20 (52,7)
Мутация в гене BRAF, n (%)						
Обнаружена	20 (32,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)
Не обнаружена	42 (67,8)	2 (7,4)	2 (6,2)	6 (17,1)	34 (80,9)	14 (36,8)
Не определялась	0 (0)	25 (92,6)	30 (93,8)	29 (82,9)	7 (16,7)	24 (63,2)

онкологическими заболеваниями других анатомических областей, которые были зарегистрированы в единичных случаях (среди них — шейка матки, мочевой пузырь, фатеров сосочек ДПК, печень, ободочная кишка, пищевод, анальный канал, небная миндалина, околоушная слюнная железа, тело матки), получавших в период с 2019 по 2022 гг. иммунотерапию препаратом пембролизумаб 400 мг 1 раз в 42 дня. Характеристика пациентов представлена в таблице № 1.

Пациенты были включены в данное исследование для проведения иммунотерапии препаратом пембролизумаб в дозировке 400 мг 1 раз в 6 недель совместно с реабилитационными мероприятиями: ЛФК, нутритивная поддержка, магнитотерапия, индивидуальная и групповая психологическая поддержка.

Оценка эффективности противоопухолевого лечения проводилась каждые 6 курсов лечения или при признаках клинического прогрессирования в соответствии с критериями iRECIST 1.1. Для оценки выполнялись скрининговые процедуры: КТ органов грудной

клетки, брюшной полости, органов малого таза или ПЭТ-КТ всего тела.

Оценка токсичности иммуноонкологических препаратов проводилась согласно критериям CTCAE (версия 5.0, 2017 г.).

Для изучения качества жизни (КЖ) была использована русская версия опросника EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30), разработанного группой оценки качества жизни (Study Group on quality of Life) при Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC– European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Опросник состоит из 30 вопросов, охватывающих 5 шкал оценки функционирования (физическую, ролевую, эмоциональную, когнитивную и социальную), 9 шкал симптомов (усталость, тошнота/рвота, боль, одышка, бессонница, потеря аппетита, запор, диарея и финансовые трудности) и общие шкалы оценки здоровья и качества жизни. Анализ результатов интер-

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты использования реабилитационных программ у исследуемой группы пациентов (в абсолютных значениях).

Характеристика	Группа 1 Меланома (n=62)	Группа 2 ОГШ (n=27)	Группа 3 Желудок (n=32)	Группа 4 Почка (n=35)	Группа 5 Легкое (n=42)	Группа 6 Остальное (n=38)
Получали магнитотерапию	14*	3	2	9	10	1
ЛФК	14*	3	2	9	10	1
Нутритивная поддержка	14*	3	2	9	10	1
Психологическая поддержка	14*	3	2	9	10	1

Примечание: * $p < 0,05$ - статистическая значимость различий между группами.

Таблица 3. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов исследуемых групп до и после проведения реабилитационных мероприятий ((EORTC QLQ-C3).

Характеристика (баллы)	Группа 1 Меланома (n=14)	Группа 2 ОГШ (n=3)	Группа 3 Желудок (n=2)	Группа 4 Почка (n=9)	Группа 5 Легкое (n=10)	Группа 6 Остальное (n=1)
Качество жизни до лечения	83,64	94,33	89,5	90,88	84,1	89
Качество жизни после лечения	88,64*	97,33*	92	95,0*	88,4	94

Примечание: * $p < 0,05$ - статистическая значимость различий между группами.

Таблица 4. Исходы пациентов всех групп после проведения иммунотерапии пембролизумабом (в абсолютных значениях).

Характеристика (%)	Группа 1 Меланома (n=62)	Группа 2 ОГШ (n=27)	Группа 3 Желудок (n=32)	Группа 4 Почка (n=35)	Группа 5 Легкое (n=42)	Группа 6 Остальное (n=38)
Полный ответ	5 (8)	1 (4,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,7)
Частичный ответ	5 (8)	3 (11,1)	2 (6,2)	4 (11,4)	11 (26,2)	5 (13,1)
Стабилизация	40 (64,5)	14 (51,8)	21 (65,6)	18 (51,4)	16 (38,1)	22 (57,9)
Прогрессирование	12 (19,5)	9 (33,3)	9 (28,2)	13 (37,2)	15 (35,7)	10 (26,3)

Таблица 5. Исходы пациентов изучаемых групп после проведения лечебных и реабилитационных мероприятий (в абсолютных значениях).

Характеристика (%)	Группа 1 Меланома (n=14)	Группа 2 ОГШ (n=3)	Группа 3 Желудок (n=2)	Группа 4 Почка (n=9)	Группа 5 Легкое (n=10)	Группа 6 Остальное (n=1)
Полный ответ	1 (7,1)	1 (33,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Частичный ответ	2 (14,3)	0 (0)	1 (50)	3 (33,4)	2 (20)	0 (0)
Стабилизация	11 (78,6)	2 (66,6)	1 (50)	6 (66,6)	7 (70)	1 (100)
Прогрессирование	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)

Примечание: * $p < 0,05$ - статистическая значимость различий между группами.

претировался на диапазоне от 0 до 100 баллов. Более высокое количество баллов на функциональных шкалах свидетельствует о более высоком уровне функционирования пациента, высокие показатели по симптоматическим шкалам указывают на более выраженное проявление симптомов. Сбор данных осуществлялся методом анкетирования на основе прямого опроса респондентов.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ «SPSS21.0». Для описания критериев с нормальным распределением данные представлены как медиана (\pm стандартное отклонение). Для проверки значимости различий применен критерий Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительный анализ частоты использования реабилитационных программ у исследуемой группы пациентов.

Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто реабилитационные мероприятия использовались у группы пациентов с меланомой ($p < 0,05$), раком легкого и почки.

В таблице 3 представлены результаты оценки качества жизни пациентов до и после проведения комплексной реабилитации.

В соответствии с полученными данными отмечено улучшение качества жизни пациентов всех групп после выполнения реабилитационных мероприятий (ЛФК, нутритивная поддержка, магнитотерапия, психологическая поддержка).

Дополнительно были проанализированы исходы лечения и реабилитации пациентов изучаемых групп (Таблица 4,5).

Представленные данные свидетельствуют о том, что большая часть пациентов всех исследуемых групп ($p < 0,05$) на момент окончания исследования были живы и имели ответ на лечение: 88,71% пациентов с меланомой; 70,37% — с раком области головы и шеи; 71,88% — с раком желудка; 74,29% — с раком почки; 73,81% — с раком легкого и 89,47% — со злокачественными новообразованиями других локализаций.

Обсуждение результатов

Реабилитационным мероприятиям, по данным литературных источников, отводится важная роль

в поддержании пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, на фоне проводимых лечебных мероприятий и после них. Нутритивная поддержка пациентов крайне важна, особенно в тех случаях, когда патологический процесс затрагивает анатомические структуры, принимающие участие в акте пищеварения (пищевод, желудок). Так, P. Kabata и соавт. отметили, что в группе пациентов, которым в течение 14 дней до операции проводилась нутритивная подготовка, в 2 раза реже развивались осложнения [8,9,10].

Сочетание аэробной нагрузки, упражнений на сопротивление, элементов йоги увеличивает мышечную силу, улучшает работу сердечно-сосудистой системы, уменьшает опасность развития тревоги и депрессии, слабость, тошноту, рвоту, болевой синдром, улучшает настроение, способствует профилактике кардиальных осложнений и в целом улучшает переносимость как системного, так и местного лечения [11,12].

Так, влияние физической активности на выживаемость онкологических пациентов наилучшим образом изучено для пациентов с раком молочной железы, колоректальным раком, раком предстательной железы. По данным метаанализа от 2019 г., повышение уровня физической активности у пациенток с раком молочной железы достоверно уменьшает смертность от всех причин на 48%, летальность в связи с основным заболеванием на 38%, в случае колоректального рака — на 42 и 38% соответственно, рака предстательной железы — на 37–49 и 37% соответственно [13].

Вывод

При лечении онкологических заболеваний нужно выделить несколько важных аспектов:

- ◆ четко выверенная и построенная на современных методах сбора анамнеза схема терапии;
- ◆ эффективные и своевременные средства реабилитации;
- ◆ мероприятия для повышения качества жизни и решения психологических проблем пациентов;
- ◆ врачебная этика: взаимодействие «врач-пациент», построенное на доверии.

Выполнение этих пунктов оказывает непосредственное влияние на показатель общей выживаемости пациентов и улучшение их качества жизни.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sibeoni J., Picard C., Orri M, et al. Patients' quality of life during active cancer treatment: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2018;18(951). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4868-6>
2. El-Turk N, Chou MSH, Ting NCH, et al. Treatment burden experienced by patients with lung cancer. *PLoS ONE*. 2021;16(1): e0245492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245492>
3. Dalmia S., Boele F, Absolom K, et al. Shared Decision Making in Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2022;114(2):581–590. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.01.046
4. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., и др. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. *МС*. 2019;(10):10–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>
5. Khan Z., Hammer C., Guardino E., et al. Mechanisms of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade: using germline genetics to develop a personalized approach. *Genome Med*. 2019;11(1):39. DOI: 10.1186/s13073-019-0652-8
6. Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):535–548. DOI: 10.1038/s41571-019-0194-4
7. Roth P., Winklhofer S, Müller A, et al, Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treatment Reviews*. 2021;97:102189. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102189>.
8. Shpata V., Prendushi X., Kreke M., et al. Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer. *Med Arch*. 2014;68(4):263–7. DOI: 10.5455/medarh.2014.68.263-267
9. Kabata P., Jastrzębski T., Kałol M., et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition — prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2015;23(2):365–37. DOI: 10.1007/s00520-014-2363-4
10. Гамеева Е.В., Степанова А.М., Ткаченко Г.А., и др. Комплексная реабилитация онкологических пациентов. *Современная онкология*. 2022;24(1):89–96. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201476>
11. Piraux E., Caty G., Aboubakar N., et al. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Med*. 2020;8:2050312120922657. DOI:10.1177/2050312120922657
12. Guercio B.J., Zhang S., Ou F.S., et al. Associations of Physical Activity With Survival and Progression in Metastatic Colorectal Cancer: Results From Cancer and Leukemia Group B (Alliance)/SWOG 80405. *J Clin Oncol*. 2019;37(29):2620–31. DOI:10.1200/JCO.19.01019.
13. Wei J., Meng L., Hou X., et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;11:167–77. DOI: 10.2147/CMAR.S188655

© Мочалова Анастасия Сергеевна (denisovaas@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»