

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Иругова Эльмира Залимхановна

**Повторная трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток
и болевой синдром у больных множественной миеломой**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Менделеева Лариса Павловна

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Современная тактика ведения больных множественной миеломой.....	12
1.2 Поражения костей при множественной миеломе.....	16
1.3 Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия.....	20
1.4 Посттрансплантационный мукозит ротовой полости.....	25
1.5 Психические расстройства у больных множественной миеломой.....	30
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Характеристика больных.....	35
2.2 Методы исследования.....	39
2.2.1 Опросник Pain Detect (PD-Q).....	42
2.2.2 Опросник боли Мак-Гилла (MPQ).....	42
2.2.3 Шкала катастрофизации боли (PCS).....	43
2.2.4 Краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS).....	43
2.2.5 Шкала тревоги Бека (BAI).....	43
2.2.6 Шкала депрессии Бека (BDI).....	44
2.2.7 Количественная оценка приверженности лечению (КОП-25).....	44
2.2.8 Электроэнцефалография (ЭЭГ).....	45
2.2.9 Электронейромиография (ЭНМГ).....	46
2.2.10 Другие методы исследования.....	47
2.2.11 Статистический анализ.....	49
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОЙ АУТО-ТГСК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВОГО РЕЦИДИВА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ.....	50

3.1 Противоопухолевый эффект после выполнения повторной ауто-ТГСК.....	52
3.2 Показатели выживаемости больных множественной миеломой после выполнения повторной ауто-ТГСК.....	53
3.3 Определение прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных множественной миеломой.....	55
3.3.1 Влияние длительности выживаемости без прогрессирования после первичной ауто-ТГСК на выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после повторной ауто-ТГСК.....	57
3.3.2 Влияние длительности выживаемости без прогрессирования после первичной ауто-ТГСК на общую выживаемость больных множественной миеломой после повторной ауто-ТГСК.....	59
3.3.3 Влияние количества первичных ауто-ТГСК на выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после повторной ауто-ТГСК.....	60
3.3.4 Влияние фазы заболевания на показатели выживаемости больных множественной миеломой.....	61
3.4 Сопоставление клинического течения раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК.....	67
3.5 Болевой синдром и психические расстройства на фоне повторной ауто-ТГСК.....	71
3.5.1 Болевой синдром у больных множественной миеломой перед и после выполнения повторной ауто-ТГСК.....	72
3.5.2 Психические расстройства у больных множественной миеломой перед и после выполнения повторной ауто-ТГСК.....	73
3.5.3 Приверженность лечению больных множественной миеломой перед и после выполнения повторной ауто-ТГСК.....	74

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ОССАЛГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ.....	76
4.1 Оссалгический синдром в дебюте заболевания.....	76
4.2 Оссалгический синдром на фоне индукционной терапии и перед выполнением ауто-ТГСК.....	80
4.3 Оссалгический синдром на +100 день ауто-ТГСК.....	83
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: БОЛЕВОЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ	84
5.1 БИПН перед выполнением ауто-ТГСК.....	84
5.2 БИПН на +100 день ауто-ТГСК.....	88
5.3 Болевой синдром на фоне мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении	92
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС ИХ ФОРМИРОВАНИЯ, У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ	100
6.1. Характеристика тревожного состояния у больных множественной миеломой..	100
6.2 Характеристика депрессивного состояния у больных множественной миеломой	105
6.3 Приверженность лечению больных множественной миеломой на разных этапах терапии.....	112
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ В	158
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Множественная миелома (ММ) - это лимфопролиферативное злокачественное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

ММ занимает второе место по распространенности среди всех гемобластозов. Средний возраст больных на момент установления диагноза составляет 70 лет, а распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2% [1]. Заболеваемость ММ в России в 2023 г. составила 3,34 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4884 случая [2].

В лечении ММ за последние два десятилетия достигнуты значительные успехи. Проведенное в России проспективное исследование, включившее 3230 пациентов с диагнозом ММ в период с 1 января 2015 по 1 октября 2018 гг., отразило результаты реальной клинической практики терапии больных: 5-летний рубеж пережили 49% [3]. Аналогичные данные представлены и в базе данных США Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER): 5-летняя выживаемость пациентов, заболевших в период с 2011 по 2017 гг., составила 55,6% [4]. Улучшение выживаемости пациентов с ММ объясняется внедрением в клиническую практику новых лекарственных препаратов, обладающих биологическим механизмом действия (ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела), а также выполнением трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК) в качестве терапевтического стандарта.

Однако рецидивы ММ неизбежно случаются у подавляющего большинства больных. Лечение первого рецидива схемами, содержащими современные таргетные препараты, позволяет достичь медианы выживаемости без прогрессирования длительностью 16,7-28,6 месяцев [5, 6]. В то же время в качестве одной из опций лечения первого рецидива заболевания, способной обеспечить глубокий и

продолжительный противоопухолевый ответ, обсуждается выполнение повторной ауто-ТГСК [7, 8, 9].

Боль – один из наиболее частых симптомов ММ. Причиной могут стать остеодеструкции, компрессии спинного мозга эпидуральной плазмцитомой или патологическими переломами, а также полинейропатии, развивающиеся в дебюте заболевания или на фоне индукционной терапии [10]. Кроме того, высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК может сопровождаться болевым синдромом, проявляющимся мукозитом ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении [11]. В свою очередь боли при ММ часто ассоциируются с развитием тревоги и депрессии [12].

Степень разработанности темы исследования

Зарубежные клинические исследования подчеркивают безопасность выполнения повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ. Тем не менее не удалось найти рандомизированных контролируемых клинических исследований, сравнивающих ее эффективность с современными схемами противомиеломной терапии. Крайне сложно определить «контрольную группу» пациентов, получавших традиционную терапию, которым по каким-либо причинам был определен «отвод» от трансплантационной методики. Это говорит о необходимости проведения дальнейших исследований по определению факторов, которые помогли бы предсказать, какие пациенты могут получить максимальную пользу от повторной ауто-ТГСК.

На сегодняшний день число исследований, изучающих характеристику боли и психопатологических нарушений на фоне лечения ММ, ограничены. В то время как их манифестация может создать условия, мешающие реализации химиотерапевтического протокола в полном объеме, а значит влиять на результаты лечения и уровень жизни больных ММ. Опубликованные данные не позволяют однозначно говорить о взаимовлиянии болевого синдрома и психических

расстройств, поэтому детальное изучение динамики данных состояний представляет научную и клиническую ценность.

Цель исследования

Изучить эффективность повторной трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток при лечении первого рецидива множественной миеломы, а также охарактеризовать болевой синдром и психические нарушения, манифестирующие у пациентов с множественной миеломой на разных этапах лечения.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность повторной трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток при лечении первого рецидива множественной миеломы.
2. Определить прогностические факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных множественной миеломой после повторной трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.
3. Сравнить клиническое течение раннего посттрансплантационного периода после первичной и после повторной трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.
4. Определить частоту и характер болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой на различных этапах лечения.
5. Изучить психические расстройства и факторы, влияющие на процесс их формирования, у пациентов с множественной миеломой на различных этапах лечения.

Научная новизна

Подтверждена эффективность повторной ауто-ТГСК при лечении первого

рецидива ММ, определены прогностические факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных.

Подробно исследована частота, характер, этапы возникновения и купирования болевого синдрома у больных ММ на различных этапах лечения.

Проведена оценка психического статуса у пациентов с ММ до и после ауто-ТГСК, изучена взаимозависимость тревожного и депрессивного состояний.

Практическая значимость

Результаты проведенного исследования служат основанием для персонифицированного подхода к терапии первого рецидива ММ. Так, у больных ММ с длительной (более 18 месяцев) ремиссией заболевания после первичной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ целесообразно выполнение повторной трансплантации.

Определена зависимость психических расстройств от интенсивности боли, ассоциированной с осложнениями проводимой терапии, а также взаимосвязь тревоги с депрессией. Это позволяет выделить пациентов с болевым синдромом как наиболее неблагоприятную группу, которой необходимо интенсифицировать психологический подход. Представляется целесообразным комплексный подход к лечению пациентов, включающий не только терапию боли, но и психоэмоциональную поддержку.

Методология и методы исследования

Основу для методологии составили зарубежные исследования по изучению эффективности повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ, болевого синдрома и психиатрических проблем у пациентов на различных этапах лечения.

Для оценки эффективности повторной ауто-ТГСК оценивали показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

В качестве инструментов для оценки болевого синдрома, тревоги и депрессии,

приверженности лечению использовали опросники и психометрические шкалы.

Положения, выносимые на защиту

1. Повторная ауто-ТГСК является эффективным и безопасным методом лечения первого рецидива ММ, обеспечивающим достижение оптимистичных результатов по показателям как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.

2. Длительность выживаемости без прогрессирования более 18 месяцев после первичной ауто-ТГСК является достоверно значимым фактором эффективности повторной ауто-ТГСК ($p < 0,01$).

3. Повторная ауто-ТГСК не сопровождается повышенным риском развития инфекционных осложнений и увеличением сроков восстановления показателей гемограммы по сравнению с первичной трансплантацией.

4. После первичной ауто-ТГСК к +100 дню ауто-ТГСК зафиксировано снижение оссалгического синдрома у 97% больных ($p < 0,01$), регресс болевого синдрома, ассоциированного с бортезомибиндуцированной полинейропатией, подтвержден в 40% случаях. Достоверно улучшается психоэмоциональный статус за счет снижения частоты и выраженности тревожных ($p < 0,05$) и депрессивных состояний ($p < 0,01$).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основана на изучении достаточного объема отечественной и зарубежной литературы, а также применении методологии исследования, многоступенчатого статистического анализа данных. Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах на:

1. XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting (Санкт-Петербург, 2023 г.);
2. VII Конгрессе гематологов и VI Конгрессе трансфузиологов России

(Москва, 2024 г.);

3. I Конгрессе Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии (Санкт-Петербург, 2025 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 23 июня 2025 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 работы в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также 3 тезисных сообщения.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 27 рисунками, содержит 27 таблиц, 7 приложений. Список литературы включает 34 отечественных и 136 зарубежных источников.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современная тактика ведения больных множественной миеломой

Показанием к началу лечения пациентов с ММ является наличие симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия - $> 2,65$ ммоль/л, повышение креатинина > 177 мкмоль/л и/или снижение СКФ < 40 мл/мин, снижение гемоглобина < 100 г/л или на 20 г/л ниже нормального уровня, поражение костей – 1 и более остеолитический очаг по данным рентгенологического исследования/компьютерной томографии) [1]. Одним из важных вопросов при выборе терапии больных является прогнозирование течения ММ. Для решения этой проблемы используются такие системы стратификации риска, как Международная система стадирования (ISS), пересмотренные Международные системы стадирования (R-ISS и R2-ISS), mSMART, MASS, где учитываются показатели β_2 -микроглобулина, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), цитогенетические нарушения.

В настоящее время разработано несколько алгоритмов для инициирования и выбора варианта лечения с учетом возраста пациента, особенностей патологического процесса и коморбидности. Так, пациентам с впервые диагностированной ММ, не являющимся кандидатами на высокодозную химиотерапию с последующей ауто-ТГСК, рекомендуется лечение одной из схем, содержащих бортезомиб – VMP (бортезомиб + мелфалан + преднизолон) или VD (бортезомиб + дексаметазон). В качестве оптимального варианта или при наличии противопоказаний к применению бортезомиба проводится терапия с леналидомидом – например, Rd (леналидомид + дексаметазон). Также возможна комбинированная терапия, включающая бортезомиб, леналидомид и дексаметазон - RVd [13]. В качестве первой линии терапии зарегистрированы и четырехкомпонентные схемы (Dara-VMP).

Больным старше 75 лет и с сопутствующей патологией и нарушением функции органов рекомендуется сочетание мелфалана с преднизолоном [1].

Переливание стволовых клеток с целью восстановления кроветворения после

высокодозной химиотерапии рекомендуется пациентам с ММ в возрасте до 70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний [14]. Пациенты, кандидаты на высокодозную химиотерапию с последующей ауто-ТГСК, на индукционном этапе получают трехпрепаратные схемы, включающие один (VCD, VMP, PAD) или два (VRD, Dara-Rd, Dara-VD) таргетных препарата.

После выполнения ауто-ТГСК данной группе больных необходима консолидирующая терапия для углубления противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующее лечение включает в себя проведение 2-3 курсов специфической терапии или выполнение второй ауто-ТГСК в течение 3-6 месяцев от предыдущей (тандемная ауто-ТГСК).

В настоящее время различные крупные многоцентровые исследования представляют убедительные данные по увеличению показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) при назначении поддерживающей терапии после ауто-ТГСК (бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели в течение 2 лет/до прогрессирования или леналидомид в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет/до прогрессирования) [15, 16].

При лечении первого рецидива ММ крайне важным является определение рефрактерности опухоли к применявшимся ранее лекарственным препаратам [1]. Одной из наиболее эффективных схем терапии первого рецидива ММ является сочетание даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном (Dara-Rd), медиана ВБП достигла 44,5 месяцев [17]. При использовании даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном (Dara-Vd) медиана ВБП составила 16,7 месяцев [5].

В качестве альтернативных опций лечения первого рецидива/прогрессирования ММ рассматриваются схемы, включающие карфилзомиб, иксазомиб или элутузумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном. Медиана ВБП после лечения по этим схемам равнялась 26,1 месяцам [18], 20,6 месяцам [19] и 19,4 месяцам [20] соответственно.

В случае рефрактерности опухоли к леналидомиду в терапию первого рецидива

ММ включаются схемы, содержащие анти-CD38 моноклональные антитела и помалидомид. М.А. Dimopoulos с соавт. [21], изучив эффективность схемы даратумумаб + помалидомид + дексаметазон в качестве терапии первого рецидива ММ, отметили возможность достижения медианы ВБП в течение 12,4 месяцев.

В исследовании CANDOR [6] изучена эффективность сочетания карфилзомиба с даратумумабом и дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ. Медиана ВБП при использовании данной трехпрепаратной комбинации составила 28,6 месяцев.

Применение повторной ауто-ТГСК при первом рецидиве ММ является объектом многих преимущественно ретроспективных работ. В публикациях прошлого десятилетия (2011 – 2015 гг.) представлены результаты исследования эффективности повторных ауто-ТГСК при первом рецидиве. Авторы сообщали о возможности достижения полной ремиссии (ПР) и очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) заболевания у 22-48 % больных, медиана ВБП при этом составляла 8,5-15,2 месяцев [22, 23, 24, 25].

В исследовании N. Yadav с соавт. [26] был представлен 15-летний ретроспективный анализ эффективности повторной ауто-ТГСК при рефрактерно-рецидивирующей ММ после первичной ауто-ТГСК. Авторы подтвердили преимущество повторной ауто-ТГСК перед тактикой традиционной терапии спасения. Так, в группе пациентов, получавших только специфическую терапию противомиеломными препаратами, медиана ВБП составила 14 месяцев, в то время как после повторной ауто-ТГСК медиана ВБП не была достигнута в течение 40 месяцев ($p = 0,025$).

В работе С. Lemieux с соавт. [27] было доказано превосходство выполнения повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ по сравнению с трансплантацией после второго или более позднего рецидива: медиана ВБП составила 33 месяца против 22 месяцев ($p = 0,003$). Кроме того, авторы указывали на значение продолжительности первой ремиссии. Так, при длительности ВБП более 36 месяцев

на фоне предшествующей терапии наблюдали наилучшие показатели ВБП: медиана 30 месяцев против 16 месяцев в случае ВБП менее 36 месяцев ($p = 0,01$).

L. Garderet с соавт. [28] также изучали эффективность повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива заболевания в зависимости от длительности ремиссии после первичной ауто-ТГСК. По их данным оказалось, что при длительности ВБП после первичной ауто-ТГСК менее 18 месяцев медиана ВБП не превышала 8 месяцев, а при ВБП после первичной ауто-ТГСК от 18 до 36 месяцев ВБП была равна 14 месяцам ($p < 0,05$).

Во всех международных рекомендациях (ASTCT, EBMT, BMT CTN, IMWG, EHA-ESMO) к критериям включения повторной ауто-ТГСК в программу терапии рецидивирующей ММ относятся следующие: выполнение ауто-ТГСК на этапе индукционной терапии ММ; в качестве второй линии терапии - при достижении ремиссии на реиндукционном этапе; при длительности ремиссии после первичной ауто-ТГСК более 18 месяцев или более 36 месяцев [29, 30].

Поскольку повторная ауто-ТГСК рассматривается целесообразным и эффективным методом лечения первого рецидива ММ, отмечается важное значение адекватного сбора CD34+ клеток во время первоначальной их мобилизации, в количестве, достаточном для выполнения двух и, возможно, даже трех ауто-ТГСК [31, 32, 33].

Ряд работ посвящен изучению частоты и характера осложнений после первичной и повторной ауто-ТГСК. В исследовании W.I. Gonsalves с соавт. [34] приводятся результаты о схожем течении раннего посттрансплантационного периода: медиана времени до восстановления нейтрофилов составила 13 дней после обеих трансплантаций, а тромбоцитов - 15 и 16 дней соответственно.

В работе J.A. Bugzynski с соавт. [35] восстановление лейкоцитов зафиксировано на 10 день как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК, однако разница медианы времени в восстановлении тромбоцитов составила 2 дня (12 против 14 дней). Также подчеркивается одинаковая частота негематологических осложнений после

первичной и повторной ауто-ТГСК [36].

Таким образом, за последние годы разработаны стандартные подходы к ведению больных ММ. Правильная тактика лечения пациента нацелена не только на достижение ремиссии, облегчение/устранение симптомов заболевания, но и на повышение показателей выживаемости, а также улучшение качества жизни.

1.2 Поражения костей при множественной миеломе

Нормальное строение кости включает минерализованную и органическую часть, состоящую из коллагена и неколлагеновых волокон [37]. Ремоделирование костной ткани – это непрерывный процесс, включающий резорбцию старой костной ткани (активность остеокластов) и формирование новой костной ткани (активность остеобластов). У здорового человека этот процесс хорошо сбалансирован, что позволяет поддерживать кости в здоровом состоянии.

Остеокласты – это многоядерные клетки, происходящие из гемопоэтических стволовых клеток, коммитированных в моноцитарно-макрофагальную линию. Остеобласты – это моноклеарные клетки, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток. Остеокласты и остеобласты – основные типы клеток, участвующие в ремоделировании костной ткани.

Одним из клинических проявлений ММ является повреждение костей. В патогенезе данного процесса лежит способность миеломных клеток индуцировать остеокласты, которые осуществляют резорбцию костной ткани на фоне одновременного ингибирования образования остеобластов, продуцирующих новую ткань. Подобная стимуляция реализуется за счет формирования лиганда рецептора, активирующего ядерный фактор каппа-В (RANKL) [38]. Данный лиганд, взаимодействуя с рецептором на мембране предшественников остеокластов (RANK), способствует их развитию в зрелые активные клетки, защищая в последующем от апоптоза. Кроме того, миеломные клетки побуждают строму продуцировать интерлейкины 1 и 6, способствующие выживанию самих опухолевых клеток, которые в свою очередь оказывают стимулирующее действие

на остеокласты.

При ММ чаще поражается осевой скелет, - это связано с тем, что в костях аксиального скелета больше костного мозга, и, соответственно, при поражении опухолевых клеток в нем. Деструкция костной ткани, вызываемая опухолью, значительно снижает способность кости противостоять физической нагрузке. Это приводит к микро-, а затем и макропереломам [39].

Согласно данным исследования А.М. Данилиной с соавт. [40] наиболее часто выявляется поражение костей таза (92%) и пояснично-крестцового отдела позвоночника (88%), несколько реже костей верхнего плечевого пояса и каркаса грудной клетки (84%), грудных позвонков (76%), черепа (74%) и шейных позвонков (66%). Деструкции костей верхних и нижних конечностей были отмечены у 42% пациентов. При этом чаще переломы возникали в костях верхнего плечевого пояса и грудной клетки (88,8%). Эти осложнения могут снизить ОВ и сопровождаются сильной хронической болью, ухудшают качество жизни [41].

Международная ассоциация по изучению боли IASP понятию «боль» дает следующее определение: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [42]. Боль, связанная с поражением костей, ведет к потере подвижности и, как следствие, выступает в виде фактора риска тромбоза глубоких вен, легочных осложнений, остеопороза и пролежней.

Несмотря на то, что оссалгии являются наиболее частой жалобой пациентов с ММ [43], механизмы боли в костях по сей день активно изучаются. Одним из предполагаемых путей развития оссалгий является инфильтрация костного мозга плазматическими клетками, вызывающая повышенное давление в костях и нарушение костной структуры. Т. Ishida с соавт. [44] провели экспериментальное исследование, в ходе которого в бедренную кость грызунов вводили воздушные шары, затем их надували до различных уровней давления. Результаты продемонстрировали, что повышение уровня внутрикостного давления коррелирует с усилением защиты конечности, т.е. усилением

боли.

М. Hiasa с соавт. [45] отметили, что нарушение регуляции метаболизма костной ткани в результате повышения уровня активности остеокластов, высвобождения ими протонов, создает кислую среду, которая в свою очередь активирует рН-чувствительные ноцицепторы и вызывает болевой синдром.

Для преодоления гипоксического состояния костного мозга и сохранения агрессивности опухолевые клетки переключают свой энергетический обмен на гликолиз, независимый от кислорода. Чтобы на этом фоне избежать гибели под воздействием протонов и лактата, злокачественные клетки активно их транспортируют через регуляторы рН плазматической мембраны, влияя тем самым на микроокружение кости. Кроме того, увеличивается транскрипция фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа, что ведет к повышению выживаемости опухолевых клеток, активации остеокластов и резорбции ткани. Формирование данной патологической замкнутой системы способствует последовательному снижению рН среды и активации болевых рецепторов [46].

В исследовании А.П. Стамо с соавт. [47] болевой синдром с локализацией в туловище и конечностях был выявлен у 113 (94,2%) из 120 пациентов с ММ, у 7 человек боль отсутствовала. При этом интенсивность оссалгий чаще была умеренной (45,1%) или выраженной (46,9%).

В американском исследовании, опубликованном в 2003 г., авторы проанализировали частоту клинических признаков у 1027 пациентов с впервые диагностированной ММ [48]. Исследователи показали, что частота развития болевого синдрома в костях составила 58%.

По данным F. Coluzzi с соавт. [49] остеолитические поражения костей встречаются у 90% пациентов с ММ, в то время как переломы – у 50-60%, костные боли - у 70-80%.

Оссалгии могут иметь как мигрирующий характер, появляясь при этом только в момент изменения позы, так и постоянный и невыносимый, заставляя пациентов избегать

малейших движений. Болевой синдром относится к субъективным симптомам, и, несмотря на наличие множества способов оценки оссалгий, метод самооценки с помощью шкал и опросников признан наиболее адекватным.

Терапия болевого синдрома, связанного с поражением костей при ММ, включает в себя:

- противомиеломную терапию.
- остеомодифицирующую терапию (бисфосфонаты и деносумаб).

Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата, и к главному их фармакологическому действию относится ингибирование резорбции кости, механизм которого заключается в предохранении от растворения кристаллов гидроксиапатита и непосредственном снижении активности и численности остеокластов [50]. Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое предотвращает взаимодействие RANKL/RANK, подавляет образование, активацию и выживаемость остеокластов.

- локальную радиотерапию с целью редукции опухолевой массы и опосредованного уменьшения компрессии сенсорных рецепторов. В ретроспективном исследовании D. Rades с соавт. [51] отмечено, что использование дистанционной лучевой терапии у пациентов с ММ, осложненной компрессией спинного мозга, ответ и анальгетический эффект получен в 97% случаев.

- ортопедические интервенции, включая вертебро- и кифопластику. Технология чрескожной вертебропластики подразумевает введение в тело поврежденного позвонка костного цемента, а кифопластика – введение специального ортопедического баллона для восстановления высоты позвонка и создания полости для цементоподобного материала.

- непосредственное фармакологическое подавление боли - имеет решающее значение для поддержания качества жизни больных ММ. Адекватная аналгезия показана всем пациентам, и для купирования боли требуется точная оценка ее локализации, продолжительности, тяжести и переносимости. При выборе метода контроля боли учитывают возраст, особенности восприятия боли, сопутствующие заболевания [52].

1.3 Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия

Периферическая полинейропатия - системная патология периферического отдела нервной системы, характеризующаяся распространенным поражением нервных волокон с развитием парезов, трофических и вегетососудистых нарушений, а также искаженным восприятием боли и температуры [53]. По причине развития выделяют несколько групп нейропатий (наследственные, воспалительные, токсические, аллергические, постинфекционные, дисметаболические, травматические, паранеопластические, идиопатические) [54], среди которых особое внимание уделяется периферической полинейропатии при злокачественных новообразованиях. Так, паранеопластические синдромы с различными неврологическими проявлениями сопровождают от 1% до 8% всех злокачественных опухолей, при этом основная доля приходится на парапротеинемические гемобластозы [55].

Периферическая полинейропатия присутствует у 7-28% больных ММ в дебюте заболевания [56, 57] и у 75% пациентов развивается в течение болезни либо из-за самого заболевания, либо в качестве побочного действия препаратов, используемых для специфического лечения [58]. Таким образом, в зависимости от причины появления признаков полинейропатии различают несколько видов: парапротеин-ассоциированные, обусловленные опухолью с компрессией спинного мозга или нервов, а также бортезомиб-, винкристин- и талидомид-ассоциированные.

Значительное место в этиологии развития периферической полинейропатии у пациентов с ММ занимает бортезомибиндуцированная полинейропатия (БИПН), поскольку ее распространенность остается наиболее высокой - от 31% до 75% [59, 60, 61, 62]. При этом частота развития БИПН III-IV степени тяжести колеблется от 1% до 33,2% [63].

Наблюдение, что периферическая полинейропатия протекает тяжелее у пациентов с ММ, чем у пациентов, получавших бортезомиб по поводу солидных

опухолей [64], увеличивает вероятность того, что сама ММ играет роль в возникновении БИПН.

Патологический механизм БИПН остается в значительной степени неизвестным и сложным: бортезомиб вызывает изменения в периферических нервах и ганглиях задних корешков, влияя на эндоплазматический ретикулум и целостность митохондрий [65]. Как следствие нарушается регуляция нейротрофинов и гомеостаза Ca^{2+} , происходит торможение активации ядерного фактора «каппа-би», в итоге нарушается транскрипция фактора роста нерва, участвующего в выживании и пролиферации нейрона [66].

В исследовании S. Yamamoto с соавт. [67] описаны и другие возможные механизмы развития БИПН. Действие бортезомиба сопровождается не только повышением полимеризации тубулина, но и ацетилированием тубулина. Подобные изменения динамики внутриклеточного тубулина приводят к нарушению аксонального транспорта, тем самым вызывая периферическую полинейропатию. Также отмечено, что бортезомиб способен вызывать окислительный стресс, приводя тем самым к активации транзистентного рецепторного потенциала TRPA1 в нейронах и сенсорным нарушениям.

БИПН развивается уже в течение первых 3-5 курсов введения препарата, при этом частота ее возникновения и выраженность увеличиваются по мере накопления дозы бортезомиба, достигая плато при кумулятивных дозах препарата 30-45 мг/м² [68, 69]. По своему характеру БИПН является, как правило, сенсорной, реже сенсомоторной [70]. Для нее характерно значительное снижение амплитуды ответа и скорости проведения возбуждения в нервном волокне [71]. При БИПН отмечается дистальное поражение конечностей, которое распространяется с течением времени в проксимальном направлении [72]. Повреждение нервных волокон чаще носит симметричный характер [73].

Клинически БИПН характеризуется ощущением жжения и онемения, парестезиями и главным образом болью в конечностях [74]. Нижние конечности

страдают значительно сильнее, чем верхние. В одном из исследований 87% пациентов, получавших бортезомиб, сообщили об умеренных или сильных болях, онемении или покалывании в ногах и только 47% – в руках ($p < 0,05$) [75]. К снижению повседневной активности и слабости в нижних конечностях приводит прежде всего боль, а не сенсорные/моторные расстройства. Пациенты отмечают болезненность как при холоде, так и при тепле, изменение чувствительности кожи по типу «носков и перчаток», нарушения тактильной и проприоцептивной чувствительности. Иногда может наблюдаться угнетение глубоких сухожильных рефлексов [74].

Выраженность болевого синдрома на фоне БИПН у больных ММ изучалась в исследовании M. Veschakга с соавт. [76] с использованием опросника боли Мак-Гилла: 77% пациентов с ММ предъявляли жалобы на боль интенсивностью более 4 баллов, при этом 10 баллов соответствовало максимальной интенсивности боли.

Ряд работ посвящен изучению нейротоксичности на фоне терапии бортезомибом. В исследовании NOVON-65/GMMG-HD4 фазы III зафиксировано, что у 153 (37%) из 413 пациентов на индукционном этапе развилась БИПН [77]. В работе A. Vadros с соавт. [78] отмечено, что среди 78 пациентов с ММ лечение бортезомибом осложнилось развитием БИПН II степени и выше в 52% случаев, в том числе БИПН III и IV степени у 15% и 7% больных соответственно.

В исследованиях SUMMIT и CREST фазы II сообщается, что у 90 (35%) из 256 пациентов развилась БИПН, в том числе в 13% случаев – III степени, в 0,4% случаев - IV степени [79].

A. Broyl с соавт. [80] отмечали развитие БИПН различной степени тяжести после 2-3 бортезомиб-содержащих курсов у 208 (25%) из 833 пациентов. При этом БИПН I-II степени диагностирована у 49%, III степени – у 38% и IV степени - у 13% из них.

В клиническом исследовании ALCYONE у первичных больных ММ, не кандидатов на ауто-ТГСК, которым на этапе индукции проведено 9 циклов Dara-VMP (даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон) или VMP, частота БИПН

составила 28,3% и 34,2% соответственно, при этом в 4,0% случаев диагностировали III-IV степень тяжести [81]. Аналогичные данные приводятся и в исследовании APЕХ, которое проводилось среди пациентов с рецидивирующей ММ: частота БИПН различной степени тяжести составила 37% (БИПН III-IV степени документирована у 9% пациентов) [82].

Первоначально бортезомиб вводили путем внутривенной инъекции. Подкожное введение бортезомиба в последнее время рассматривается как хорошая альтернатива, так как среди пациентов с внутривенным использованием препарата регистрируется больше сообщений о симптомах полинейропатии [83]. Так в исследовании В. Ну с соавт. [84] подкожное введение бортезомиба, по сравнению с внутривенным, снизило частоту БИПН: ОР для любой степени периферической полинейропатии составило 0,33 ($p = 0,004$; подгруппа ретроспективных исследований) и 0,55 ($p = 0,04$; подгруппа рандомизированных контролируемых исследований).

В исследовании ММУ-3021 [85] подкожное введение бортезомиба пациентам с рецидивирующей ММ также снизило токсичность по сравнению с внутривенным введением. При внутривенном применении препарата БИПН документирована у 53% больных, при этом БИПН III степени - у 16%. И напротив, только 38% пациентов, которым был введен бортезомиб подкожно, сообщили о признаках БИПН, при этом лишь у 6% была тяжелая степень поражения периферической нервной системы.

При развитии БИПН у больных ММ разработан алгоритм снижения дозы бортезомиба [53]. Кроме того, рассматривается возможность включения в тактику терапии других современных противоопухолевых препаратов, среди нежелательных явлений которых не отмечается периферическая полинейропатия: ингибиторы протеасом 2-го поколения, иммуномодулирующие агенты, моноклональные антитела [86].

БИПН описывается в значительной степени обратимой и разрешается у большинства больных в течение 3-4 месяцев [87]. Исследование GIMEMA-MМУ-3006 продемонстрировало, что в 88% случаев клиника БИПН полностью разрешилась

в течение 2,4 месяцев [88]. В исследовании VISTA отмечено, что у 79% больных степень тяжести БИПН снизилась как минимум на одну ступень в течение 1,9 месяца и у 60% больных признаки БИПН полностью регрессировали в течение 5,7 месяцев [89]. Хотя путь введения бортезомиба и влияет на риск развития БИПН, после установления периферической полинейропатии симптоматика и профиль выздоровления, вероятно, будут одинаковыми как при подкожном, так и при внутривенном применении лекарственного препарата [85].

Модели улучшения БИПН также могут различаться в зависимости от дозы и режима введения бортезомиба. В исследовании S. Bringham с соавт. [90] медиана времени до улучшения или разрешения БИПН в группе больных, которым бортезомиб вводили 1 раз в неделю, составила 2,3 месяца, а у пациентов с двукратным введением - 3,2 месяца.

В различных исследованиях подчеркивается отсутствие значимого влияния на частоту развития и степень тяжести БИПН таких параметров, как возраст, пол, клиренс креатинина, высокий цитогенетический риск, сердечно-сосудистые заболевания [90, 91]. Но существует гипотеза о том, что риск развития периферической полинейропатии у пациентов с ММ может быть опосредован полиморфизмами генов, контролирующими механизмы восстановления нервной системы [92].

Лечение БИПН при ММ может включать:

- ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина с центральным механизмом подавления невропатической боли, обладающих антидепрессивной активностью и способствующих повышению порога болевой чувствительности (дулоксетин).
- трициклические антидепрессанты (амитриптилин).
- антиконвульсанты (габапентин и прегабалин).
- витамины и антиоксиданты (витамины В, С, Е, альфа-липоевая кислота).

В качестве наружного средства для уменьшения болей используется

комбинация лидокаина и прилокаина в виде различных мазей/кремов, и меновазин – спиртовой раствор, содержащий ментол, новокаин и анестезин [74]. При отсутствии эффекта рассматривают возможность назначения опиоидных анальгетиков [93].

Что же касается профилактики БИПН, разработка подобных стратегий все еще находится в центре внимания различных исследований [94] и в настоящее время ограничивается изменением дозы, пути введения или прекращением лечения бортезомибом. Поэтому тщательное наблюдение и раннее выявление симптомов периферической полинейропатии важно для ограничения неврологических осложнений.

1.4 Посттрансплантационный мукозит ротовой полости

Мукозит ротовой полости представляет собой воспалительное и/или язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости и относится к числу наиболее распространенных побочных эффектов, возникающих в результате проведения противоопухолевой терапии [95].

Развитие мукозита, индуцированного химиотерапевтическим лечением, как правило, начинается на 4-5 сутки после завершения терапии, достигая максимальной клинической выраженности через ≈ 5 дней от начала симптомокомплекса [96].

В процессе прогрессирования патологического процесса слизистая оболочка полости рта становится гиперемированной и отечной, на фоне чего формируется участок, покрытый псевдомембранозным налетом. В ряде случаев под налетом выявляются участки некроза с формированием эрозий и язвенных дефектов [97].

При тяжелом течении мукозита ротовой полости высока вероятность проникновения патогенной микрофлоры, в том числе анаэробной и вирусной, что представляет особую клиническую значимость при трансплантации костного мозга [98, 99]. Также поражение слизистой оболочки рта вызывает обезвоживание больного и недоедание, повышает частоту использования опиоидных анальгетиков и парентерального питания [100], что ведет к увеличению

продолжительности пребывания в стационаре и финансовой токсичности для бюджета здравоохранения.

К основному клиническому признаку мукозита относят боль в полости рта различной интенсивности. Выраженный болевой синдром обусловлен активацией ноцицептивных рецепторов в ответ на повреждение тканей [101]. Пациенты, как правило, описывают болевые ощущения как жгучие, тупые либо ноющие, усиливающиеся при открывании рта, изменении положения языка или во время глотания [102].

Степень выраженности болевого синдрома, возникающего на фоне мукозита ротовой полости у пациентов с ММ, была проанализирована в рамках проспективного исследования, проведенного I. Sakellari с соавт. [103]. Для оценки интенсивности болевых ощущений использовали стандартизированный опросник Mouth and Throat Soreness (MTS), предназначенный для количественной характеристики болезненности в ротовой полости и глотке [104]. Пациентам предлагали оценить субъективные ощущения дискомфорта за последние сутки по 10-балльной шкале. Опрос проводили в трех ключевых временных точках: в день госпитализации, на седьмые сутки после выполнения ауто-ТГСК, а также на момент выписки из специализированного отделения трансплантации. Согласно полученным данным, среднее значение по шкале MTS на момент поступления составляло 0 баллов и увеличилось до 2,5 на +7 день ауто-ТГСК. При этом 25% пациентов указывали на максимальные значения в 6 баллов. Полная регрессия клинических проявлений мукозита на этапе выписки подтверждалась снижением среднего значения MTS до исходного уровня.

С учетом ограниченных терапевтических возможностей при лечении мукозита ротовой полости, Национальная Всеобъемлющая Онкологическая Сеть (National Comprehensive Cancer Network) акцентирует внимание на важности профилактических мероприятий [105]. Однако оптимальные стратегии профилактики поражения слизистой ротовой полости, которые можно было бы применять в повседневной клинической практике, до сих пор однозначно не установлены.

Впрочем была отмечена ограниченная эффективность таких схем, как криотерапия полости рта, палифермин, глутамин и лазерная терапия. За исключением криотерапии полости рта, эти вмешательства являются не всегда доступными, что может ограничивать широкое клиническое применение [106].

Наиболее распространенным методом профилактики, направленным на снижение выраженности болевого синдрома, является оральная криотерапия. Методика предполагает использование льда, холодной воды или мороженого непосредственно до начала и в процессе проведения химиотерапии. Охлаждение слизистой оболочки рта способствует локальному сужению сосудов, что, в свою очередь, уменьшает кровоснабжение тканей и снижает концентрацию поступающих в них цитотоксических агентов [107].

Эффективность данного метода была подтверждена в исследовании J. Chen с соавт. [108], охватившем 140 пациентов с ММ, прошедших этап трансплантации. Согласно результатам, в группе, получавшей криотерапию, повреждение слизистой оболочки рта наблюдалось в 71% случаев, в то время как в контрольной группе без проведения криотерапии этот показатель достигал 96%.

В другом клиническом исследовании, включавшем 74 пациента с ММ после ауто-ТГСК, в качестве метода локального охлаждения слизистой оболочки ротовой полости применяли мороженое [109]. Полученные результаты выявили статистически значимые различия между группами: в подгруппе, где проводилась криотерапия ($n = 52$), мукозит развился в 28,84% случаев, тогда как в группе без криотерапии данный показатель составил 59,09% ($p = 0,02$).

В исследовании P. Salvador с соавт. [106], изучавшем эффективность оральной криотерапии в сочетании со стандартным уходом за ротовой полостью, было отмечено, что использование кусочков льда не только снижает частоту развития мукозита, но и уменьшает интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В результате в группе больных, которым проводилась криотерапия, реже возникала необходимость в обезболивающих препаратах ($p < 0,01$).

По данным систематического анализа научной литературы, число исследований, подтверждающих эффективность криотерапии в профилактике мукозита, неуклонно растет из-за ее низкого спектра побочных эффектов, легкой переносимости и доступности с ее экономическим профилем [110, 111].

Отдельные клинические работы были посвящены оценке потенциала применения палифермина – рекомбинантного человеческого фактора роста кератиноцитов, стимулирующего процессы пролиферации, дифференцировки и миграции эпителиальных клеток, – с целью предотвращения поражения слизистой рта у больных ММ, перенесших ауто-ТГСК [103, 112]. Однако исследование, проведенное N. Blijlevens с соавт. [113], с участием 281 пациента не выявило статистически значимого преимущества применения палифермина в снижении частоты или тяжести мукозита.

Также существуют работы, направленные на изучение роли глутамина в профилактике мукозита ротовой полости. Глутамин – это аминокислота, являющаяся субстратом для поддержания структуры и функции кишки. Глутамин служит не только для синтеза белка, но и является важным компонентом различных метаболических процессов [114]. R. Pytlik с соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование с участием 40 пациентов после ауто-ТГСК, которым внутривенно вводили глутамин или раствор аминокислот без глутамина. Исследователи отметили, что мукозит ротовой полости протекал с наибольшим поражением слизистой и высокой частотой использования обезболивающих препаратов в группе лечения глутамином, хотя количество дней с диареей у этих пациентов было меньше, что предполагает дифференцированное воздействие на желудочно-кишечный тракт [115].

В рекомендациях MASCC/ISOO по мукозиту допускалось, что лазерная терапия, хотя и дорогая и требует специальной подготовки для ее применения, оказывает благоприятное воздействие на профилактику мукозита ротовой полости у пациентов после ауто-ТГСК [116]. Точный механизм действия лазерной терапии

остается неизвестным.

В работе S.F. Wong с соавт. [117] продемонстрирована эффективность лазеров в профилактике орального мукозита. В исследование было включено 15 больных, у которых на фоне предшествующего химиотерапевтического лечения развился мукозит III-IV степени. После проведения лазерной терапии лишь у 11 пациентов клиника мукозита отсутствовала, в 3 случаях было определено поражение слизистой ротовой полости I-II степени и лишь у 1 больного - IV степени.

В исследовании A.G. Nes с соавт. [118], включавшем 13 пациентов, оценили эффективность лазерной терапии в качестве обезболивающего средства при мукозите ротовой полости. Согласно результатам, интенсивность боли значительно снижалась после каждого сеанса лазерной терапии по сравнению с болевым синдромом до его начала ($p < 0,001$).

Таким образом, сохраняется необходимость в проведении большего числа контролируемых клинических исследований для предотвращения инфекций и других негативных последствий, которые вызывает мукозит ротовой полости у больных после ауто-ТГСК.

При слабовыраженном болевом синдроме, возникающем на фоне мукозита ротовой полости, стартовая терапия включает применение антисептических растворов. В случае недостаточной эффективности местного лечения к терапии добавляют препараты с местноанестезирующим действием.

Основополагающие подходы к купированию боли у онкологических пациентов были сформулированы Всемирной организацией здравоохранения еще в 1996 г. и сохраняют свою значимость в клинической практике, несмотря на регулярную актуализацию перечней рекомендованных анальгезирующих средств. В качестве универсального инструмента Всемирная организация здравоохранения предложила концепцию «3-ступенчатой лестницы обезболивания», предусматривающую возможность оценки интенсивности боли самим пациентом [119].

1.5 Психические расстройства у больных множественной миеломой

У пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови нередко отмечается наличие психопатологических состояний, что обуславливает высокий уровень коморбидности [120]. Так, в исследовании Д.Э. Выборных [121] было выявлено, что общая распространенность психических расстройств среди больных заболеваниями системы крови, включая пациентов с ММ, достигает 71,3%.

Существует две потенциальные причины депрессии и тревоги у пациентов с онкологическими заболеваниями: биопсихосоциальная модель и специфический нейропсихиатрический эффект основного заболевания или специфического лечения, в том числе глюкокортикостероидов [122].

С другой стороны, боль является одним из наиболее распространенных симптомов ММ и с депрессией имеет общие нервные пути: оба состояния связаны с дисфункцией в системах мозга, таких как системы серотонина, норадреналина и дофамина, а также с участием лимбической системы и передней части мозга. В связи с этим ряд работ посвящен изучению взаимосвязи боли и психического статуса у больных ММ.

В исследовании Г.В. Зыриной с соавт. [12] установлено, что выраженность болевого синдрома оказывает значительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов с ММ. Так, у пациентов с ярко выраженным болевым синдромом, по сравнению с теми, у кого болевые ощущения отсутствовали или были слабо выражены, отмечали более высокий уровень тревожности, а также чаще фиксировали проявления депрессивных состояний.

В систематическом обзоре, проведенном L.P.W. Rogers с соавт. [123], также была обнаружена значимая взаимосвязь между выраженностью болевого синдрома, утомляемостью и рядом психосоциальных факторов у пациентов с ММ. В частности, авторы отметили, что высокий уровень боли и хронической усталости часто сопровождался усугублением тревожного состояния, признаками депрессии,

снижением уровня социальной поддержки и ухудшением качества жизни.

В исследовании E. Jespersen с соавт. [124] были проанализированы особенности повседневной жизни пациентов с ММ, испытывающих болевой синдром, обусловленный остеодеструкциями. Установлено, что оссалгии оказывали выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов: чувство постоянной усталости наблюдалось в 91% случаев, депрессия - в 41% и тревога - в 32% случаев. Кроме того, 25% опрошенных выражали неуверенность в отношении своего профессионального будущего или пенсионного обеспечения.

В работе M. Selvy с соавт. [75] установлено, что наличие БИПН у пациентов с ММ значительно повышает риск развития психоэмоциональных нарушений. Так, тревога была выявлена у 55,5% пациентов с БИПН по сравнению с 14,3% среди пациентов, не испытывающих симптомов полинейропатии. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении депрессивных состояний: 66,7% против 26,5% соответственно. Эти данные свидетельствуют о выраженном негативном влиянии нейропатических нарушений, связанных со специфической терапией, на эмоциональное состояние и качество жизни больных.

Схожие выводы о взаимосвязи БИПН и депрессивных расстройств приводятся в исследовании D. Azoulay с соавт. [125]. Согласно их данным, у пациентов с выраженными признаками периферической полинейропатии уровень депрессивных расстройств был значительно выше, чем у пациентов без нейропатических осложнений.

В исследовании A.J.M. Weijers с соавт. [126] также подтверждается взаимосвязь между БИПН и депрессией у пациентов с ММ. В работе указано, что у 41% пациентов с БИПН наблюдались депрессивные расстройства, в то время как среди больных без полинейропатии этот показатель составлял лишь 10%.

Подобно оссалгиям и БИПН, посттрансплантационный мукозит ротовой полости способен оказывать значительное влияние на качество жизни больных. Как следствие мукозита с болевым синдромом, пациенты отказываются от пищи,

нарушается сон, снижается настроение, манифестирует либо усиливается раздражительность [127].

В исследовании Т.В. Казанцевой с соавт. [128] установлена связь между развитием мукозита ротовой полости и психоэмоциональными расстройствами: у больных с мукозитом депрессия наблюдалась в 42% случаев, тревога - в у 38% случаев, что значительно выше по сравнению с 15% и 18% соответственно среди пациентов без мукозита.

В исследовании И.Г. Романенко с соавт. [129] было показано, что у пациентов с мукозитом ротовой полости III-IV степени депрессия отмечалась у 48% больных, тревога - у 43%, в то время как среди пациентов с менее выраженными проявлениями мукозита депрессивные и тревожные расстройства встречались в 10% и 12% случаях соответственно. Кроме того, пациенты часто испытывали чувство замешательства и растерянности, связанное с невозможностью полноценно общаться и сохранять привычный образ жизни, что дополнительно усугубляло психологическое состояние.

В работе M.J. Dodd с соавт. [130] сравнивали психоэмоциональное состояние пациентов, у которых развился мукозит ротовой полости после высокодозной химиотерапии, с пациентами, у которых клиника мукозита отсутствовала. Результаты исследования продемонстрировали значительное увеличение частоты нарушения настроения, в том числе депрессии и вспышек гнева, на фоне поражения слизистой оболочки рта.

Ряд исследований демонстрируют значимость определенных техник релаксации с использованием воображения для уменьшения болевого синдрома, ассоциированного с мукозитом ротовой полости [131]. Многогранный ряд компонентов психотерапевтических вмешательств, включая эмоциональную поддержку, предоставление информации, образование, обучение поведенческим и когнитивным навыкам совладания, а также релаксацию, может быть использован в качестве дополнения к медикаментозному лечению мукозита и связанных с ним симптомов.

Следует подчеркнуть, что психотерапевтические вмешательства рекомендуется предлагать пациентам с ММ на любом этапе лечения, при этом более раннее внедрение таких методов может способствовать повышению их эффективности и улучшению общего психологического состояния больных. Согласно исследованию J. Lamers с соавт. [132] уже на этапе установления диагноза у пациентов с ММ отмечается высокий уровень потребности в психосоциальной интервенции.

Недостаточное выявление депрессии и тревожных расстройств связано и со снижением показателей выживаемости у пациентов за счет ухудшения качества жизни, повышения риска развития различных патологий (повышенный уровень кортизола, воспалительные процессы и нарушения в работе сердечно-сосудистой системы ведут к развитию хронических заболеваний), а также снижения приверженности лечению (отсутствует мотивация соблюдать рекомендации по лечению и медицинскому сопровождению) [133].

Таким образом, учитывая неизбежное развитие рецидива ММ у подавляющего большинства больных, при выборе тактики терапии необходимо учитывать многие факторы, связанные как с предыдущим лечением, так и с проявлениями заболевания и состоянием самого пациента. Важное значение имеют схема индукционной терапии, глубина и продолжительность достигнутого противоопухолевого ответа, наличие первичной ауто-ТГСК в анамнезе, агрессивное течение рецидива, а также возраст пациента и сопутствующие заболевания. Своевременное адекватно подобранное лечение первого рецидива или прогрессирования заболевания, в том числе выполнение повторной ауто-ТГСК, способно обеспечить продолжительный противоопухолевый ответ.

Адекватный контроль болевого синдрома, ассоциированного с основным заболеванием и/или осложнениями проведенной специфической терапии, связано с удовлетворенностью пациента проводимым лечением, лучшей комплаентностью, нормализацией качества жизни и уменьшением потребности в госпитализациях.

Проблема коморбидности боли и психических расстройств у больных ММ

далека от разрешения. Исследователи фиксируют наличие психопатологических нарушений, но не анализируют их изменения на фоне лечения основного заболевания, что обуславливает актуальность данной работы.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика больных

В исследование включено 127 пациентов с ММ, которым проведены диагностика заболевания, противоопухолевая терапия, а также трансплантационный этап в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (руководитель отдела - д.м.н., профессор Менделеева Л.П., зав. отделением - к.м.н. Соловьев М.В.).

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG - 2014 г.) [134]. Диагностические мероприятия включали общий и биохимический анализ крови, пункцию костного мозга с подсчетом миелограммы, трепанобиопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием трепанобиоптата, иммунохимическое исследование крови и мочи, рентгенологические методы исследования костей скелета, в том числе низкодозную компьютерную томографию всего скелета.

Частота выявления иммунохимических вариантов парапротеина у больных ММ, включенных в исследование, представлена на Рисунке 1. У большинства больных (69/54%) в дебюте заболевания определялась секреция парапротеина G, в 23 (18%) случаях – парапротеина A, у 1 (1%) больного – D, секреция только свободных легких цепей (СЛЦ) – у 27 (21%) пациентов, несекретирующая форма (н/с) определена в 6 (5%) случаях, биклональная секреция (парапротеин G + парапротеин A) – у 1 (1%) пациента. Экскреция белка Бенс-Джонса (B-J) зарегистрирована у 67 больных.

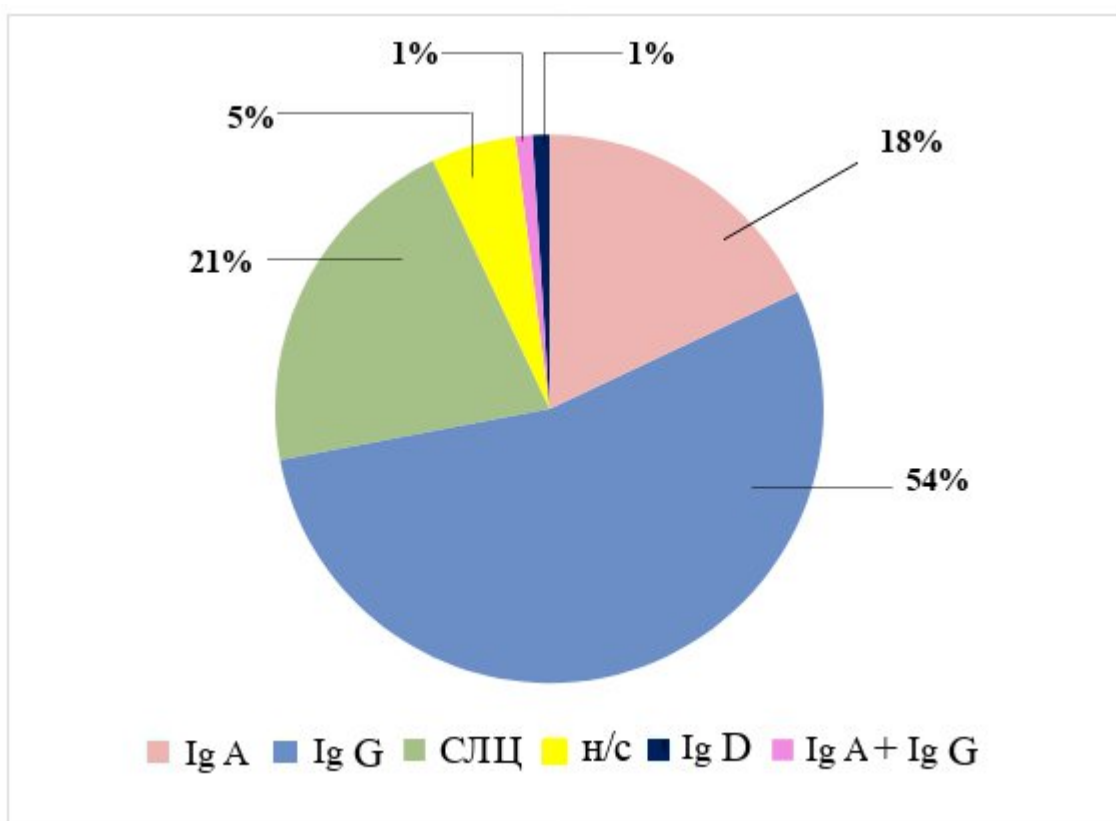


Рисунок 1 – Частота выявления иммунохимических вариантов парапротеина у больных ММ, включенных в исследование

По классификации Durie-Salmon отмечено следующее распределение больных: I стадия – у 18 больных, II стадия – у 19, III стадия – у 90 пациентов. Миеломная нефропатия в дебюте заболевания была констатирована у 23 (19%) больных. Стадия по системе ISS установлена у 87 больных: I стадия – у 37, II стадия – у 25, III стадия – у 25 пациентов. В момент диагностики заболевания стадия ММ по системе R-ISS была определена у 67 больных: I стадия – у 18, II стадия – у 29, III стадия – у 20 пациентов. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом FISH, выполненное 67 больным, выявило высокий цитогенетический риск у 23 и стандартный риск - у 44 больных (IMWG, 2016 г.) [135]. Подробная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика больных ММ в дебюте заболевания (n = 127)

Исследуемый параметр	Частота выявления исследуемого параметра
Пол:	
мужчины	44 (35%)
женщины	83 (65%)
Медиана возраста (лет), диапазон	52 (35-63)
Стадия по Durie-Salmon:	
I	18 (14%)
II	19 (15%)
III	90 (71%)
Стадия по ISS:	
I	37 (29%)
II	25 (20%)
III	25 (20%)
нет данных	40 (31%)
Стадия по R-ISS:	
I	18 (14%)
II	29 (23%)
III	20 (16%)
нет данных	60 (47%)
Цитогенетический риск:	
стандартный	44 (35%)
высокий	23 (18%)
нет данных	60 (47%)
Гемоглобин:	
41-119 г/л	75 (59%)
120-150 г/л	52 (41%)
Общий белок:	
52-90 г/л	77 (61%)
90-153,6 г/л	50 (39%)
Альбумин:	
21-34,7 г/л	29 (23%)
35-56 г/л	98 (77%)
Креатинин сыворотки крови:	
44,3-177 мкмоль/л	104 (82%)
178-1526 мкмоль/л	23 (18%)
Кальций сыворотки крови:	
2,02-2,65 ммоль/л	92 (72%)
2,66-4,78 ммоль/л	35 (28%)

Продолжение таблицы 1

Исследуемый параметр	Частота выявления исследуемого параметра
Лактатдегидрогеназа: 71-249 Ед/л 250-799 Ед/л	84 (66%) 43 (34%)
Плазматические клетки в костном мозге: 0,4-30% 30,8-89%	79 (62%) 48 (38%)
Остеодеструктивный процесс: 0-3 очага поражения более 3 литических очагов	37 (29%) 90 (71%)
Наличие плазмоцитом: костные экстрamedуллярные	69 (54%) 62 (49%) 7 (5%)

У 102 больных индукционный этап терапии включал бортезомиб-содержащие курсы: у 83 - VCD (бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон), у 15 - PAD (доксорубин + бортезомиб + дексаметазон), у 4 - VMP (бортезомиб + мелфалан + преднизолон). У 25 больных в качестве индукционной терапии были применены схемы, включающие два таргетных препарата (VRD, Dara-Rd). Всего на индукционном этапе терапии больным было проведено от 4 до 12 курсов (медиана 7). 33 больным потребовалось проведение нескольких линий терапии с включением леналидомид-содержащих курсов, схем с применением ингибиторов протеасом нового поколения (карфилзомиб, иксазомиб) или моноклонального антитела (даратамуаб).

Затем выполнялись мобилизация и сбор стволовых кроветворных клеток (СКК). Схемы, используемые для мобилизации СКК: 1) химиотерапия + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ); 2) только Г-КСФ. По первой схеме химиотерапия в 101 случаях была представлена циклофосфамидом в дозе 4 г/м², в 5 случаях - схемой DНАР (дексаметазон + цисплатин + цитарабин). У 21 больного применяли Г-КСФ на фоне стабильного состояния кроветворения в дозе 10 мкг/кг/сут.

В ретроспективную часть исследования для изучения эффективности повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива заболевания включено 27 пациентов с ММ, которым с 2008 по 2025 гг. была выполнена первичная ауто-ТГСК в качестве консолидации индукционной терапии и повторная ауто-ТГСК на этапе лечения первого рецидива ММ.

Проспективное исследование было посвящено анализу болевого синдрома, обусловленного основным заболеванием или осложнениями проводимой терапии, и психиатрического состояния пациентов с ММ, находившихся на лечении в отделении с 2022 по 2024 гг. В эту группу было включено 100 больных. Из них однократная ауто-ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии ММ в условиях высокодозного мелфалана (140-200 мг/м²) выполнена 26 больным, тандемная ауто-ТГСК – 76 пациентам. На +100 день ауто-ТГСК проводили оценку противоопухолевого ответа согласно рекомендациям IMWG-2016 [135].

Исследование психометрических и неврологических показателей осуществляли в лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови (зав. лабораторией - д.м.н. Выборных Д.Э.).

2.2 Методы исследования

Дизайн исследования ретроспективной части работы представлен на Рисунке 2. Оценку эффективности повторной ауто-ТГСК проводили по показателям ВБП от даты повторной ауто-ТГСК до подтверждения рецидива/прогрессирования ММ и ОВ от даты повторной ауто-ТГСК до смерти пациента от любой причины или даты последнего контакта с больным. Кроме того, при анализе результатов учитывали ВБП от первичной ауто-ТГСК до первого рецидива/прогрессирования заболевания. В работе были также сопоставлены частота и характер инфекционных осложнений, сроки восстановления показателей лейкоцитов ($\geq 1 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) после первичной и повторной ауто-ТГСК.



Рисунок 2 – Дизайн ретроспективного исследования

Дизайн исследования, представленный на Рисунке 3, демонстрирует этапы проспективного исследования. На каждой исследуемой точке (в дебюте заболевания, по завершению 3-4 курсов специфической терапии, перед ауто-ТГСК, в период посттрансплантационной нейтропении, на +100 день ауто-ТГСК) проводили анкетирование, направленное на оценку болевого синдрома с определением его локализации, интенсивности, свойственных характеристик и симптомов. Изучение психического статуса пациентов, а именно наличие/отсутствие депрессии и тревоги, а также исследование приверженности лечению осуществляли перед выполнением ауто-ТГСК, на фоне мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении и через 100 дней после ауто-ТГСК.

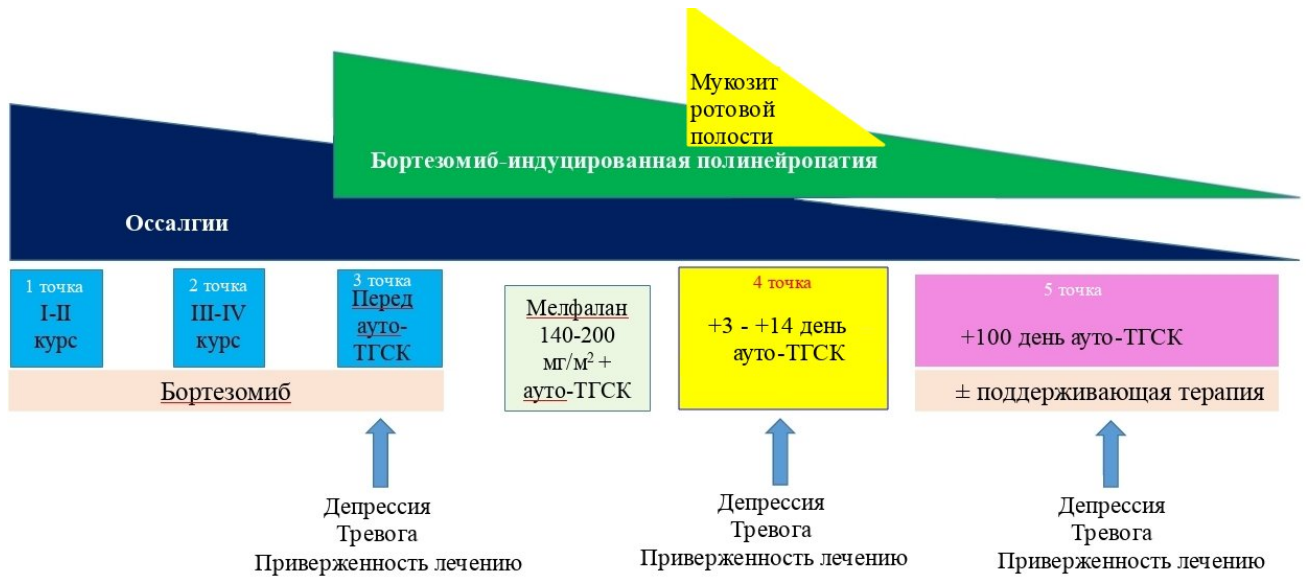


Рисунок 3 – Дизайн проспективного исследования

В качестве консультантов привлекали врача-психиатра с целью проведения оценки психического состояния (психиатрическая оценочная шкала BPRS, шкалы тревоги и депрессии Бека) и врача-невролога для определения состояния нервной системы и выполнения электронейромиографии (ЭНМГ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ).

В исследовании использовались различные валидизированные методики. Болевой синдром характеризовали по:

- опроснику Pain Detect (PD-Q);
- опроснику боли Мак-Гилла (McGill pain questionnaire, MPQ);
- шкале катастрофизации боли (Pain catastrophizing scale, PCS).

Психометрические показатели оценивали по:

- краткой психиатрической оценочной шкале (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS);
- шкале тревоги Бека (Beck anxiety inventory, BAI);
- шкале депрессии Бека (Beck depression inventory, BDI).

Приверженность лечению - степень соответствия поведения пациента

рекомендациям врача в отношении приема лекарственных препаратов, медицинского сопровождения или изменения образа жизни – изучали с применением опросника количественной оценки приверженности лечению (КОП-25).

2.2.1 Опросник Pain Detect (PD-Q)

PD-Q - это скрининговый опросник для самоотчета, разработанный для оценки характера течения боли и диагностики нейропатического компонента боли [136].

Нейропатическая боль, в отличие от ноцицептивной, не является сигналом о повреждении тканей и не имеет защитной функции. Ее причина – возникновение патологических изменений в самой нервной системе на разных ее уровнях.

PD-Q состоит из ВАШ и 9 пунктов, где 7 характеризуют сенсорные симптомы боли, 1 пункт - характер течения боли, 1 – пространственную локализацию боли (приложение А). Итоговая сумма баллов, варьирующая от 19 до 38, указывает на невропатическую боль, от -1 до 12 – на отсутствие невропатического компонента, а значения 13-18 составляют зону неопределенной характеристики боли [137].

2.2.2 Опросник боли Мак-Гилла (MPQ)

Опросник представляет собой шкалу оценки боли, разработанную в Университете Макгилла Мелзаком и Торгерсоном в 1971 г. Методика позволяет пациентам охарактеризовать качество и интенсивность боли, которую они испытывают [138].

Опросник состоит из 20 разделов, включающих 78 параметров для оценки сенсорного (восприятие боли), аффективного (внешнее проявление эмоций) и эвалюативного (субъективная оценка интенсивности боли) восприятий (приложение Б). Каждый дескриптор боли соответствует 1 баллу [139]. Таким образом, итоговая сумма баллов для сенсорного фактора варьирует от 0 до 54, для аффективного – от 0 до 19, для эвалюативного – от 0 до 5.

2.2.3 Шкала катастрофизации боли (PCS)

Интенсивность субъективного переживания боли индивидуальна, и не всегда напрямую связана с раздражителем. Термин «катастрофизация» определяется как «преувеличенная негативная ментальная установка, проявляющаяся во время фактического или ожидаемого болезненного опыта» [140].

PCS описывает мысли и чувства, испытываемые пациентами во время боли [141]. Шкала состоит из трех субшкал (приложение В):

1. Мысленная жвачка – навязчивые мысли, тревога, неспособность противостоять мыслям о боли (максимальный балл 16);
2. Преувеличение – переоценка тяжести боли, ожидание негативных последствий (максимальный балл 12);
3. Безднадежность – аггравация силы и значения болевого синдрома, неспособность совладания с болью (максимальный балл 24).

Общий балл PCS рассчитывается путем суммирования ответов на 13 вопросов, максимальные значения при этом составляют 52 балла и свидетельствуют о наивысшем уровне катастрофизации боли пациентом [142].

2.2.4 Краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS)

BPRS - клиническая психиатрическая шкала из 18 пунктов для оценки степени выраженности продуктивной психопатологической симптоматики (приложение Г), - проводится врачом-психиатром [143]. Итоговая сумма баллов от 19 до 39 свидетельствует об отсутствии/низком уровне нарушений, от 40 до 60 – о среднем, от 61 до 126 – о высоком уровне нарушений [144].

2.2.5 Шкала тревоги Бека (BAI)

BAI является одним из самых популярных инструментов скрининга симптомов тревоги, оценки степени ее выраженности [145].

Опросник состоит из 21 вопроса (приложение Д), оценивающего чувство тревоги по 3-х бальной системе [146]. Итоговая сумма баллов, варьирующая в пределах до 21 балла включительно свидетельствует о незначительном уровне тревоги, в пределах от 22 до 35 баллов - о среднем уровне, а 36 баллов и более (при максимуме 63 балла) означает высокую выраженность тревоги [147].

2.2.6 Шкала депрессии Бека (BDI)

BDI направлена на скрининг симптомов депрессии [148]. Шкала состоит из 21 вопроса, касающихся наиболее часто встречаемых специфических симптомов и жалоб, с ответами по 3-х бальной системе (приложение Е). Итоговая сумма баллов 0-9 свидетельствует об отсутствии депрессивных симптомов, 10-15 – о легкой депрессии, 16-19 – об умеренной депрессии, 20-63 – о выраженной и тяжелой депрессии [149].

2.2.7 Количественная оценка приверженности лечению (КОП-25)

КОП-25 включает 25 вопросов и позволяет определить важность для пациента и его готовность к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни (приложение Ж). Суммируя баллы в каждой категории, рассчитывается интегральная приверженность лечению со следующими значениями: 50% и менее свидетельствует о низкой приверженности лечению больных, 51-75% – о средней, более 76% – о высокой приверженности (Таблица 2) [150].

Таблица 2 – Расчет приверженности лечению

Показатель		Символ	Вопросы, баллы ответов на которые суммируются	Формула расчета показателя
Приверженность лекарственной терапии	Важность лекарственной терапии	Md	2, 3, 4, 6, 14	$Cd = 1 \div \frac{(30 \div Md) \times (60 \div Gd)}{2} \times 100,$ где Cd – приверженность к лекарственной терапии, %
	Готовность к лекарственной терапии	Gd	16, 17, 18, 20, 21	
Приверженность медицинскому сопровождению	Важность медицинского сопровождения	Mm	1, 5, 10, 11, 13	$Cm = 1 \div \frac{(30 \div Mm) \times (60 \div Gm)}{2} \times 100,$ где Cm – приверженность к медицинскому сопровождению, %
	Готовность к медицинскому сопровождению	Gm	16, 19, 20, 24, 25	
Приверженность модификации образа жизни	Важность модификации образа жизни	Mc	7, 8, 9, 12, 15	$Cc = 1 \div \frac{(30 \div Mc) \times (60 \div Gc)}{2} \times 100,$ где Cc – приверженность к модификации образа жизни, %
	Готовность к модификации образа жизни	Gc	19, 22, 23, 24, 25	
$C = \frac{Cm + 2Cc + 3Cd}{6},$ где C – интегральная приверженность лечению, %.				

2.2.8 Электроэнцефалография (ЭЭГ)

ЭЭГ выполняли для оценки характера электрической деятельности головного мозга у 80 больных перед выполнением ауто-ТГСК и через 100 дней после трансплантации.

ЭЭГ - исследование, которое представляет собой метод графической регистрации электрической активности головного мозга. ЭЭГ проводят с помощью электродов, расположенных на интактных покровах головы. В зависимости от частотного диапазона, а также от амплитуды, формы волны, топографии и типа реакции различают ритмы ЭЭГ (альфа-, бета-, гамма-, тета- и дельта-ритмы).

Соотношение активности различных ритмов в головном мозге позволяет оценить спектральный анализ ЭЭГ и выявить патологию.

Депрессия и тревога, как наиболее устойчивые эмоциональные нарушения, могут иметь свои ЭЭГ-маркеры. Наиболее часто к ним относят фронтальную асимметрию альфа мощности и регионально-специфичные изменения мощности в бета диапазонах [151]. Учитывая, что депрессивные и тревожные состояния могут сопровождаться трудностями засыпания и частыми пробуждениями, к ЭЭГ-маркерам также относят сокращение длительности медленноволновых стадий сна.

2.2.9 Электронейромиография (ЭНМГ)

ЭНМГ, как метод диагностики нарушений нервно-мышечной системы, основанный на показателях биоэлектрической активности мышц, проводили также у 80 больных перед выполнением ауто-ТГСК и на + 100 день после трансплантации в лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. лаб. д.м.н. Выборных Д.Э.).

ЭНМГ – метод диагностики нарушений нервно-мышечной системы, основанный на показателях биоэлектрической активности мышц. С целью оценки функционального состояния периферических нервов с помощью электромиографа «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» определяли такие параметры, как амплитуда моторного и сенсорного ответов, а также скорость проведения импульса (СПИ) по двигательным и чувствительным волокнам. Исследовали следующие нервы: малоберцовый нерв (n. peroneus motor), икроножный нерв (n. suralis sensor), срединный нерв (n. medianus motor, n. medianus sensor).

Классификация степени тяжести бортезомибиндуцированной полинейропатии (БИПН) в зависимости от электрофизиологических характеристик представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Классификация степени тяжести БИПН на основе ЭНМГ-характеристик

Степень тяжести БИПН	Амплитуда ответа, мВ	СПИ, м/с
I	В пределах нормы или снижена менее 20% от нормы	В пределах нормы или замедлена менее 20% от нормы
II	Снижена на 21-50% от нормы	Снижена на 21-40% от нормы
III	Снижена на 51-80% от нормы	Снижена на 41-60% от нормы
IV	Снижение более 80% или отсутствие амплитуды ответа	Снижение более 60% или полное отсутствие проводимости импульса

2.2.10 Другие методы исследования

Степень тяжести БИПН и оценку нежелательного явления бортезомиба осуществляли с использованием общих критериев токсичности Национального института рака США – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) (Таблица 4) [152].

Таблица 4 – Международная шкала токсичности NCI-CTCAE (версия 5.0)

Степень токсичности	Жалобы	Клинические проявления
0	Нет	Нет
I	Парестезия (онемение и покалывание в пальцах рук и ног)	Снижение глубоких сухожильных рефлексов, но без нарушения функции
II	Онемение и жжение, отечность, слабость в кистях и стопах, боли	Парестезия и/или гипестезия болевой чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, но без снижения ежедневной жизненной активности
III	Слабость и нарушение функции конечности, непереносимая парестезия	Потеря чувствительности или тяжелая парестезия с нарушением ежедневной жизненной активности
IV	Постоянная потеря чувствительности с утратой функций	Паралич

Анализ клинического течения мукозита ротовой полости на фоне миелотоксического агранулоцитоза проводили в период с +3 по +14 дни ауто-ТГСК. Степень тяжести мукозита определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: I степень – эритема, болезненность встречается редко, II степень – изъязвление, возможность есть твердую пищу, III – изъязвление, приводящее к необходимости жидкого питания, IV – изъязвление, сопровождающееся отсутствием возможности питаться через рот [95].

2.2.11 Статистический анализ

Для анализа результатов были использованы стандартные методы описательной статистики и графической визуализации, регрессионного анализа с учетом повторных наблюдений, событийного анализа. Количественные переменные были представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

В событийном анализе для оценки распределений использовали оценки Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. Для оценки влияния факторов на распределение целевого признака применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с указанием в качестве меры связи значения отношения рисков (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). При расчете ВВП после повторной ауто-ТГСК неблагоприятным событием считали рецидив или прогрессирование ММ. Наблюдения без рецидива/прогрессирования подвергались цензурированию на дату последнего контакта.

Для оценки влияния клинико-демографических факторов на динамику показателей использовали многофакторные статистические методы с учетом повторных измерений у одних и тех же участников. Для изучения взаимосвязей между исследуемыми переменными использовался регрессионный анализ, включая возможность учета нелинейных зависимостей.

$P \leq 0,05$ считали отражающим статистическую значимость.

Все этапы статистической обработки и построения графиков выполнялись с использованием программного обеспечения «SAS 9.4» (SAS Institute Inc., Cary, NC, США), также учитывали методические рекомендации по дизайну исследования и анализу данных опросников [153].

Статистические исследования выполнены совместно с сотрудниками информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отделом – к.т.н. Куликов С. М.).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОЙ АУТО-ТГСК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВОГО РЕЦИДИВА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

27 пациентам (14 мужчин и 13 женщин) в период с 2008 по 2025 гг. была выполнена первичная ауто-ТГСК в качестве консолидации индукционной терапии и повторная ауто-ТГСК на этапе лечения первого рецидива ММ. Медиана возраста на момент выполнения первичной ауто-ТГСК составила 54 года (37-64 года), на момент повторной ауто-ТГСК - 56 лет (41-66 лет).

В первой линии терапии первичная ауто-ТГСК в виде однократной выполнена 22 пациентам, тандемной – 5. Повторная ауто-ТГСК в качестве лечения иммунохимического рецидива проведена у 14 больных, клинического – у 13 пациентов. При клиническом варианте рецидива в 11 случаях, помимо повышения содержания плазматических клеток в костном мозге и парапротеина в сыворотке крови или моче, отмечали увеличение размеров или появление новых плазмоцитом/остеодеструкций, а в 2 случаях – миеломную нефропатию. Подробная характеристика больных ММ представлена в Таблице 5.

Для повторной ауто-ТГСК в 25 случаях использовали криоконсервированные CD34+ клетки, заготовленные ранее перед выполнением первичной трансплантации. Время хранения клеток до выполнения первичной ауто-ТГСК составило 1-8 месяцев (медиана 3 месяца), до повторной – 5-115 месяцев (медиана 61 месяцев). Ремобилизацию СКК проводили 2 пациентам по схеме циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ 5 мкг/кг/сут, количество заготовленных CD34+ клеток составило 5,22×10⁶/кг и 8,45×10⁶/кг.

Цитогенетический профиль в дебюте/рецидиве ММ был исследован лишь у 5 пациентов, поскольку в представленный период времени этот тест не использовался рутинно.

Таблица 5 – Характеристика больных ММ, которым проведена повторная ауто-ТГСК

Исследуемый параметр	Число больных, n = 27	Разброс значений (медиана)
Ауто-ТГСК в первой линии терапии: однократная тандемная	22 5	
Противоопухолевый ответ через 100 дней после первичной ауто-ТГСК: ПР ОХЧР ЧР	20 5 2	
Время от первичной ауто-ТГСК до рецидива/прогрессирования заболевания: ≤ 18 месяцев > 18 месяцев ≤ 36 месяцев > 36 месяцев	5 22 13 14	4-86 (37 месяцев)
Вариант рецидива: иммунохимический клинический рецидив	14 13	
Противорецидивная терапия: 1 линия 2 линии	20 7	
Время от первичной ауто-ТГСК до повторной:		5-108 (59 месяцев)
Режим кондиционирования при повторной ауто-ТГСК: мелфалан 140 мг/м ² мелфалан 200 мг/м ²	1 26	
Количество перелитых CD34+ клеток при повторной ауто-ТГСК		2,61-10,2 × 10 ⁶ /кг CD34+ клеток (4,3 × 10 ⁶ /кг)
Поддерживающая терапия после повторной ауто-ТГСК в течение 12 месяцев: бортезомиб леналидомид даратумумаб не проводили	2 9 3 13	

Продолжение таблицы 5

Исследуемый параметр	Число больных, n = 27	Разброс значений (медиана)
Время от повторной ауто-ТГСК до рецидива/прогрессирования ММ:		3-95 (26 месяцев)

3.1 Противоопухолевый эффект после выполнения повторной ауто-ТГСК

Повторная ауто-ТГСК была выполнена на фоне ПР заболевания у 10 (37%), ОХЧР – у 11 (41%) и частичной ремиссии (ЧР) – у 6 (22%) больных.

Оценку противоопухолевого эффекта после повторной ауто-ТГСК проводили через 100 дней после ее выполнения. Согласно полученным данным, ПР заболевания, свидетельствующая об отсутствии клинико-лабораторных признаков патологического процесса, была установлена у 15 (63%) пациентов. ОХЧР (сохранение следовой секреции парапротеина) была зарегистрирована у 6 пациентов, что составило 25% от общего числа обследованных, ЧР – у 3 (12%) больных. У 3 пациентов противоопухолевый ответ не оценен в связи с ранним посттрансплантационном сроком (менее 100 дней после ауто-ТГСК).

Полученные результаты демонстрируют, что повторная ауто-ТГСК обеспечила значимый противоопухолевый эффект, благодаря которому частота ПР возросла с 37% до 56% за счет снижения ОХЧР в 3 случаях и ЧР в 2 случаях (Таблица 6, Рисунок 4).

Таблица 6 – Достижение глубокого противоопухолевого ответа в результате выполнения повторной ауто-ТГСК

Противоопухолевый ответ	Частота противоопухолевого ответа	
	перед повторной ауто-ТГСК (n = 27)	после повторной ауто-ТГСК (n = 24)
ПР	10 (37%)	15 (63%)
ОХЧР	11 (41%)	6 (25%)
ЧР	6 (22%)	3 (12%)

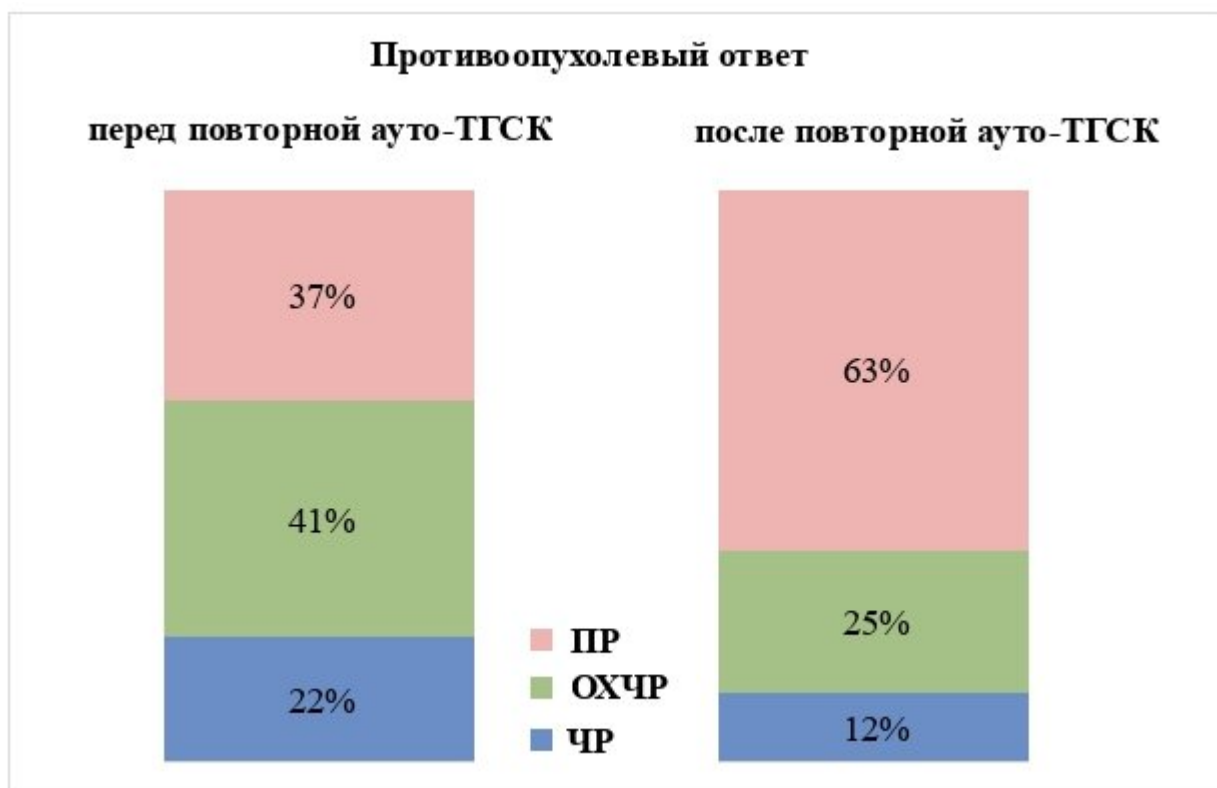


Рисунок 4 – Изменение фазы заболевания в результате выполнения повторной ауто-ТГСК

У 15 больных с подтвержденной полной гематологической ремиссией была исследована минимальная остаточная болезнь методом иммунофенотипирования. У 6 (40%) больных отмечено отсутствие минимальной остаточной болезни (МОБ-негативность).

3.2 Показатели выживаемости больных множественной миеломой после выполнения повторной ауто-ТГСК

Длительность наблюдения за пациентами от момента диагностики ММ составила от 19 до 190 месяцев (медиана 149 месяцев), время наблюдения после повторной ауто-ТГСК - от 2 до 95 месяцев (медиана 75 месяцев). Ремиссия заболевания сохраняется у 13 (48%) больных, прогрессирование/рецидив ММ документированы у 14 (52%) пациентов. На момент анализа результатов живы 20

(74%) больных, умерли 7 пациентов (6 – от прогрессирования ММ, 1 – от COVID-19).

Эффективность повторной ауто-ТГСК в первую очередь оценивали по показателям ВБП после повторной ауто-ТГСК, медиана которой составила 26 месяцев. При этом 4-летняя выживаемость без признаков прогрессирования заболевания и без специфической терапии равнялась 20% (Рисунок 5).

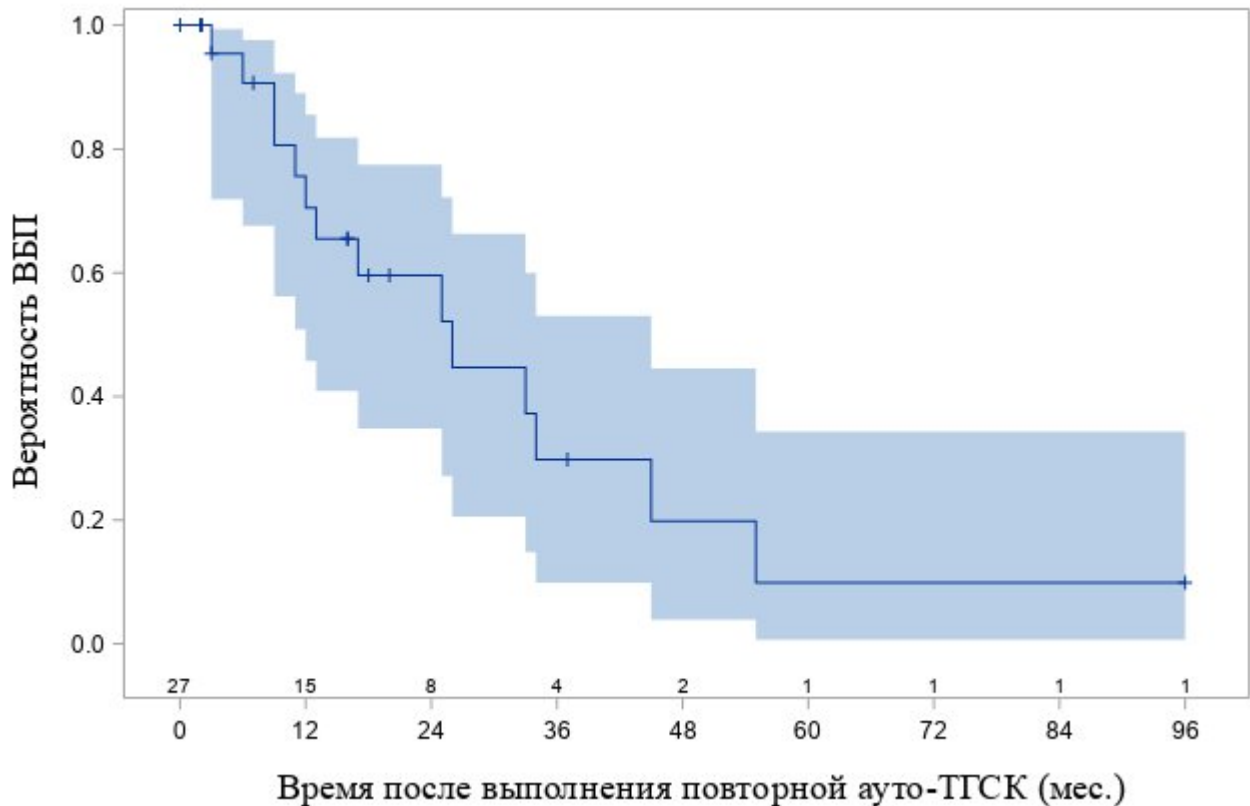


Рисунок 5 – Выживаемость без прогрессирования больных ММ от даты повторной ауто-ТГСК

При оценке ОВ больных после повторной ауто-ТГСК отмечены весьма оптимистичные результаты: медиана составила 75 месяцев, при этом 3-летняя выживаемость достигла 77%, а 6-летняя - 66% (Рисунок 6).

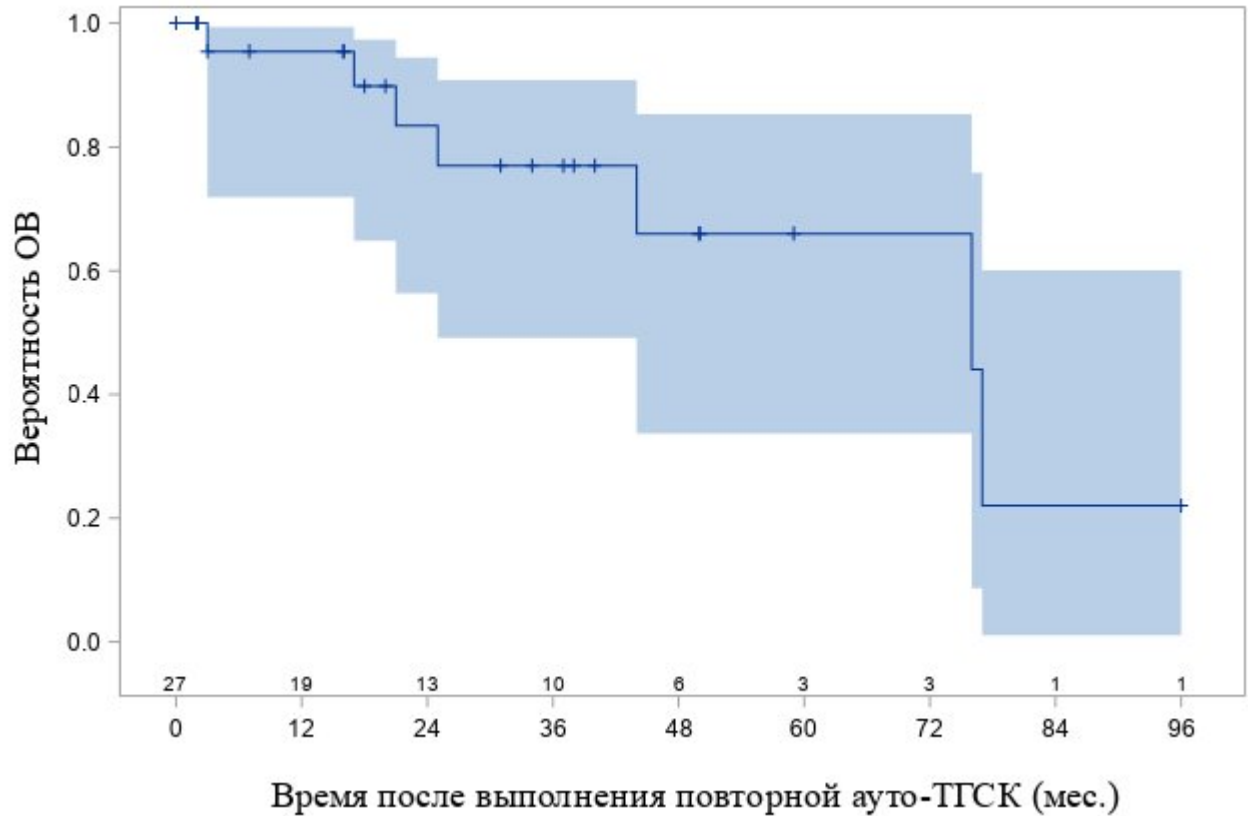


Рисунок 6 – Общая выживаемость больных ММ от даты выполнения повторной ауто-ТГСК

3.3 Определение прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных множественной миеломой

Для определения прогностических факторов, возможно влияющих на показатели ВВП и ОВ после повторной ауто-ТГСК, был проведен анализ таких параметров, как возраст в момент рецидива, количество первичных ауто-ТГСК (однократная против тандемной), длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК (≤ 18 против > 18 месяцев, ≤ 36 против > 36 месяцев) и глубина противоопухолевого ответа, документированная перед повторной ауто-ТГСК и через 100 дней после ее выполнения (ПР против ОХЧР+ЧР), вариант рецидива (иммунохимический против клинического), число линий терапии при лечении рецидива ММ, применение поддерживающей терапии после повторной ауто-ТГСК.

Ввиду малого объема выборки использовалась однофакторная модель Кокса для каждого признака независимо (Таблица 7).

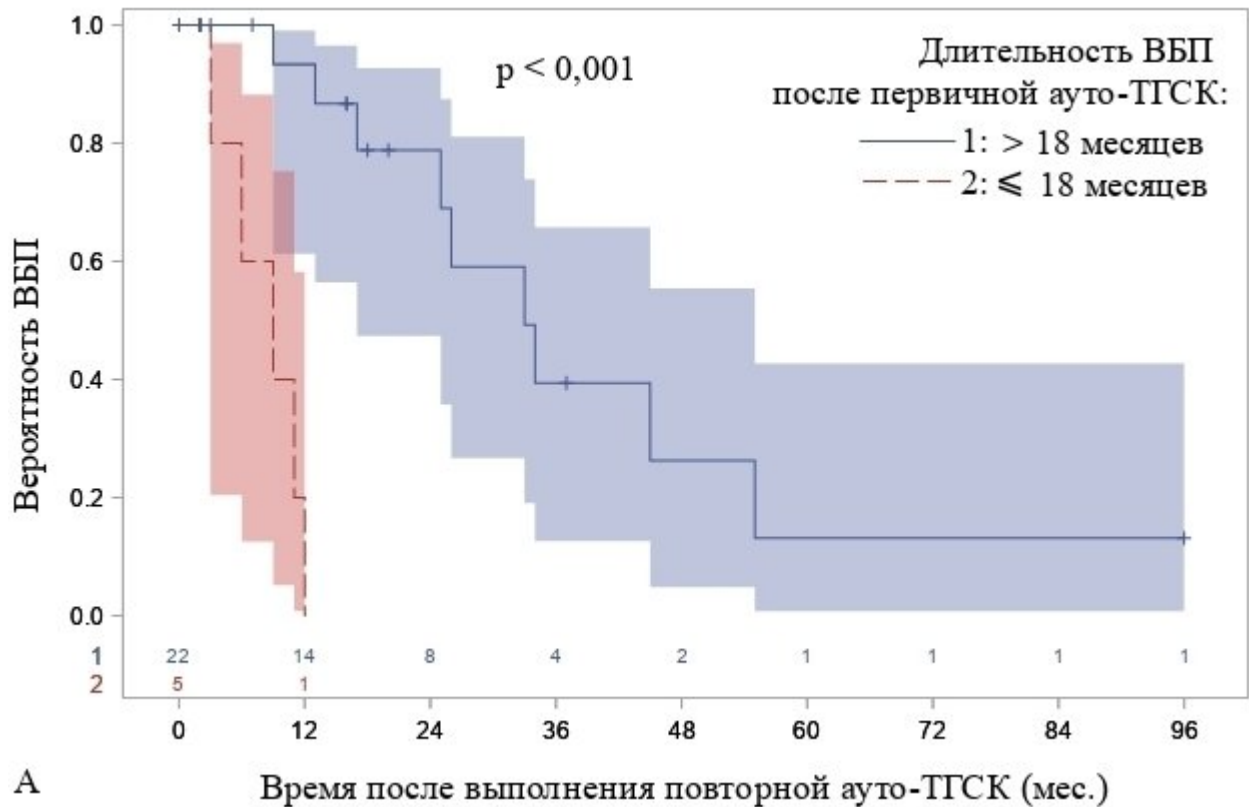
Таблица 7 – Зависимость выживаемости (ВБП и ОВ) после повторной ауто-ТГСК от исследуемых клинических параметров

Параметр	ВБП			ОВ		
	ОР	95% ДИ	P χ^2	ОР	95% ДИ	P χ^2
Возраст в момент рецидива	1,9	0,6-5,64	0,27	2,25	0,4-12	0,3
Количество первичных ауто-ТГСК	0,2	0,03-1,5	0,1	0,47	0,05-4,2	0,5
Противоопухолевый ответ перед повторной ауто-ТГСК	1,3	0,5-3,9	0,6	1,4	0,3-7,7	0,7
Противоопухолевый ответ через 100 дней после повторной ауто-ТГСК	0,98	0,3-2,9	0,96	1,2	0,2-6,3	0,8
Длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК (18 месяцев)	0,03	0,004-0,29	0,002	0,2	0,04-1,2	0,07
Длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК (36 месяцев)	0,3	0,09-1,2	0,08	0,3	0,03-2,5	0,25
Вариант рецидива	0,5	0,2-1,5	0,2	1,2	0,25-6,2	0,8
Число линий терапии при лечении рецидива ММ	0,4	0,1-1,8	0,24	1,2	0,1-11	0,87
Применение поддерживающей терапии после повторной ауто-ТГСК	1,1	0,35-3,4	0,9	0,98	0,2-5	0,98

Достоверная зависимость ВБП после повторной ауто-ТГСК обнаружена только от параметра «длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК > 18 месяцев»: ОР = 0,03, 95% ДИ = 0,004 - 0,29, хи-квадрат p-value (P χ^2) = 0,002.

3.3.1 Влияние длительности выживаемости без прогрессирования после первичной ауто-ТГСК на выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после повторной ауто-ТГСК

Результаты, полученные в ходе исследования методом Каплана-Мейера (значимость лог-рангового теста), подтвердили зависимость эффективности повторной ауто-ТГСК от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК (Рисунок 7).



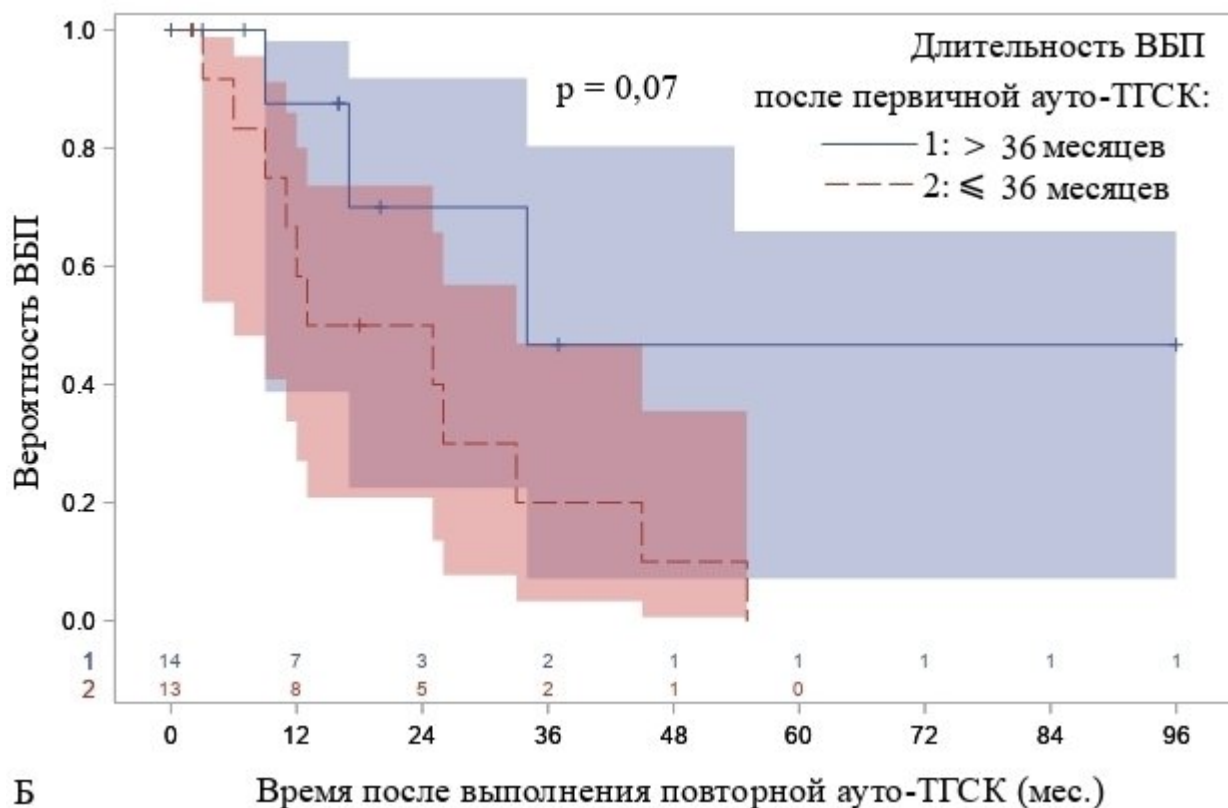


Рисунок 7 – Выживаемость без прогрессирования больных ММ от даты повторной ауто-ТГСК в зависимости от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК: А – ВБП после первичной ауто-ТГСК \leq или $>$ 18 месяцев, Б – \leq или $>$ 36 месяцев

Показатели ВБП были достоверно выше у больных в группе с первой ремиссией $>$ 18 месяцев по сравнению со второй группой (\leq 18 месяцев) (медиана 32 месяца против 9 месяцев; $p < 0,001$).

При сопоставлении длительности ВБП после повторной ауто-ТГСК в зависимости от продолжительности периода ВБП после первичной ауто-ТГСК \leq или $>$ 36 месяцев не удалось подтвердить достоверных различий, однако четко прослеживается тенденция к наилучшим результатам в случае длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК, превышающей 3-летний период (медиана 34 месяцев против 25 месяцев; $p = 0,07$).

3.3.2 Влияние длительности выживаемости без прогрессирования после первичной ауто-ТГСК на общую выживаемость больных множественной миеломой после повторной ауто-ТГСК

Анализируя влияние различных клиничко-анамнестических факторов на показатели ОВ после повторной ауто-ТГСК, удалось определить достоверную зависимость выживаемости от сроков рецидива/прогрессирования заболевания после первичной ауто-ТГСК (Рисунок 8).

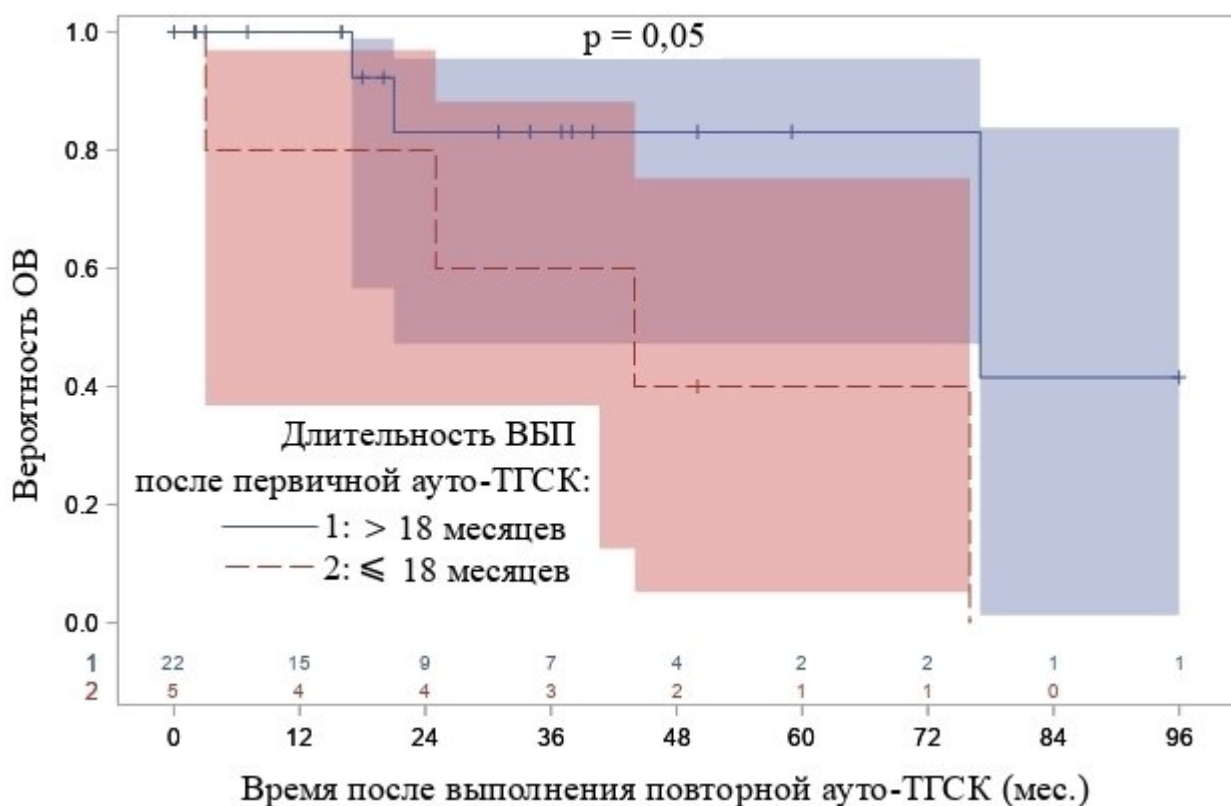


Рисунок 8 – Общая выживаемость больных ММ от даты повторной ауто-ТГСК в зависимости от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК: ВВП после первичной ауто-ТГСК \leq или $>$ 18 месяцев

При длительности ВВП после первичной ауто-ТГСК $>$ 18 месяцев медиана ОВ составила 76 месяцев, в то время как в группе больных с ВВП \leq 18 месяцев медиана ОВ не превышает 4 лет ($p = 0,05$). Однако изучение влияния длительности ВВП после

первичной ауто-ТГСК $>$ или ≤ 36 месяцев на ОВ не выявило значимых различий.

3.3.3 Влияние количества первичных ауто-ТГСК на выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой после повторной ауто-ТГСК

При проведении однофакторного анализа не удалось определить достоверной зависимости ВБП после повторной ауто-ТГСК от количества первичных ауто-ТГСК. Тем не менее нам представилось интересным изобразить вероятность ВБП после повторной ауто-ТГСК графически. Как представлено на Рисунке 9, медиана ВБП в случае выполнения однократной первичной ауто-ТГСК составила 25 месяцев, в то время как в группе больных с тандемной ауто-ТГСК медиана ВБП не была достигнута в течение 8 лет ($p = 0,08$).

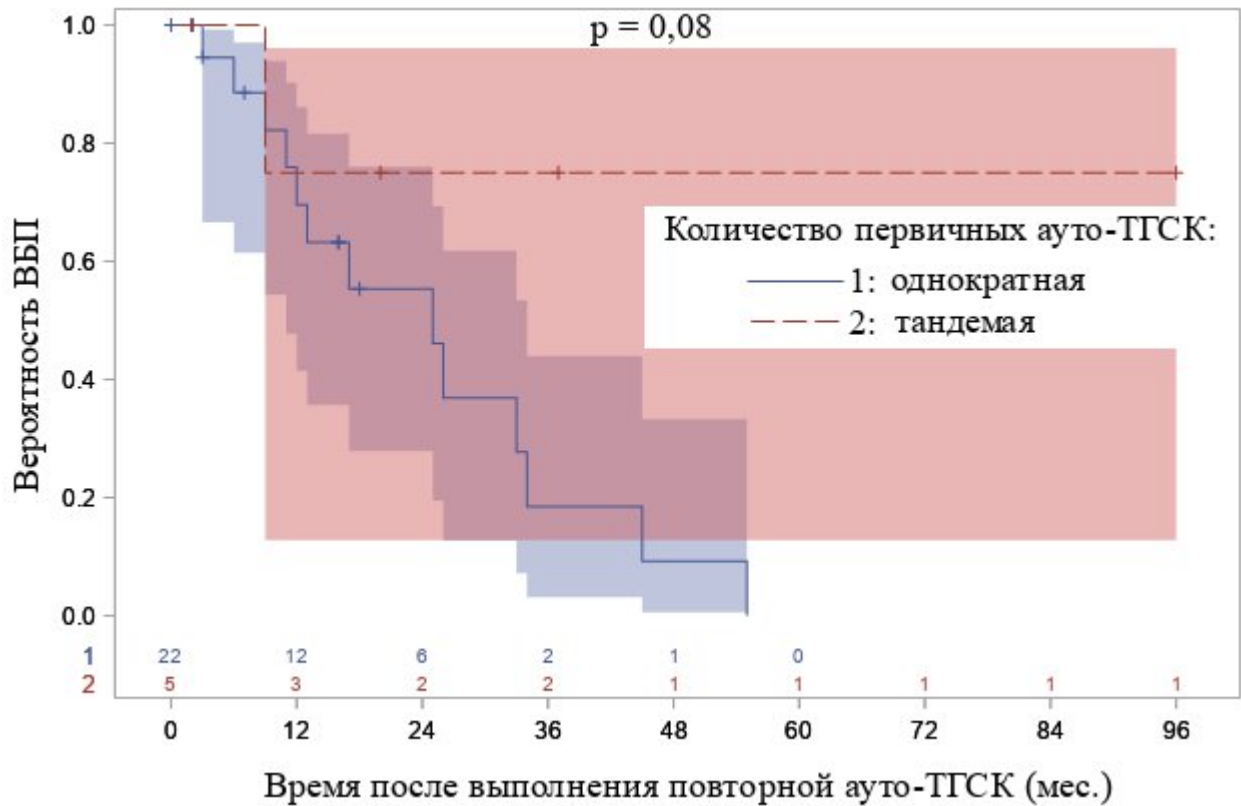
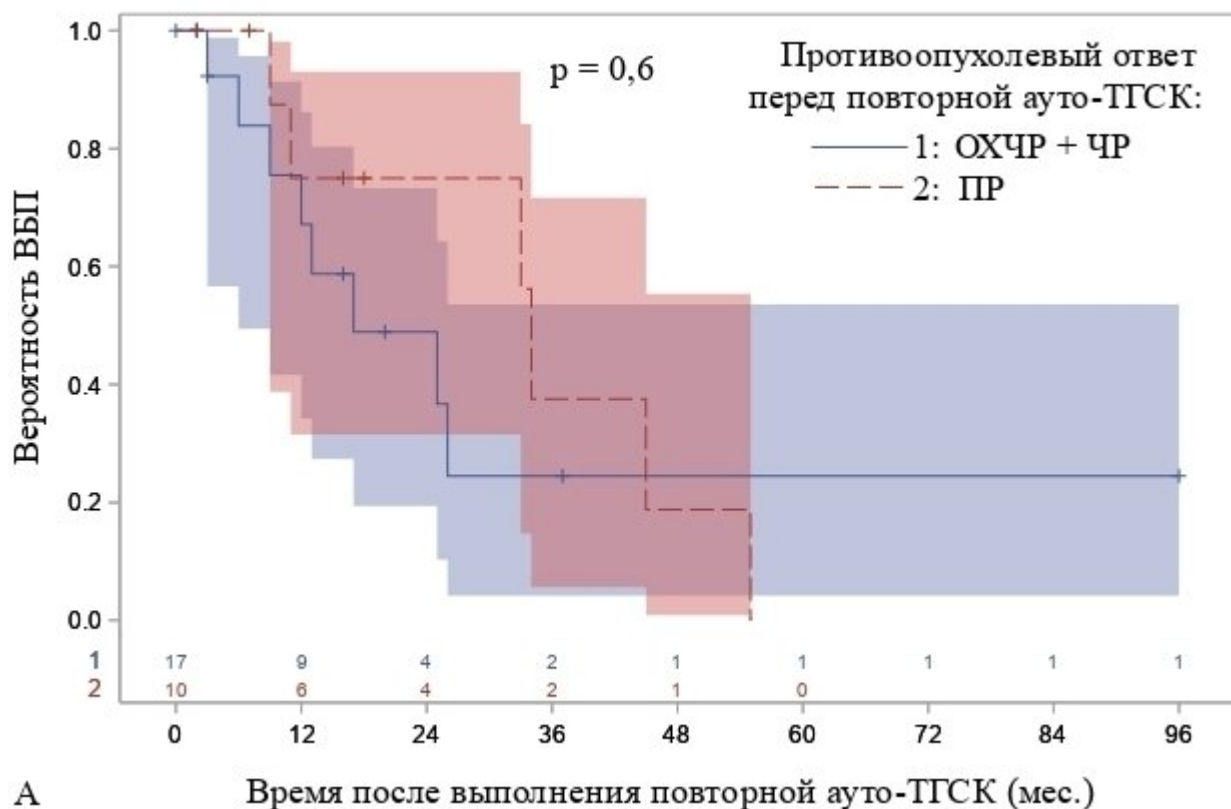


Рисунок 9 – ВБП после повторной ауто-ТГСК в зависимости от количества первичных ауто-ТГСК в первой ремиссии ММ

Возможно, малое число больных с первичной тандемной ауто-ТГСК не позволило выявить достоверные различия в этом сопоставлении, однако выживаемость больных после повторной ауто-ТГСК, получивших тандемную ауто-ТГСК в качестве первичной консолидации, весьма оптимистична.

3.3.4 Влияние фазы заболевания на показатели выживаемости больных множественной миеломой

Анализ зависимости показателей ВБП после повторной ауто-ТГСК от глубины противоопухолевого ответа как перед выполнением повторной ауто-ТГСК, так и через 100 дней после нее, не установил достоверных различий. Возможно, это объясняется малым числом больных, включенных в исследование. Однако отмечена некоторая тенденция к увеличению времени без прогрессирования заболевания в случае достижения ПР как перед повторной ауто-ТГСК (медиана 32 против 18 месяцев; $p = 0,6$), так и после ее выполнения (медиана 32 против 25 месяцев; $p = 0,96$) (Рисунок 10).



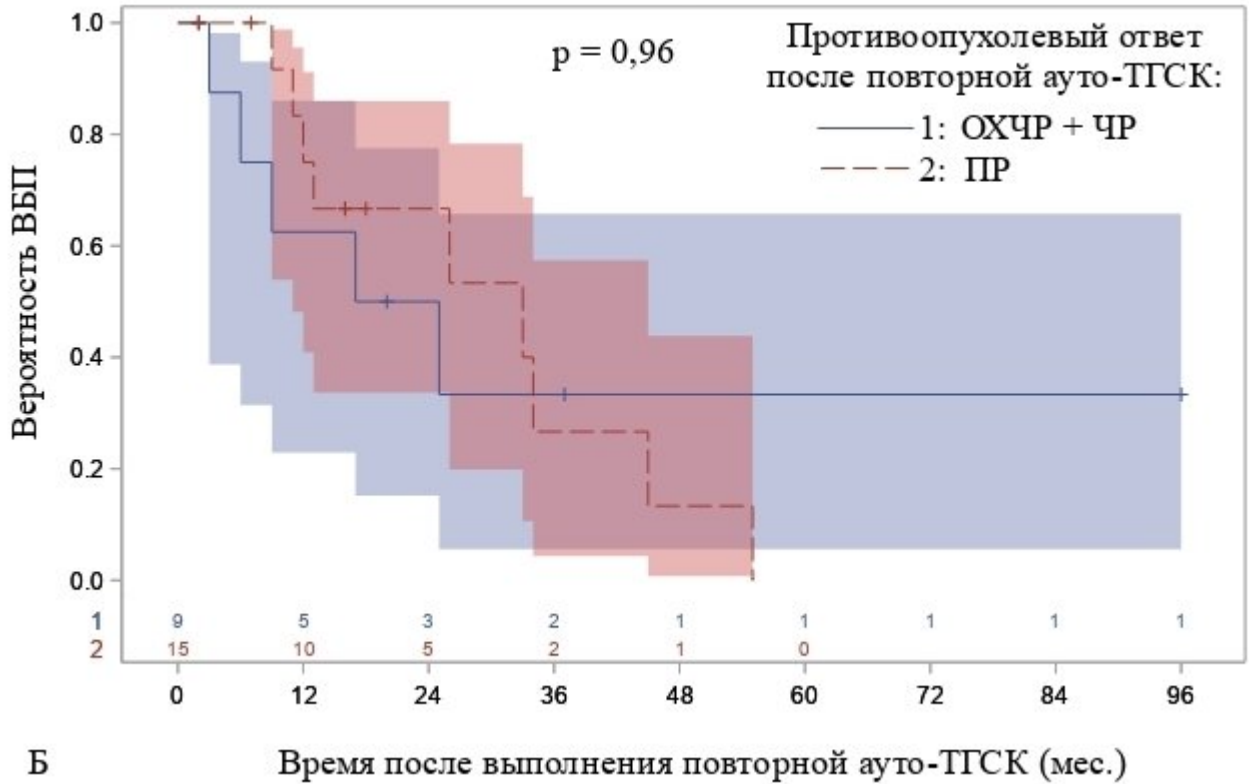


Рисунок 10 – Выживаемость без прогрессирования больных ММ от даты повторной ауто-ТГСК в зависимости от глубины противоопухолевого ответа (ПР против ОХЧР+ЧР): А - противоопухолевый ответ перед повторной ауто-ТГСК, Б - противоопухолевый ответ после повторной ауто-ТГСК

Более подробно нами рассмотрена группа из 7 больных, у которых ПР заболевания была документирована как перед выполнением первичной ауто-ТГСК, так и перед повторной ауто-ТГСК (Рисунок 11).

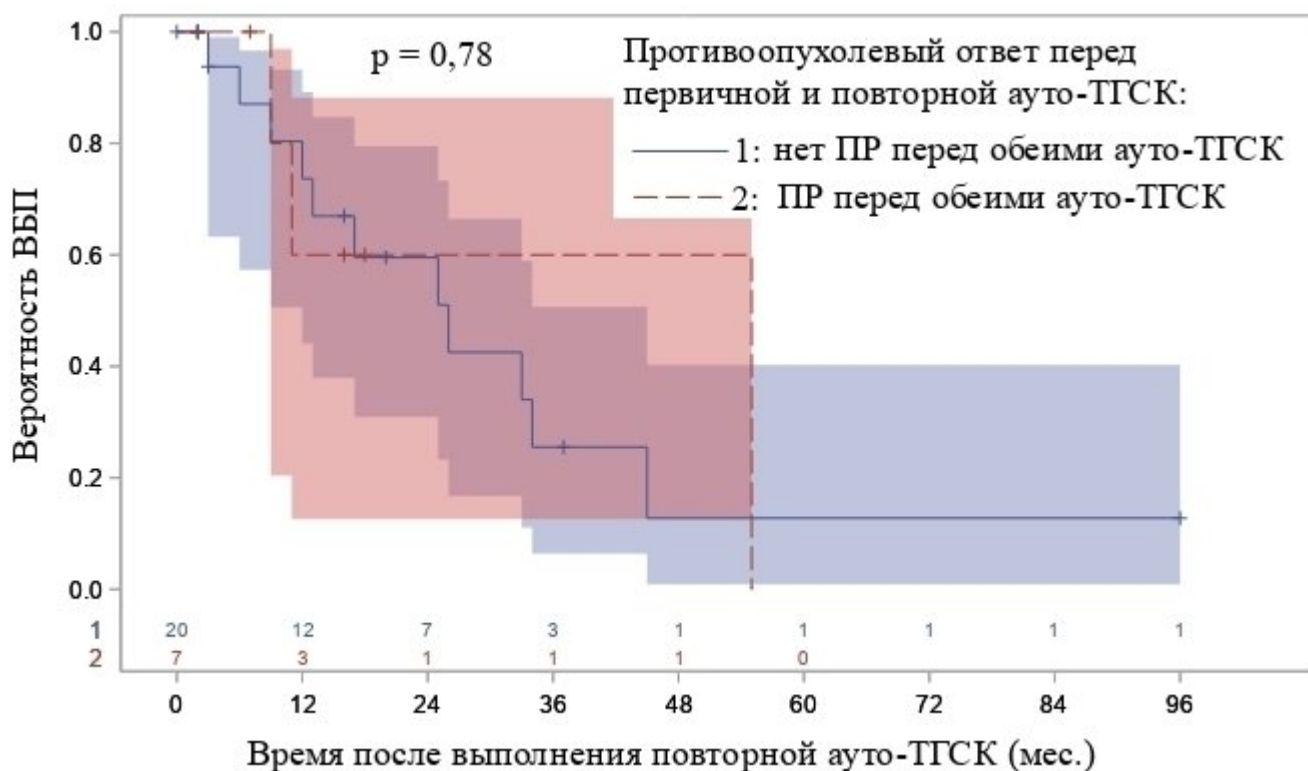


Рисунок 11 – Выживаемость без прогрессирования в группе больных ММ с полной ремиссией заболевания перед первичной и перед повторной ауто-ТГСК

Значительные различия по показателям ВВП после повторной ауто-ТГСК были отмечены между исследуемой в данном разделе группой ($n = 7$) и остальными пациентами ($n = 20$): медиана ВВП составила 54 месяца против 26 месяцев, соответственно. При этом в группе больных с ПР перед первичной и повторной ауто-ТГСК были живы без признаков заболевания более 4 лет 60% пациентов, в то время как в группе больных с иным противоопухолевым ответом - 13%. Однако достоверного статистического подтверждения получить не удалось ($p = 0,78$), вероятно, это обусловлено малым числом наблюдаемых больных.

При сопоставлении параметров ОВ после повторной ауто-ТГСК в зависимости от глубины противоопухолевого ответа до или после повторной ауто-ТГСК не выявлено значимых различий. С наибольшей вероятностью достижение высоких значений ОВ обусловлено эффективным контролем рецидива ММ после повторной

ауто-ТГСК. Современные препараты в рамках многокомпонентной терапии нивелировали прогностическую значимость исследованных нами параметров, существенно влияя на клинический исход.

В качестве иллюстрации влияния длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК на ВБП после повторной ауто-ТГСК приводим клинические примеры двух пациентов с ММ.

Клинический пример №1.

Мужчина, 58 лет, в 2014 г. отметил прогрессирующую слабость. В гемограмме обнаружена анемия до 80 г/л.

При обследовании по месту жительства (г. Королев) иммунохимическое исследование крови и мочи выявило секрецию парапротеина G λ (26,7 г/л) и экскрецию белка B-J λ (0,58 г/сут). Содержание β_2 - микроглобулина составило 3,33 мг/л. В миелограмме - 18,6% плазматических клеток.

В биохимическом анализе крови показатели в пределах нормы. По данным рентгенологического исследования костей (череп, шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника, плечевые кости, тазобедренные суставы с захватом бедренных костей, ребра) отмечены единичные очаги остеолита. Цитогенетическое исследование методом FISH не выполнялось.

Установлен диагноз: множественная миелома, протекающая с секрецией парапротеина G λ , экскрецией белка B-J λ , анемией, единичными остеолитическими очагами, III A стадия по Durie-Salmon, I стадия по ISS.

Индукционная терапия, проведенная по месту жительства, включала 9 курсов VCD, в результате которых была достигнута ПР заболевания.

Мобилизацию СКК проводили в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по схеме циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ 5 мкг/кг/сут. Заготовлено 8,84x10⁶/кг CD34+ клеток.

На фоне ПР заболевания 28.04.2015 была выполнена ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м²), перелито 4,46x10⁶/кг CD34+ клеток. На 100-й день после ауто-ТГСК

результаты контрольного обследования свидетельствовали о сохраняющейся ПР заболевания.

Затем в течение года проводилась поддерживающая терапия бортезомибом в дозе $1,3 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 2 недели. Каждые три месяца выполняли мониторинг заболевания, – противоопухолевый ответ расценивался как ПР.

На сроке +27 месяцев констатирован рецидив секреции парапротеина G λ в следовом количестве. При динамическом наблюдении в течение 1 года 5 месяцев уровень парапротеина медленно нарастал до $21,7 \text{ г/л}$. По данным ПЭТ-КТ (январь 2019 г.) выявлены очаги остеодеструкции в правой лопатке, в крыше вертлужной впадины, в правой теменной кости, - без накопления радиофармпрепарата.

Ввиду эффективности бортезомиб-содержащих схем терапии на этапе индукции, 30.01.2019 начата противорецидивная терапия по схеме VCD, проведено 2 курса, противоопухолевый ответ - стабилизация заболевания. С целью углубления противоопухолевого ответа в тактику дальнейшей терапии был включен даратумумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, после 4 курсов достигнута ОХЧР (парапротеин G λ в следовом количестве). Далее лечение продолжено по схеме леналидомидом + дексаметазоном (5 курсов), констатировано достижение ПР заболевания.

Учитывая длительность ВБП после первичной ауто-ТГСК (27 месяцев), достижение второй полной ремиссии заболевания, наличие ранее заготовленных гемопоэтических клеток, сохраненный соматический статус, пациент рассматривался в качестве кандидата на выполнение повторной ауто-ТГСК.

На фоне второй ПР заболевания 17.01.2020 пациенту выполнена повторная ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2), перелито $4,38 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток. Поддерживающая терапия не проводилась. В контрольные сроки обследования сохранялась ПР.

При контрольном обследовании в августе 2024 констатирован иммунохимический рецидив заболевания (секреция парапротеина G λ $4,1 \text{ г/л}$). Таким

образом, ВВП после повторной ауто-ТГСК составила 54 месяца.

Клинический пример №2.

Мужчина, 43 лет, в ноябре 2007 г. отметил появление болевого синдрома в поясничной области. По данным рентгенологического исследования костей (череп, шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника, плечевые кости, тазобедренные суставы с захватом бедренных костей, ребра) выявлены множественные остеодеструкции, компрессионный перелом Th5 позвонка.

При обследовании иммунохимическое исследование крови и мочи выявило секрецию парапротеина G λ (34,2 г/л) и экскрецию белка B-J λ (следовое значение). В миелограмме - 11,6% плазматических клеток. В биохимическом анализе крови гиперпротеинемия (109 г/л). В гемограмме показатели в пределах нормы. Цитогенетическое исследование методом FISH и определение содержания $\beta 2$ - микроглобулина не выполнялось.

Установлен диагноз: множественная миелома, протекающая с секрецией парапротеина G λ , экскрецией белка B-J λ , распространенным остеодеструктивным процессом, III A стадия по Durie-Salmon.

Индукционная терапия проводилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и включала 3 курса VAD (винкристин+доксорубицин+ дексаметазон), достигнута ОХЧР заболевания (следовая секреция парапротеина G λ).

Мобилизацию СКК проводили по схеме циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ 5 мкг/кг/сут. Заготовлено 20,2x10⁶/кг CD34+ клеток.

Далее с целью углубления противоопухолевого ответа проведен 1 курс EDAP (этопозид+дексаметазон+цитарабин+цисплатин). При контрольном обследовании констатировано достижение ПР.

На фоне ПР заболевания 18.11.2008 и 31.03.2009 пациенту выполнены две последовательные ауто-ТГСК в рамках тандема (мелфалан 200 мг/м²), перелито по 10,1x10⁶/кг CD34+ клеток. На 100-й день после второй ауто-ТГСК результаты

контрольного обследования свидетельствовали о сохранении ПР заболевания. Поддерживающая терапия не проводилась.

Каждые три месяца выполняли мониторинг заболевания, – противоопухолевый ответ расценивался как ПР.

На сроке +59 месяцев констатирован иммунохимический рецидив (секреция парапротеина G λ 5,9 г/л). При динамическом наблюдении в течение 8 месяцев уровень парапротеина нарастал, и при показателях секреции 27,0 г/л в ноябре 2014 г. начата противорецидивная терапия: 5 курсов по схеме VCD, 2 курса по схеме VMP. Была достигнута ОХЧР заболевания (следовая секреция парапротеина G λ).

В июле 2015 г. выполнена повторная мобилизация СКК по схеме ЦФ 4г/м² + Г-КСФ 5мкг/кг/сут, заготовлено 8,45x10⁶/кг CD34+ клеток.

На фоне второй ОХЧР заболевания 18.12.2015 пациенту выполнена повторная ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м²), перелито суммарно 8,45x10⁶/кг CD34+ клеток. Поддерживающая терапия не проводилась, при контрольных обследованиях в течение 1,5 лет сохранялась ОХЧР. Последнее обследование в марте 2025 г. выявило отсутствие патологической секреции. Таким образом, ВВП после повторной ауто-ТГСК составила 95 месяцев.

Данные клинические примеры демонстрируют возможность достижения длительного противоопухолевого ответа в результате выполнения повторной ауто-ТГСК при длительно сохраняющейся ремиссии заболевания после первичной ауто-ТГСК. ОВ каждого больного от даты установления диагноза составила 124 месяца и 190 месяцев соответственно.

3.4 Сопоставление клинического течения раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК

В нашей работе были сопоставлены некоторые характеристики раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК (Таблица 8).

Таблица 8 – Сопоставление сроков восстановления показателей гемограммы после первичной и повторной ауто-ТГСК

Исследуемый параметр	Восстановление показателей гемограммы (n = 27)			
	после первичной ауто-ТГСК		после повторной ауто-ТГСК	
	разброс значений	медиана	разброс значений	медиана
Длительность МТА, день	6-21	11	7-19	11
Сроки восстановления лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, день	10-24	15	10-23	14
Сроки восстановления тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, день	11-34	16	10-26	15

Длительность миелотоксического агранулоцитоза (МТА) после первичной ауто-ТГСК составляла от 6 до 21 дня при медиане 11 дней. Восстановление лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ отмечено на 10-24 дни ауто-ТГСК (медиана 15 дней), тромбоцитов - $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ – на 11-34 (медиана 16 дней).

После повторной ауто-ТГСК период МТА длился от 7 до 19 при идентичной медиане 11 дней, при этом число лейкоцитов превысило $1 \times 10^9/\text{л}$ на 10-23 дни ауто-ТГСК (медиана 14 дней). Число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ отмечено на 10-26 дни (медиана 15 дней), за исключением 1 пациента, у которого глубокая тромбоцитопения сохранялась в течение 6 месяцев после повторной ауто-ТГСК.

Сопоставление сроков восстановления показателей гемограммы после первичной и повторной ауто-ТГСК у каждого пациента выявило полное соответствие, то есть наиболее продолжительный период цитопении наблюдался у одних и тех же больных как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК.

Длительность МТА не зависела от сроков хранения криоконсервированных CD34+ клеток и количества перелитых CD34+ клеток при повторной ауто-ТГСК (Таблица 9).

Таблица 9 – Сопоставление некоторых характеристик трансплантата (CD34+ клеток) во время первичной и повторной ауто-ТГСК

Исследуемый показатель	Во время первичной ауто-ТГСК		Во время повторной ауто-ТГСК	
	разброс значений	медиана	разброс значений	медиана
Сроки хранения криоконсервированных CD34+ клеток, месяц	1-8	3	5-115	61
Количество перелитых CD34+ клеток	2,75-10,3 ×10 ⁶ /кг	4,46×10 ⁶ /кг	2,61-10,2 ×10 ⁶ /кг	4,3×10 ⁶ /кг

Период МТА сопровождался различными инфекционными осложнениями (Таблица 10).

Таблица 10 – Сопоставление осложнений раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК

Характер осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и возбудители инфекции	Частота развития осложнений	
	после первичной ауто-ТГСК, n=27 (%)	после повторной ауто-ТГСК, n=27 (%)
Инфекция кровотока	5 (19%)	6 (22%)
Грамположительные микроорганизмы, из них	4 (15%)	4 (15%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (7%)	1 (4%)
<i>S. pneumoniae</i>	1 (4%)	2 (7%)
<i>S. aureus</i>	1 (4%)	1 (4%)
Грамотрицательные микроорганизмы	1 (4%)	2 (7%)
<i>E. coli</i> без БЛРС	1 (4%)	0
<i>M. catarrhalis</i>	0	1 (4%)
<i>K. pneumoniae</i> с продукцией карбапенемаз	0	1 (3%)

Продолжение таблицы 10

Характер осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и возбудители инфекции	Частота развития осложнений	
	после первичной ауто-ТГСК, n=27 (%)	после повторной ауто-ТГСК, n=27 (%)
Пневмония	2 (7%)	6 (22%)
БАЛ не проводили	0	3 (11%)
БАЛ проведен, из них	2 (7%)	3 (11%)
ДНК <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	1 (4%)
нет микроорганизмов	2 (7%)	2 (7%)
<i>Herpes simplex</i> 1, 2 типа	2 (7%)	1 (4%)
Кандидоз пищевода (<i>Candida albicans</i>)	0	2 (7%)
Мукозит ротовой полости, из них III-IV степень	27 (100%) 11 (41%)	27 (100%) 5 (19%)
Некротическая энтеропатия	18 (67%)	20 (74%)
Гидраденит	3 (11%)	0

Среди наиболее тяжелых осложнений отмечалась инфекция кровотока: после первичной ауто-ТГСК у 5 (19%) пациентов, после повторной ауто-ТГСК у 6 (22%) больных. После первичной ауто-ТГСК при микробиологическом исследовании крови на стерильность на фоне фебрильной лихорадки в 80% случаях выявлены грамположительные возбудители (*Staphylococcus epidermidis* n=2, *Streptococcus pneumoniae* n=1, *Staphylococcus aureus* n=1), в 20% – грамотрицательные (*Escherichia coli* n=1).

После повторной ауто-ТГСК возбудители были иными несмотря на то, что в 4 случаях данное осложнение повторилось у тех же больных: в 67% случаях грамположительные микроорганизмы (*S. epidermidis* n=1, *S. pneumoniae* n=2, *S. aureus* n=1), в 33% – грамотрицательные (*Moraxella catarrhalis* n=1, *Klebsiella pneumoniae*

n=1). У 1 из 27 пациентов после обеих трансплантаций был идентифицирован один и тот же возбудитель (*S. epidermidis*).

Пневмония после повторной ауто-ТГСК была диагностирована у 6 (22%) пациентов, причем у 2 - данное осложнение было отмечено и после первичной ауто-ТГСК (возбудитель идентифицировать не удалось).

Наиболее частым осложнением раннего посттрансплантационного периода являлся мукозит ротовой полости разной степени тяжести. Продолжительность течения мукозита составила от 7 до 9 (медиана 8) дней как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК. Однако следует отметить, что при повторной ауто-ТГСК мукозиты III-IV степени развивались реже (19% против 41%), вероятно, за счет проведения оральной криотерапии во время введения высоких доз мелфалана.

Частота развития некротической энтеропатии после обеих трансплантаций была практически одинаковой: 67% пациентов после первичной ауто-ТГСК и 74% после повторной ауто-ТГСК. После восстановления показателей гемограммы клинические проявления мукозита ротоглотки и некротической энтеропатии регрессировали полностью.

Летальность, связанная с ауто-ТГСК, отсутствовала.

Случаев присоединения вторых опухолей, в том числе гематологических (миелодиспластические новообразования, острый миелоидный лейкоз и другие), за период наблюдения за больными выявлено не было.

3.5 Болевой синдром и психические расстройства на фоне повторной ауто-ТГСК

У 6 больных, которым была выполнена повторная ауто-ТГСК в период с 2022 по 2025 гг. при лечении первого рецидива ММ, были охарактеризованы болевой синдром и психический статус.

3.5.1 Болевой синдром у больных множественной миеломой перед и после выполнения повторной ауто-ТГСК

Оценку болевого синдрома проводили по опросникам PD-Q, MPQ и PCS.

Оссалгии у всех пациентов данной группы перед выполнением повторной ауто-ТГСК не выявлялись.

Клинические проявления БИПН перед повторной ауто-ТГСК отмечали 3 (50%) пациента: в 1 случае была определена полинейропатия I степени, в 2 случаях - II степени. При этом у 1 пациента боль была минимальной (2 балла), у 2 – умеренной (5 баллов). Среди дескрипторов боли (опросник MPQ) все пациенты выбрали от 2 до 5 параметров: ноющая, распирающая, пульсирующая, тянущая, утомляет. Баллы по трем субшкалам PCS («мысленная жвачка», «преувеличение», «безнадежность») свидетельствовали о низком уровне катастрофизации боли пациентами.

Изучение болевого синдрома, связанного с БИПН, через 100 дней после выполнения повторной ауто-ТГСК определило сохраняющуюся «тянущую» боль минимальной интенсивности лишь у 1 пациента (Таблица 11). Уровень катастрофизации боли по шкале PCS по-прежнему был документирован как низкий.

Таблица 11 – Характеристика болевого синдрома в зависимости от этапа лечения

Этап лечения	Число больных с болевым синдромом, n=6		
	Оссалгии	БИПН	Мукозит ротовой полости
Перед повторной ауто-ТГСК	0	3	0
В период посттрансплантационной нейтропении	0	3	6
Через 100 дней после повторной ауто-ТГСК	0	1	0

В период посттрансплантационной нейтропении после повторной ауто-ТГСК у всех пациентов данной группы был диагностирован мукозит ротовой полости: в 1 случае - I степени, в 4 случаях - II степени и у 1 пациента - III степени.

У пациента с поражением ротовой полости I степени болевой синдром отсутствовал, при мукозите ротовой полости II степени интенсивность боли соответствовала «слабой»/«умеренной». Пациент с мукозитом III степени характеризовал боль как «сильную». В опроснике MPQ среди дескрипторов боли пациенты преимущественно выбирали: жгучая, ноющая, раздражает, утомляет. При оценке катастрофизации боли по шкале PCS высокие баллы не зафиксированы.

После восстановления показателей гемограммы клиника химиотерапевтического мукозита и болевой синдром регрессировали.

3.5.2 Психические расстройства у больных множественной миеломой перед и после выполнения повторной ауто-ТГСК

Психический статус определяли у тех же 6 больных на трех этапах лечения.

Изучение тревоги по шкале ВАИ перед повторной ауто-ТГСК позволило зафиксировать отсутствие тревожного состояния у 5 пациентов (от 4 до 19 баллов, $10,8 \pm 6$). Наличие средней выраженности тревоги документировано у 1 пациента (27 баллов).

В период посттрансплантационной нейтропении проявления тревожного состояния сохранялись в прежней степени выраженности.

Через 100 дней после выполнения повторной ауто-ТГСК признаки тревоги не отмечены ни в одном случае (от 2 до 10 баллов, $7,5 \pm 3$).

Оценка депрессивного состояния по шкале ВДИ как перед повторной ауто-ТГСК и в период посттрансплантационной нейтропении, так и на +100 день выявила отсутствие депрессии у всех больных.

3.5.3 Приверженность лечению больных множественной миеломой перед и после выполнения повторной ауто-ТГСК

Приверженность лечению определяли по опроснику КОП-25 у пациентов исследуемой группы также на трех этапах лечения ММ.

Согласно полученным результатам, перед повторной ауто-ТГСК у всех больных была документирована высокая (у 4 из 6) и средняя (у 2 из 6) приверженность лечению. Низкая приверженность не зафиксирована ни в одном случае.

В период посттрансплантационного нейтропении профиль приверженности лечению остался без изменений. На +100 день ауто-ТГСК уже у всех пациентов приверженность лечению была высокой (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика психического статуса и приверженности лечению в зависимости от этапа лечения

Этап лечения	Число больных, n=6				
	Тревога	Депрессия	Приверженность лечению		
			низкая	средняя	высокая
Перед повторной ауто-ТГСК	1	0	0	2	4
В период посттрансплантационной нейтропении	1	0	0	2	4
Через 100 дней после повторной ауто-ТГСК	0	0	0	0	6

Таким образом, у пациентов, которым выполнена повторная ауто-ТГСК, зафиксирован высокий уровень приверженности лечению и благополучный психический статус.

В связи с полученными данными, представляющими весьма оптимистичные

показатели болевого синдрома и психических расстройств, вызывает высокий интерес определение и сопоставление изучавшихся параметров у больных ММ, госпитализированных для первичной ауто-ТГСК. С этой целью было предпринято дополнительное проспективное исследование, представленное в главах 4, 5 и 6.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ОССАЛГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

Данная глава отражает результаты исследования болевого синдрома, ассоциированного с основным заболеванием, у пациентов с ММ. В разделах главы приведены результаты анализа частоты и характера боли в дебюте заболевания, после 3-4 курсов специфической терапии, а также перед выполнением ауто-ТГСК и через 100 дней после ауто-ТГСК.

4.1 Оссалгический синдром в дебюте заболевания

В период с января 2023 по октябрь 2024 гг. в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было госпитализировано 75 больных с впервые диагностированной ММ.

Оссалгии различной степени выраженности были выявлены у 30 (40%) пациентов с ММ, и во всех случаях явились основной причиной обращения к врачу. Наиболее часто боли локализовались в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (80% случаев) и в области тазовых костей (40% случаев) (Рисунок 12).

Из анамнеза известно, что время от начала боли до установления диагноза ММ варьировало от 1 до 42 месяцев (медиана 4 месяца). Более половины больных (70%) до установления диагноза самостоятельно принимали анальгетические препараты. 30% пациентов по назначению врачей амбулаторного звена получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в комбинации с антиконвульсантами или наркотическими анальгетиками. Медиана длительности обезболивающей терапии до диагностики ММ также составила 4 месяца.

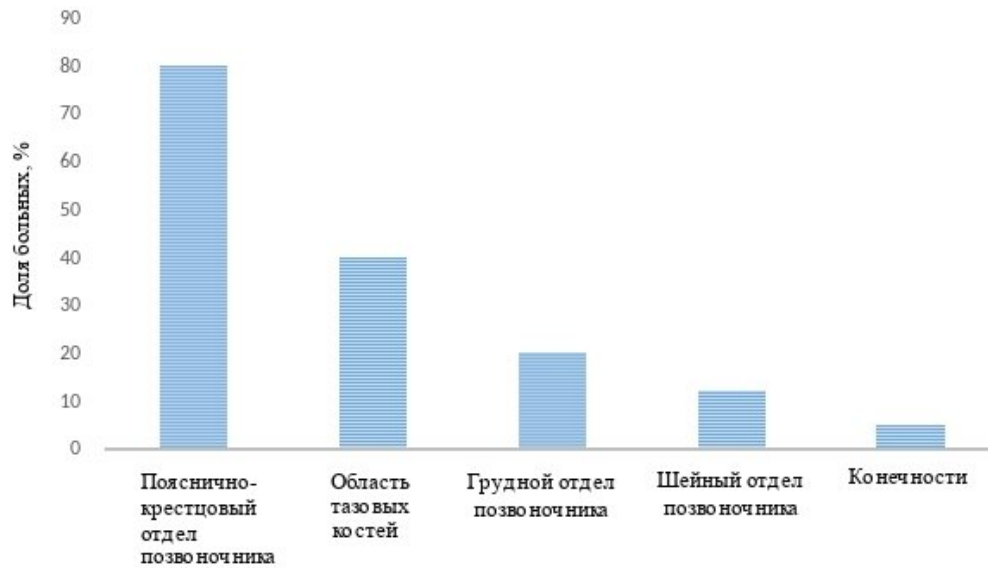


Рисунок 12 – Частота оссалгий различной локализации в дебюте заболевания

Нами проанализированы некоторые клинико-лабораторные параметры при госпитализации первичных пациентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в зависимости от наличия оссалгий в дебюте ММ (Таблица 13).

Таблица 13 – Взаимосвязь болевого синдрома при ММ с некоторыми клинико-лабораторными параметрами

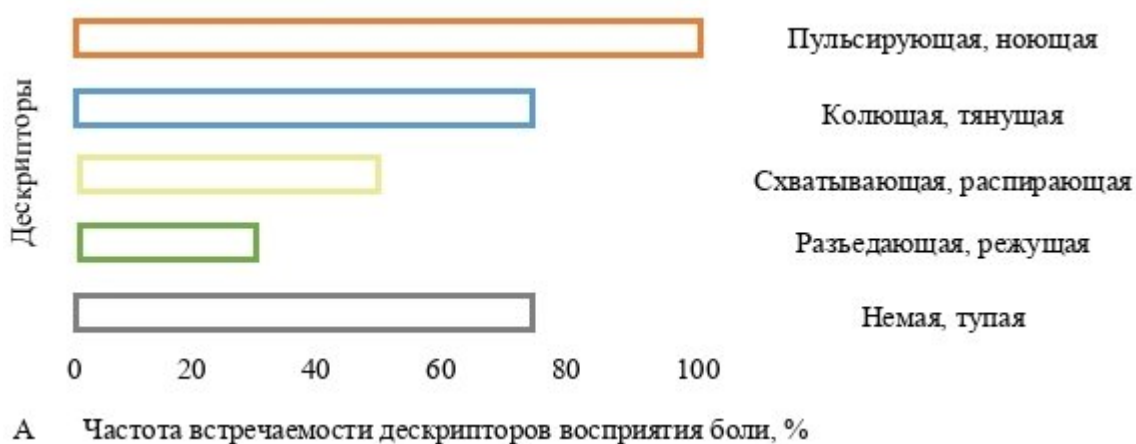
Исследуемый параметр	Частота патологических симптомов у больных ММ, n (%)		p
	с оссалгиями (n = 30)	без оссалгий (n = 45)	
Патологические переломы	6 (20%)	0	< 0,01
Распространенный остеодеструктивный процесс	24 (80%)	13 (29%)	< 0,01
Костные плазмоцитомы	21 (70%)	12 (27%)	< 0,01
Гиперкальциемия	10 (33%)	8 (18)	0,4

У пациентов с болевым синдромом по сравнению с больными без такового в дебюте ММ достоверно чаще выявляли распространенный остеодеструктивный процесс, патологические переломы и костные плазмоцитомы ($p < 0,01$)¹.

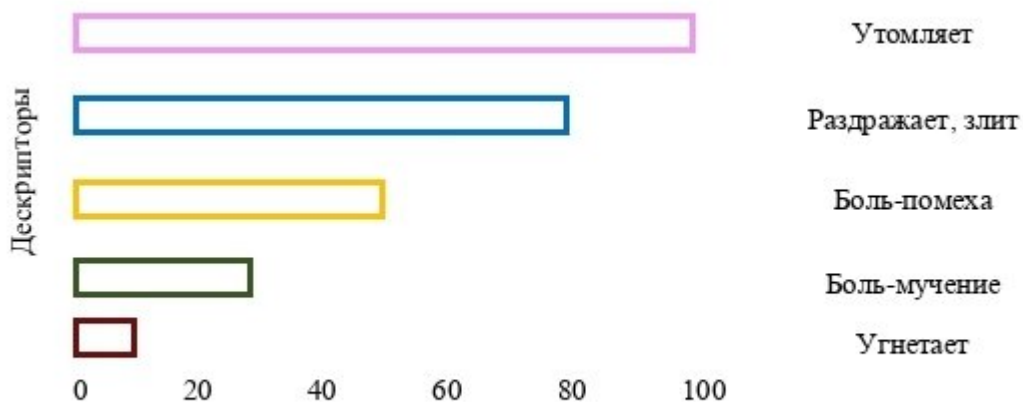
Оценку оссалгического синдрома по опросникам PD-Q, MPQ и PCS проводили у 30 больных. По опроснику ВАШ PD-Q установлено, что у 2 (7%) больных боль была минимальной (2-3 балла), у 15 (50%) – умеренной (4-6 баллов), у 10 (33%) – выраженной (7-8 баллов), у 3 (10%) – невыносимой (9-10 баллов). Таким образом, средний балл по шкале ВАШ составил $6,1 \pm 2,1$.

Согласно итоговым баллам опросника PD-Q, направленного на выявление сенсорных симптомов, ни в одном случае не была определена невропатическая боль.

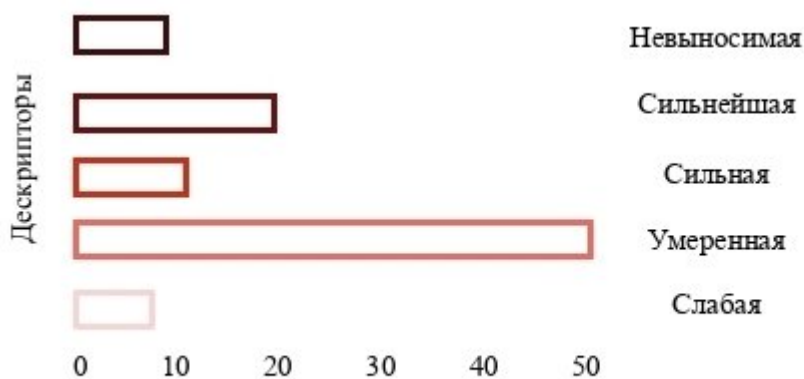
Все пациенты, по данным анализа ответов опросника MPQ, выбрали от 2 до 17 параметров для описания своей боли, – самые частые дескрипторы представлены на Рисунке 13.



¹ Материалы из этого раздела частично опубликованы в статье: Болевой синдром при множественной миеломе (результаты одноцентрового исследования) / М. В. Соловьева, М. В. Соловьев, Э. З. Иругова [и др.] // Онкогематология. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 224-232. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-224-232



Б Частота встречаемости дескрипторов аффективного восприятия, %



В Частота встречаемости дескрипторов эвалюативного восприятия, %

Рисунок 13 – Частота встречаемости основных дескрипторов оссалгического синдрома по опроснику MPQ: А – восприятие боли, Б – аффективное восприятие, В – эвалюативное (оценочное) восприятие

Следует подчеркнуть, что интенсивность оссалгического синдрома, оцененная с помощью MPQ, соответствовала результатам, полученным по шкале ВАШ PD-Q.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS наиболее высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» (от 1 до 11 баллов; $5,1 \pm 2,9$) и «безнадежность» (от 2 до 13 баллов; $3,4 \pm 2,3$). Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (от 0 до 5 баллов; $1,5 \pm 1,5$).

4.2 Оссалгический синдром на фоне индукционной терапии и перед выполнением ауто-ТГСК

Характеристика болевого синдрома, ассоциированного с основным заболеванием, была оценена у тех же 30 пациентов после проведения 3-4 курсов специфической терапии и перед выполнением ауто-ТГСК.

На фоне индукционной терапии по опроснику ВАШ PD-Q зафиксировано, что практически у половины больных (47%) оссалгический синдром регрессировал полностью. При этом у 16 больных боль сохранялась, но у 3 (10%) была минимальной (2-3 балла), у 8 (27%) – умеренной (4-6 баллов) и лишь у 5 (16%) – выраженной (7-8 баллов). Ни в одном случае не была отмечена «невыносимая» боль. Средний балл по шкале ВАШ был значительно ниже по сравнению с дебютом заболевания и составил $2,8 \pm 3,1$.

Результаты опросника MPQ также подтвердили снижение интенсивности оссалгического синдрома на фоне проведения специфической терапии. Так, лишь 5 (9%) больных указывали на сильные боли, 8 (27%) больных – на умеренные. При этом практически у каждого второго болевой синдром регрессировал полностью.

Изучая частоту основных дескрипторов боли по MPQ, удалось зафиксировать снижение числа используемых параметров восприятия боли. При этом выраженная эмоциональная реакция на боль по аффективной шкале у пациентов не наблюдалась.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS наиболее высокие баллы вновь соответствовали субшкале «мысленная жвачка» (от 0 до 8 баллов; $3,9 \pm 2,7$). Однако результаты по субшкалам «безнадежность» (от 0 до 5 баллов; $2,4 \pm 1,5$) и «преувеличение» были низкими (от 0 до 4 баллов; $1,2 \pm 1,5$).

Перед выполнением ауто-ТГСК оссалгический синдром сохранялся лишь у 3 (10%) пациентов. При этом, согласно опроснику ВАШ PD-Q, 2 пациента оценивали боль как минимальную (2 балла), а 1 – как умеренную (5 баллов) (Таблица 14).

Таким образом, отмечено достоверное снижение выраженности оссалгического

синдрома в результате проведения противоопухолевой терапии ($p < 0,05$).

Таблица 14 – Изменение интенсивности оссалгического синдрома по шкале ВАШ PD-Q в результате проведения противоопухолевой терапии

Интенсивность боли	Число больных с оссалгическим синдромом, n=30 (%)		
	в дебюте ММ	после 3-4 курсов терапии	перед ауто-ТГСК
Боли отсутствуют	0	14 (47%)	27 (90%)
Минимальная	2 (7%)	3 (10%)	2 (7%)
Умеренная	15 (50%)	8 (27%)	1 (3%)
Выраженная	10 (33%)	5 (16%)	0
Невыносимая	3 (10%)	0	0

Результаты опросника MPQ свидетельствовали об отсутствии оссалгического синдрома у 27 (90%) (Таблица 15). Остальные 3 пациента отметили от 2 до 5 параметров для описания своей боли: ноющая, пульсирующая, тупая, распирающая и тянущая боль (Рисунок 14). Ни в одном случае боль не была охарактеризована как острая и режущая.

Таблица 15 – Изменение интенсивности оссалгического синдрома по шкале MPQ (эвалюативное восприятие) в результате проведения противоопухолевой терапии

Интенсивность боли	Число больных с оссалгическим синдромом, n=30 (%)		
	в дебюте ММ	после 3-4 курсов терапии	перед ауто-ТГСК
Боли отсутствуют	0	14 (47%)	27 (90%)
Слабая	2 (7%)	3 (10%)	2 (7%)
Умеренная	15 (50%)	8 (27%)	1 (3%)
Сильная/сильнейшая/ невыносимая	13 (43%)	5 (16%)	0

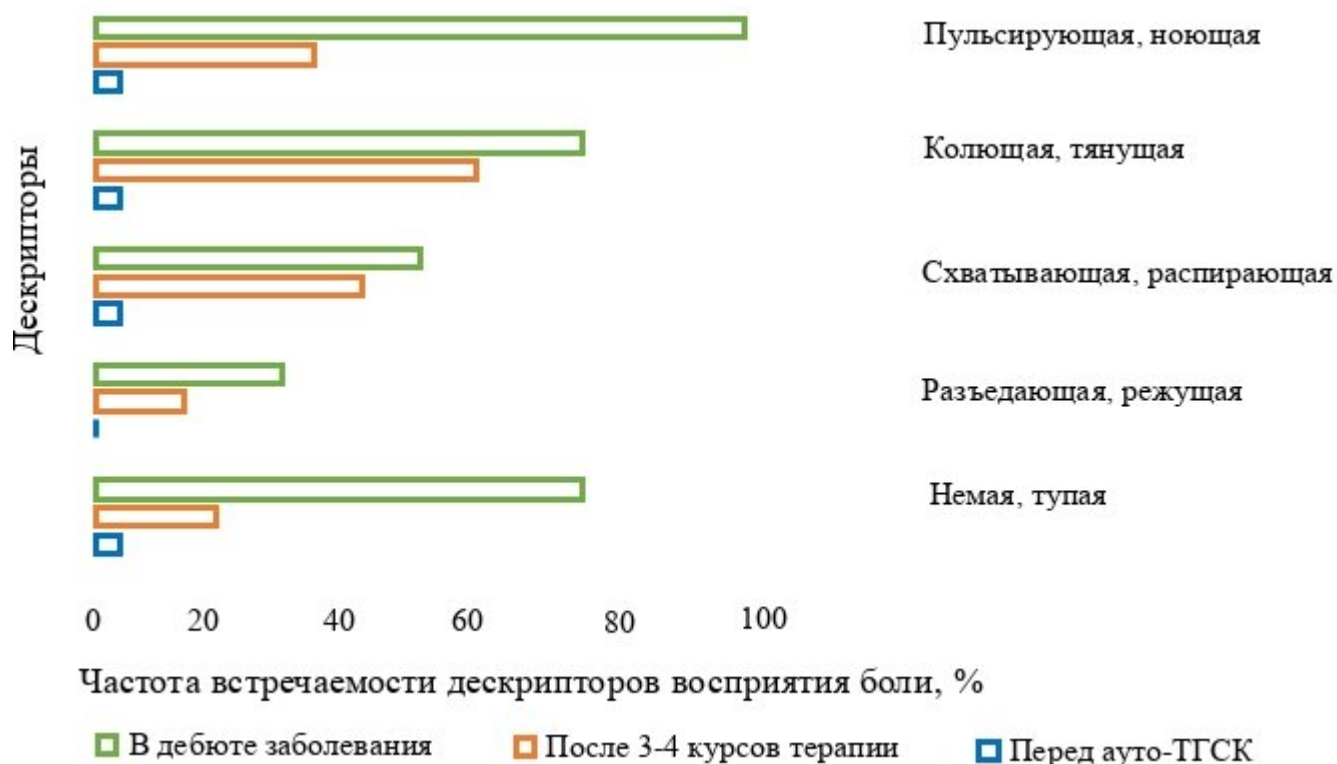


Рисунок 14 – Изменение частоты встречаемости основных дескрипторов оссалгического синдрома по разделу «восприятие боли» опросника MPQ в результате индукционной терапии

Среди дескрипторов аффективного восприятия болевого синдрома MPQ пациенты выбирали: утомляет, угнетает.

Шкала PCS по всем субшкалам продемонстрировала низкие баллы: «мысленная жвачка» - от 0 до 5 баллов ($2,4 \pm 1,9$), «безнадежность» - от 0 до 3 баллов ($1,4 \pm 1,2$) и «преувеличение» - от 0 до 1 баллов ($0,3 \pm 0,5$).

Таким образом, интенсивность болевого синдрома, определенная по шкале ВАШ PD-Q и MPQ, была абсолютно сопоставима. Данный факт свидетельствует о высокой степени согласованности между указанными инструментами, что подтверждает их взаимозаменяемость и обоснованность применения в комплексной оценке болевого синдрома у данной категории пациентов.

4.3 Оссалгический синдром на +100 день ауто-ТГСК

Оссалгический синдром через 100 дней после ауто-ТГСК отмечал только 1 (3%) пациент. По опросникам ВАШ PD-Q и MPQ интенсивность боли соответствовала минимальной (2 балла). При этом по субъективному восприятию пациент характеризовал болевой синдром как ноющий, тупой и утомляющий.

По всем субшкалам PCS баллы были низкие: «мысленная жвачка» - 3 баллы, «безнадежность» - 0 баллов и «преувеличение» - 1 балл.

Таким образом, исследование болевого синдрома, ассоциированного с основным заболеванием, выявило значимое ($p < 0,01$) уменьшение боли к +100 дню ауто-ТГСК (Рисунок 15). Если в дебюте заболевания болевой синдром отмечали 30 пациентов, то через 100 дней после ауто-ТГСК лишь 1 пациент (минимальная боль). У 97% больных оссалгии полностью регрессировали.

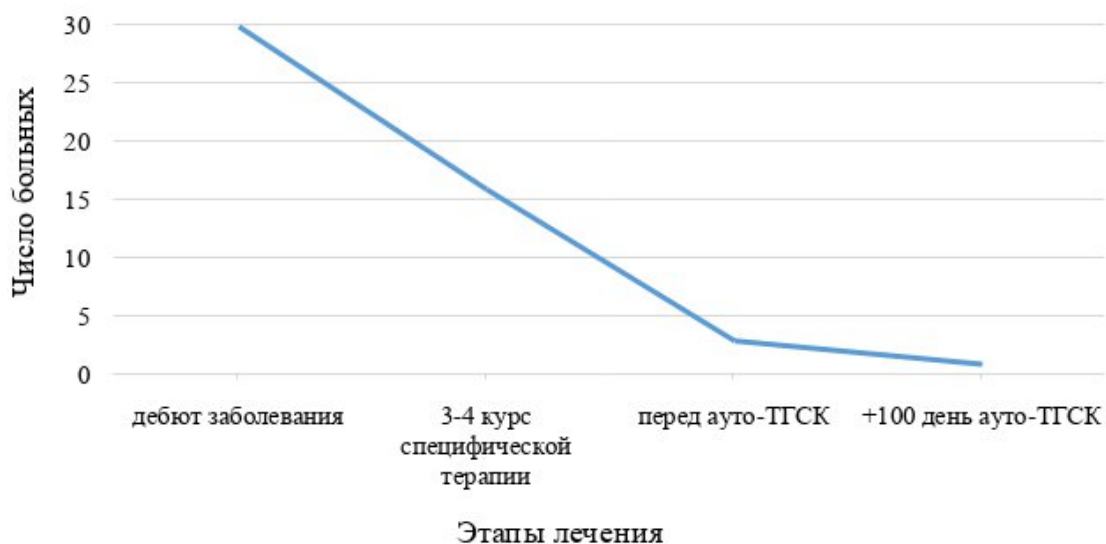


Рисунок 15 – Изменение частоты оссалгического синдрома у больных ММ в результате проведенной терапии

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: БОЛЕВОЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ, У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Данная глава отражает результаты исследования болевого синдрома, ассоциированного с осложнениями проводимой терапии, у пациентов с ММ: БИПН и посттрансплантационного мукозита ротовой полости. В разделах главы приведены результаты анализа дескрипторов боли перед проведением ауто-ТГСК, в период посттрансплантационной нейтропении, а также через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК. Эти данные позволяют проследить изменения в характере и интенсивности боли на различных этапах терапии и восстановительного периода, что способствует более глубокому пониманию клинического течения болезни².

5.1 БИПН перед выполнением ауто-ТГСК

Исследование болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, перед ауто-ТГСК выполнено у 80 больных, госпитализированных в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в период с декабря 2022 по октябрь 2024 гг.

Следует отметить, что на момент дебюта основного заболевания болевой синдром, ассоциированный с периферической полинейропатией, у пациентов данной группы отсутствовал и присоединился на фоне проведения бортезомиб-содержащих курсов. Изучаемая выборка составила 32% от всех пациентов с ММ, поступивших в отделение в указанный период с целью проведения ауто-ТГСК.

Основными клиническими проявлениями БИПН у всех пациентов были

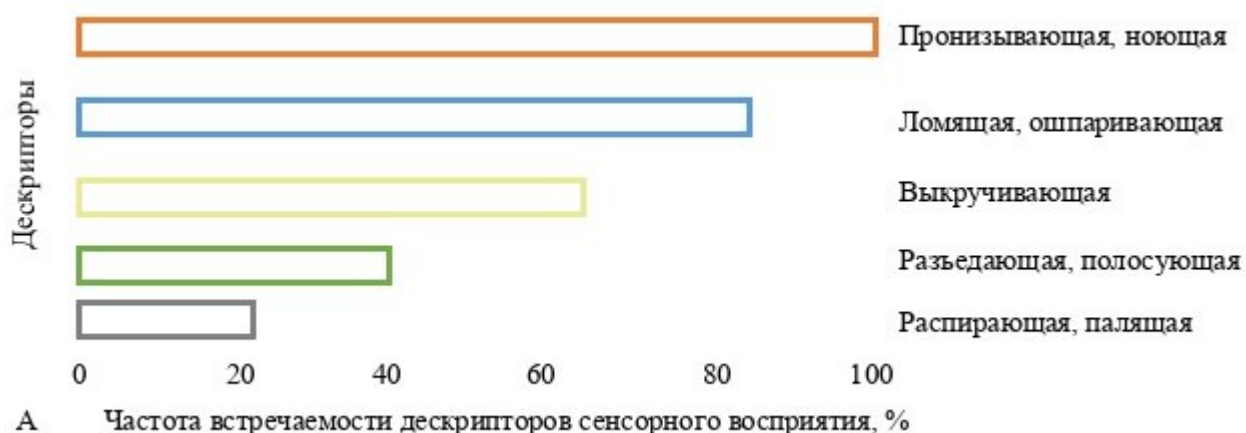
² Материалы из этой главы частично опубликованы в статье: Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия у больных множественной миеломой: болевой синдром и психопатологические аспекты / Э. З. Иругова, Л. П. Менделеева, Д. Э. Выборных [и др.] // Онкогематология. – 2025. – Т. 20. – № 1. – С. 154-164. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-154-164

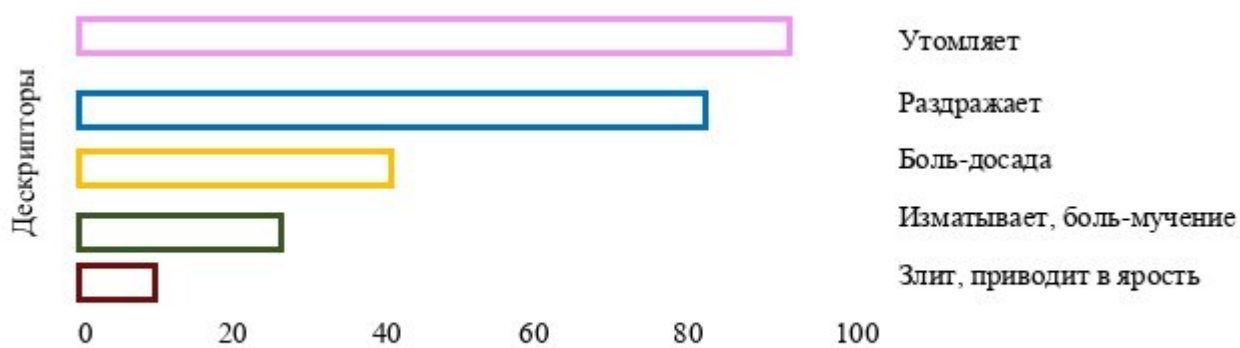
парестезии (жжение, покалывание, боль в конечностях), гипо- и гиперестезии по типу перчаток и носков – у 64 (80%), снижение ахилловых рефлексов – у 59 (74%) и их отсутствие – у 21 (26%). При этом 48 (60%) пациентов сообщали о постоянной боли в кончиках пальцев рук и ног, в стопах, 12 (15%) – в голених, и у 16 (20%) больных отмечено сочетание нескольких болевых областей.

Оценку болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, проводили по опросникам PD-Q, MPQ и PCS. По опроснику ВАШ PD-Q установлено, что у 17 (21%) больных боль была минимальной (1-3 балла), у 44 (55%) – умеренной (4-6 баллов), у 15 (19%) – выраженной (7-8 баллов), у 4 (5%) – невыносимой (9-10 баллов). Таким образом, средний балл по шкале ВАШ составил $5,1 \pm 2,2$.

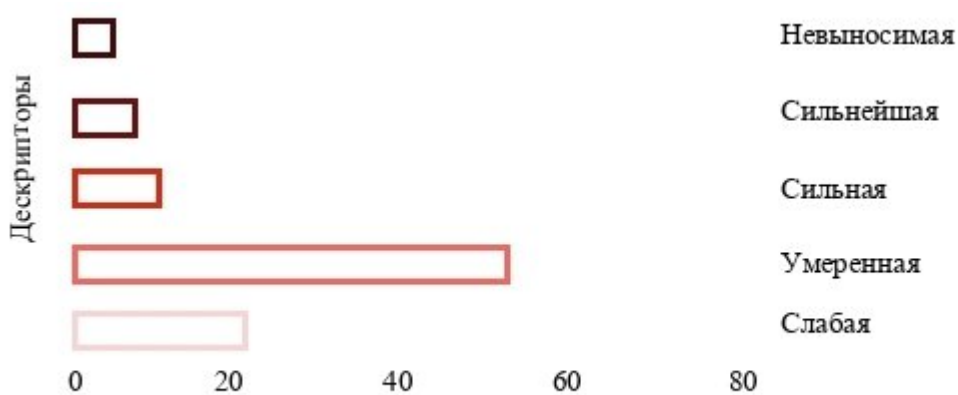
Итоговые баллы опросника PD-Q сообщили о наличии невропатического компонента боли у 70 (88%) пациентов, а у 10 (12%) больных – соответствовали неопределенному диапазону, что также не противоречило существованию невропатического компонента.

По данным опросника MPQ, все пациенты выбрали от 3 до 19 параметров для описания своей боли, – самые частые дескрипторы представлены на Рисунке 16.





Б Частота встречаемости дескрипторов аффективного восприятия, %



В Частота встречаемости дескрипторов эвалюативного восприятия, %

Рисунок 16 – Частота встречаемости основных дескрипторов боли по опроснику MPQ: А – сенсорное восприятие, Б – аффективное восприятие, В – эвалюативное (оценочное) восприятие

Необходимо отметить, что интенсивность болевого синдрома по опроснику эвалюативного восприятия MPQ была идентичной данным опросника ВАШ PD-Q.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS до ауто-ТГСК более высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» (от 2 до 16 баллов; $6,1 \pm 3,7$) и «безнадежность» (от 4 до 19 баллов; $6,2 \pm 3,8$). Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (от 0 до 4 баллов; $1,8 \pm 1,6$).

Таким образом, учитывая жалобы пациентов и итоговые данные опросников, среди 80 пациентов в 17 случаях была определена полинейропатия I степени, в 44

случаях - II и в 19 - III степени тяжести. При этом IV степень БИПН не была выявлена ни в одном случае. Следует отметить, что пациенты с БИПН I степени оценивали боль как «слабую», в то время, как БИПН II и III степени сопровождалась «умеренным», «сильным», «сильнейшим» и «невыносимым» болевым синдромом.

Оценка электрофизиологических характеристик БИПН перед ауто-ТГСК была проведена также у 80 пациентов. По результатам ЭНМГ у всех пациентов выявлено снижение амплитуды ответа и/или скорости проведения возбуждения в исследуемых нервах на 1-79% по сравнению с нормальными значениями (Таблица 16).

Таблица 16 – ЭНМГ-характеристика функционального состояния нервных волокон перед ауто-ТГСК

Исследуемый нерв		ЭНМГ-характеристика перед ауто-ТГСК		Норма	
		амплитуда ответа, разброс значений (медиана), мВ	СПИ, разброс значений (медиана), м/с	амплитуда ответа, разброс значений (медиана), мВ	СПИ, разброс значений (медиана), м/с
Двигательные волокна	малоберцовый нерв слева	1-5 (3,0)	30-51 (45)	> 3	> 45
	малоберцовый нерв справа	1,2-6 (3,1)	35-56 (45)		
	срединный нерв слева	2,2-7 (3,4)	50-59 (52)	> 3,5	> 50
	срединный нерв справа	1,1-6,5 (3,5)	47-60 (51)		

Продолжение таблицы 16

Исследуемый нерв		ЭНМГ-характеристика до ауто-ТГСК		Норма	
		амплитуда ответа, разброс значений (медиана), мВ	СПИ, разброс значений (медиана), м/с	амплитуда ответа, разброс значений (медиана), мВ	СПИ, разброс значений (медиана), м/с
Чувствительные волокна	срединный нерв слева	6-21 (9)	35-58 (50)	> 12	> 50
	срединный нерв справа	7-20 (10)	35-62 (51)		
	икроножный нерв слева	2-19 (8)	35-58 (50)	> 10	> 50
	икроножный нерв справа	3,4-20 (7,8)	35-56 (50)		

Так, частота сенсорной формы полинейропатии (нарушения в чувствительных волокнах) составила 74%, сенсомоторной (нарушение как чувствительных, так и двигательных волокон) – 24%, моторной (повреждение в двигательных волокнах) – лишь 2%.

У 9 больных результаты ЭНМГ не соответствовали степени тяжести БИПН, установленной на основании жалоб и ответов на опросники. У всех этих пациентов изменения на ЭНМГ свидетельствовали о снижении степени тяжести БИПН на один уровень: с III на II у 5-х больных, со II на I еще у 4-х больных.

5.2 БИПН на +100 день ауто-ТГСК

При повторной оценке болевого синдрома, связанного с БИПН, через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК пациенты (n = 80) в ответах на опросник PD-Q вновь

выбирали пункты, соответствующие таким симптомам БИПН, как «онемение» и «покалывание». Вместе с тем, по результатам оценки интенсивности боли по ВАШ, интегрированной в структуру опросника PD-Q, среднее значение баллов достоверно снизилось и составило $2,3 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о выраженном регрессе болевого синдрома (Таблица 17).

Таблица 17 – Изменение интенсивности болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, по шкале ВАШ PD-Q перед и после ауто-ТГСК (n=80)

Интенсивность боли	Частота и интенсивность проявлений БИПН, % (n=80)	
	перед ауто-ТГСК	+ 100 день ауто-ТГСК
Боли отсутствуют	0	40% (32)
Минимальная	21% (17)	30% (24)
Умеренная	55% (44)	21% (17)
Выраженная	19% (15)	9% (7)
Невыносимая	5% (4)	0

Результаты опросника MPQ также подтвердили снижение интенсивности болевого синдрома через 100 дней после ауто-ТГСК: у 40% пациентов боли полностью регрессировали. Тем не менее, 7 (9%) больных указывали на сохраняющиеся сильные боли, а 17 (21%) больных – на умеренную болезненность (Таблица 18).

Таблица 18 – Изменение интенсивности болевого синдрома по шкале MPQ (эвалюативное/оценочное восприятие) перед и после ауто-ТГСК (n=80)

Интенсивность боли	Частота и интенсивность болевого синдрома, % (n=80)	
	перед ауто-ТГСК	после ауто-ТГСК
Боли отсутствуют	0	40% (32)
Слабая	21% (17)	30% (24)
Умеренная	55% (44)	21% (17)
Сильная/сильнейшая/ невыносимая	24% (19)	9% (7)

Таким образом, оценка интенсивности болевого синдрома по опроснику ВАШ PD-Q и MPQ продемонстрировала полную сопоставимость полученных значений.

Изучая частоту основных дескрипторов боли после ауто-ТГСК, удалось отметить ее снижение по опроснику MPQ (сенсорное восприятие), что свидетельствовало об изменениях характера болевого синдрома у пациентов:

- пронизывающая, ноющая боль: с 100% снизилась до 59%;
- ломящая, ошпаривающая боль: с 85% уменьшилась до 53%;
- выкручивающая: с 65% до 38%;
- разъедающая, полосующая боль: с 40% до 25%;
- распирающая, палящая боль: самая редкая категория, но, несмотря на это, частота использования данных пунктов снизилась в два раза - с 23% до 11%.

Анализ аффективного восприятия болевого синдрома по опроснику MPQ выявил снижение частоты встречаемости всех симптомов в данном разделе на 32,8%, что говорит об уменьшении интенсивности неприятных ощущений, связанных с болью, и улучшении общего самочувствия пациентов.

Одновременно со снижением интенсивности болевого синдрома через 100 дней после ауто-ТГСК, частота ответов, характеризующих «мысленная жвачка» и

«безнадежность» по шкале PCS, значительно уменьшились ($3,9 \pm 3,0$ баллов и $2,4 \pm 3,4$ баллов соответственно). Итоговые баллы по параметру «преувеличение тяжести боли» оставались на том же низком уровне ($1,1 \pm 1,7$ баллов).

При выполнении контрольной ЭНМГ после ауто-ТГСК у всех пациентов выявлена положительная динамика функционального состояния изучаемых нервов, которая проявлялась как увеличением амплитуды потенциалов действия в нервном волокне, так и повышением скорости проведения импульса, что указывало на процессы восстановления нервной ткани. При этом наиболее значимые изменения отмечены в чувствительных волокнах в виде увеличения амплитуды ответа (Таблица 19).

Таблица 19 – ЭНМГ-характеристика функционального состояния нервных волокон после ауто-ТГСК

Исследуемый нерв		ЭНМГ-характеристика после ауто-ТГСК	
		амплитуда ответа, разброс значений (медиана), мВ	СПИ, разброс значений (медиана), м/с
Двигательные волокна	малоберцовый нерв слева	1,6-6,6 (3,2)	35-51 (45)
	малоберцовый нерв справа	1,8-6 (3,6)	35-52 (46)
	срединный нерв слева	2,3-7 (4,0)	50-59 (53)
	срединный нерв справа	2,5-6,5 (4,5)	50-60 (54)
Чувствительные волокна	срединный нерв слева	9-41 (18)	35-60 (54)
	срединный нерв справа	11-35 (17)	35-61 (52,5)
	икроножный нерв слева	2,2-22 (12)	34-60 (50)
	икроножный нерв справа	3,6-22 (12,5)	34-60 (50)

Таким образом, изучение характеристик БИПН определило снижение частоты и интенсивности болевого синдрома с течением времени: практически у половины пациентов к +100 дню ауто-ТГСК боли регрессировали (Рисунок 17).

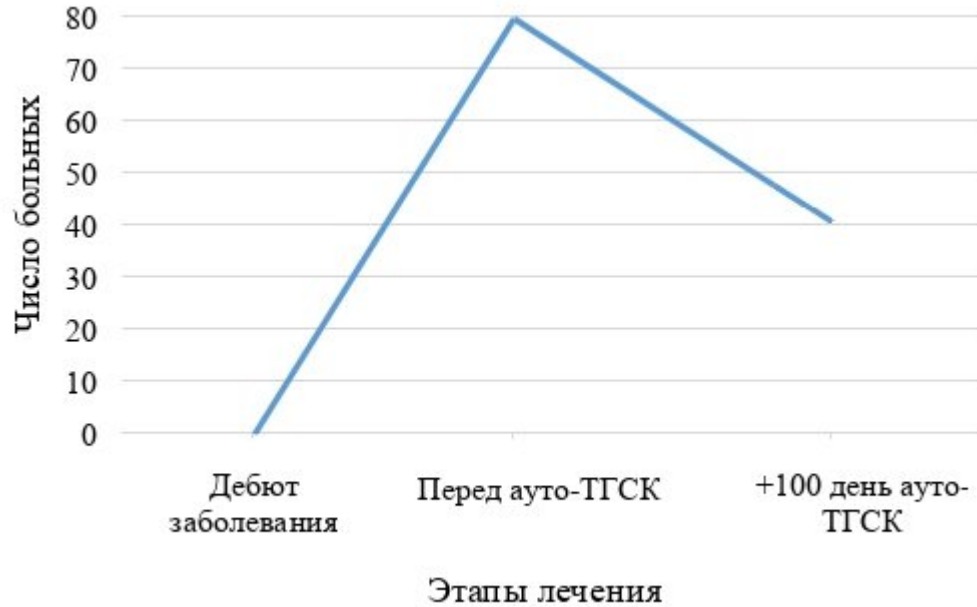


Рисунок 17 – Изменение частоты болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, в зависимости от этапа лечения

5.3 Болевой синдром на фоне мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении

Исследование характера течения мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении выполнялось у 100 больных, которым в период с декабря 2022 по октябрь 2024 гг. проведена ауто-ТГСК в отделении гематологии и химиотерапии парапρωтеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Данная когорта пациентов составила 83% от общего числа больных ММ, которым в рассматриваемый период была выполнена ауто-ТГСК.

Все пациенты перед госпитализацией в стационар были осмотрены врачом-стоматологом по месту жительства, при необходимости проводили санацию ротовой

полости.

Среди 100 пациентов с диагностированным мукозитом ротовой полости в 44 случаях было определено поражение слизистой I степени, в 40 случаях - II степени, в 14 - III степени, а у 2 пациентов наблюдали участки некротизированной ткани, что соответствовало IV степени тяжести мукозита.

В эпителиальных клетках слизистой полости рта у 8 (8%) больных с мукозитом были выявлены ДНК герпесвирусов (вирус простого герпеса I и II типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр). При этом обнаружение ДНК того или иного герпесвируса не сопровождалось более тяжелым течением стоматита и не влияло на состав микрофлоры.

При культуральном исследовании мазка из ротовой полости у 29 (29%) больных с мукозитом микроорганизмы выявлены не были, у остальных обнаруживалась различная микрофлора (*Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter koseri* и другие). Статистически значимой связи микробиологических результатов мазков и степени мукозита ротовой полости выявлено не было.

Продолжительность течения мукозита ротовой полости в раннем посттрансплантационном периоде у больных ММ составила от 7 до 9 дней. После восстановления показателей гемограммы клиника химиотерапевтического мукозита регрессировала³.

У пациентов с поражением слизистой ротовой полости I степени болевой синдром отсутствовал. Оценка интенсивности боли по опросникам MPQ и PCS проводилась у 56 больных с поражением слизистой полости рта II-IV степени.

Большинство пациентов (n=34, 85%) с мукозитом ротовой полости II степени характеризовали интенсивность боль как «слабую», остальные 6 пациентов – как «умеренную». Выраженная эмоциональная реакция на боль по аффективной шкале

³ Материалы из этого раздела частично опубликованы в статье: Болевой синдром и психические нарушения при посттрансплантационном мукозите ротовой полости у больных множественной миеломой / Э. З. Иругова, Д. Э. Выборных, Э. Г. Гемджян [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. – № 4. – С. 62-68. DOI: 10.48612/cgma/5fbb-64pn-xxed

опросника MPQ у пациентов с мукозитом II степени не наблюдалась. Пациенты с мукозитом III и IV степенями оценивали боль как «умеренную», «сильную», «сильнейшую» и «невыносимую» (Таблица 20). При этом выявлялись раздражительность, отчаяние, досада, злость и ярость.

Таблица 20 – Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале MPQ в зависимости от степени мукозита ротовой полости

Степень мукозита ротовой полости	Интенсивность боли	Число больных
II (n=40)	слабая	34
	умеренная	6
III (n=14)	умеренная	4
	сильная	8
	невыносимая	2
IV (n=2)	сильнейшая	1
	невыносимая	1

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS (Таблица 21) самые высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» (от 4 до 16 баллов; $6,6 \pm 3,2$) и «безнадежность» (от 3 до 19 баллов; $5,1 \pm 3,5$). Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (от 0 до 8 баллов; $2,1 \pm 2,1$).

Таблица 21 – Оценка катастрофизации боли по субшкалам опросника PCS в зависимости от степени мукозита ротовой полости

Степень мукозита ротовой полости	Субшкалы PCS	Число больных
II (n=40)	«мысленная жвачка»	19
	«безнадежность»	14
	«преувеличение»	7
III (n=14)	«мысленная жвачка»	9
	«безнадежность»	5
IV (n=2)	«мысленная жвачка»	2

Клинический пример.

Женщина, 38 лет, в 2022 г. отметила появление болей в грудном и поясничном отделах позвоночника. В декабре 2023 г. выполнена магнитно-резонансная томография данных отделов позвоночника, выявлены компрессионные переломы Th8-10,12, L1-2 позвонков. В гемограмме обнаружена анемия до 107 г/л, заподозрен парпротеинемический гемобластоз.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в мае 2024 г. в миелограмме плазматические клетки составили 31,2% (проплазмоциты 6,8%), в трепанобиоптате - нормоклеточный костный мозг, интерстициально-очаговая инфильтрация из зрелых плазматических клеток. Иммунохимическое исследование крови и мочи выявило секрецию парпротеина G к (2,4 г/л), повышение концентрации СЛЦ-к до 28,4 мг/л с нарушением соотношения к/λ-СЛЦ 3,74 (СЛЦ-λ 7,59 мг/л), экскреции белка В-Ж нет. Содержание β2 - микроглобулина составило 1,15 мг/л.

По данным низкодозной компьютерной томографии костей всего скелета выявлен распространенный остеодеструктивный процесс, распространенное снижение высоты тел грудных и поясничных позвонков с клиновидной деформацией и деформацией по типу песочных часов (наиболее выраженное снижение высоты -

Th8, Th10, Th12, L1, L5). В биохимическом анализе крови показатели в пределах нормы. Цитогенетическое исследование методом FISH не выявило аномалий высокого риска.

Установлен диагноз: множественная миелома, протекающая с секрецией парапротеина G κ, СЛЦ-к распространенным остеодеструктивным процессом, III стадия по Durie-Salmon, I стадия по ISS, I стадия по R-ISS.

Время от начала боли до установления диагноза ММ составило 16 месяцев. Самостоятельно на протяжении года принимала НПВС в монорежиме. По опроснику ВАШ PD-Q болевой синдром пациентка оценивала в 8 баллов, при этом невропатический компонент боли в дебюте ММ отсутствовал.

Согласно результатам анализа ответов опросника MPQ, для описания оссалгий пациентка выбрала 10 параметров: острая боль, ноющая, колющая, режущая, разъедающая, раздирающая, распространяющаяся, изматывает, раздражает, боль-мучение. В разделе эвалюативного восприятия пациентка отметила, что по интенсивности боль «сильнейшая».

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS наиболее высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» (8 баллов) и «безнадежность» (7 баллов). Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (2 балла).

Индукционная терапия проводилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и включала 4 курса VRD (бортезомиб+леналидомид+дексаметазон), достигнута полная строгая ремиссия заболевания. На фоне противоопухолевой терапии констатирован регресс оссалгического синдрома, однако пациентка отметила нарастающие ощущения жжения и онемения в стопах, голенях, с последующим присоединением боли.

Мобилизацию СКК проводили дважды: в связи с недостаточным количеством собранных CD34+ клеток при применении Г-КСФ в монорежиме повторная мобилизация выполнялась в условиях схемы циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ 5 мкг/кг/сут. Суммарно заготовлено 7,47x10⁶/кг CD34+ клеток.

Перед выполнением ауто-ТГСК по опроснику PD-Q болевой синдром, обусловленный БИПН, соответствовал невропатическому компоненту, при этом по ВАШ PD-Q пациентка оценивала боли в 10 баллов. Резкие боли, «очень сильные» ощущения жжения, покалывания и онемения локализовались в стопах, голенях и кистях.

Согласно результатам анализа ответов опросника MPQ, для описания болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, пациентка отметила более 14 параметров, среди которых: острая, режущая, подобная электрическому току и выстрелу, жгучая, а также невыносимая боль.

По шкале PCS высокие баллы вновь приходились на субшкалы «мысленная жвачка» (12 баллов) и «безнадежность» (10 баллов). Результаты по субшкале «преувеличение» соответствовали 6 баллам, отмечались периодические приступы панической атаки. После консультации врача-психиатра, врача-невролога с последующим выполнением ЭЭГ (без отклонений) и ЭНМГ (снижение амплитуды потенциалов действия в нервных волокнах, уменьшение скорости проведения импульса), была назначена адекватная терапия БИПН, включавшая: антиконвульсант (габапентин 300 мг 3 раза в сутки), антидепрессант (дулоксетин 30 мг в сутки), анксиолитик (гидроксизин 25 мг 2 раза в сутки) и нейролептик (хлорпротиксен 15 мг в сутки), - с эффектом в виде появления тенденции к снижению интенсивности боли, сокращения числа тревожных мыслей, отсутствия повторных эпизодов панических атак.

10.12.2024 выполнена ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м²). МТА развился на +6 день ауто-ТГСК, осложнился развитием мукозита ротовой полости III степени, эзофагита, некротической энтеропатии.

Мукозит ротовой полости, согласно опроснику MPQ, сопровождался «сильным» болевым синдромом (ВАШ 6 баллов). При этом выявлялись раздражительность, отчаяние, досада, злость и ярость. Однако по всем субшкалам PCS баллы были низкими: «мысленная жвачка» - 4 балла, «безнадежность» - 2 балла,

«преувеличение» - 1 балл.

После восстановления показателей лейкоцитов (+10 день ауто-ТГСК) клиника химиотерапевтического мукозита ротовой полости регрессировала.

Через 100 дней после ауто-ТГСК результаты контрольного обследования свидетельствовали о сохранении ПР заболевания. Оссалгический синдром также отсутствовал. Оценку болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, повторно проводили по опросникам PD-Q, MPQ и PCS. По ВАШ PD-Q боли соответствовали 3 баллам, при этом выраженность чувства жжения и онемения в конечностях уменьшилась.

Результаты опросника MPQ также подтвердили снижение интенсивности болевого синдрома до «слабой» боли. Анализ сенсорного и аффективного восприятия болевого синдрома выявил снижение частоты встречаемости всех симптомов в данных разделах на 64,3%.

По всем субшкалам PCS баллы были низкими: «мысленная жвачка» - 4 балла, «безнадежность» - 2 балла, «преувеличение» - 1 балл.

При выполнении повторной ЭЭГ в эти сроки вновь не было выявлено значимых отклонений. По данным контрольной ЭНМГ была отмечена положительная динамика функционального состояния малоберцовых и икроножных нервов, которая проявлялась как увеличением амплитуды потенциалов действия в нервных волокнах, так и повышением скорости проведения импульса, что указывало на процессы восстановления нервной ткани (Таблица 22).

Таблица 22 – ЭНМГ-характеристика функционального состояния нервных волокон

Исследуемый нерв		ЭНМГ-характеристика					
		перед ауто-ТГСК		после ауто-ТГСК		нормальные значения	
		амплитуда ответа, мВ	СПИ, м/с	амплитуда ответа, мВ	СПИ, м/с	амплитуда ответа, мВ	СПИ, м/с
Двигательные волокна	малоберцовый нерв слева	1,3	44	2,6	50	> 3	> 45
	малоберцовый нерв справа	1,2	44	2,5	50		
	срединный нерв слева	4,6	55	4,6	56	> 3,5	> 50
	срединный нерв справа	4,5	55	4,5	56		
Чувствительные волокна	срединный нерв слева	29	55	40	56	> 12	> 50
	срединный нерв справа	28	55	35	56		
	икроножный нерв слева	8,1	34	11	45	> 10	> 50
	икроножный нерв справа	8	34	10,5	45		

Данный клинический пример демонстрирует высокую вероятность присоединения болевого синдрома у больных ММ на разных этапах течения заболевания, как в дебюте, так и на фоне терапии. Знание причины и возможных этапов присоединения болевого синдрома позволит своевременно обеспечить профилактику и адекватную терапию боли.

ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС ИХ ФОРМИРОВАНИЯ, У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

Данная глава отражает результаты исследования психического статуса у 100 пациентов с ММ на разных этапах лечения: перед и после ауто-ТГСК, а также на фоне мукозита ротовой полости.

1. Перед выполнением ауто-ТГСК болевой синдром отмечали 83 пациента: у 80 пациентов - ассоциированный с БИПН, у 3 пациентов - с оссалгиями (минимальные/умеренные проявления). У 17 пациентов боли отсутствовали.

2. В период посттрансплантационной нейтропении болевой синдром, обусловленный мукозитом ротовой полости II-IV степени, документирован у 56 пациентов: у 2 больных в сочетании с оссалгиями, у 52 – с БИПН, у 2 других пациентов боли были ассоциированы только с поражением слизистой рта.

3. Через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК болевой синдром, ассоциированный с БИПН, сохранялся у 48 больных, минимальные проявления оссалгического синдрома отмечены у 1 пациента. У 51 пациента боли отсутствовали.

На всех этапах исследования изучена взаимосвязь психических расстройств и дескрипторов боли у больных ММ.

Все пациенты были консультированы врачом-психиатром с целью проведения оценки психического состояния. По шкале BPRS наличие активной психопатологической симптоматики не было зафиксировано ни в одном случае.

6.1. Характеристика тревожного состояния у больных множественной миеломой

Изучение тревоги по шкале ВАИ перед ауто-ТГСК позволило зафиксировать отсутствие тревожного состояния у 48 пациентов (от 3 до 20 баллов, $10,8 \pm 5,6$).

Наличие незначительных тревожных проявлений (от 22 до 26 баллов, $22,8 \pm 1,2$) документировано у 31 пациента, средняя выраженность тревоги (от 27 до 32 баллов, $29,4 \pm 1,65$) отмечена у 14 больных и высокий уровень тревоги ($41 \pm 0,8$) – у 7.

Следует отметить, что среди 17 больных без болевого синдрома лишь у 3 пациентов выявлена незначительная тревога, в то время как практически у каждого второго больного с БИПН документировано тревожное состояние (Таблица 23).

Таблица 23 – Частота встречаемости тревожных состояний перед ауто-ТГСК в зависимости от наличия и характера болевого синдрома (n=100)

Выраженность тревоги	Без болевого синдрома (n=17)	Оссалгии (n=3)	БИПН (n=80)
Тревога отсутствует	14 (82%)	0	34 (43%)
Незначительная	3 (18%)	2 (67%)	26 (32%)
Средняя	0	1 (33%)	13 (16%)
Высокая	0	0	7 (9%)

В период посттрансплантационной нейтропении ни в одном случае усугубления тревожного состояния не было зарегистрировано. Напротив, несмотря на присоединение к БИПН болевого синдрома, ассоциированного с мукозитом ротовой полости, у 3 пациентов отмечено снижение выраженности тревоги со средней до незначительной.

Повторное изучение тревожного состояния через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК определило полный регресс тревоги у 15 пациентов и уменьшение тяжести симптомов тревожного состояния у 6 больных (Рисунок 18).

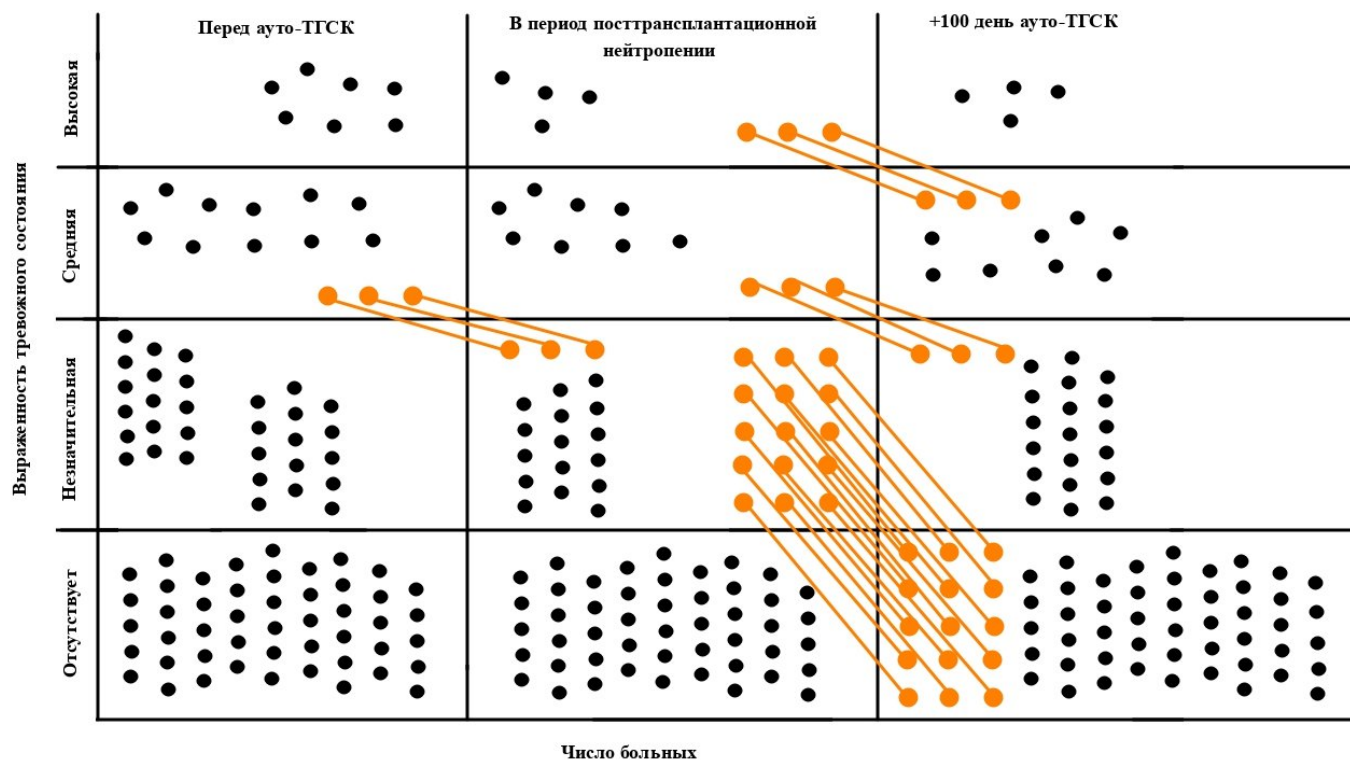


Рисунок 18 – Изменение выраженности тревожного состояния у больных ММ после ауто-ТГСК (n=100)

Используя методику смешанной линейной модели с повторными измерениями, было изучено изменение степени тревоги по шкале ВАИ у каждого больного на трех этапах наблюдения. В результате удалось обнаружить статистически значимое снижение среднего балла тревоги через 100 дней после ауто-ТГСК по сравнению с исходным результатом перед ауто-ТГСК ($p < 0,05$) (Рисунок 19).

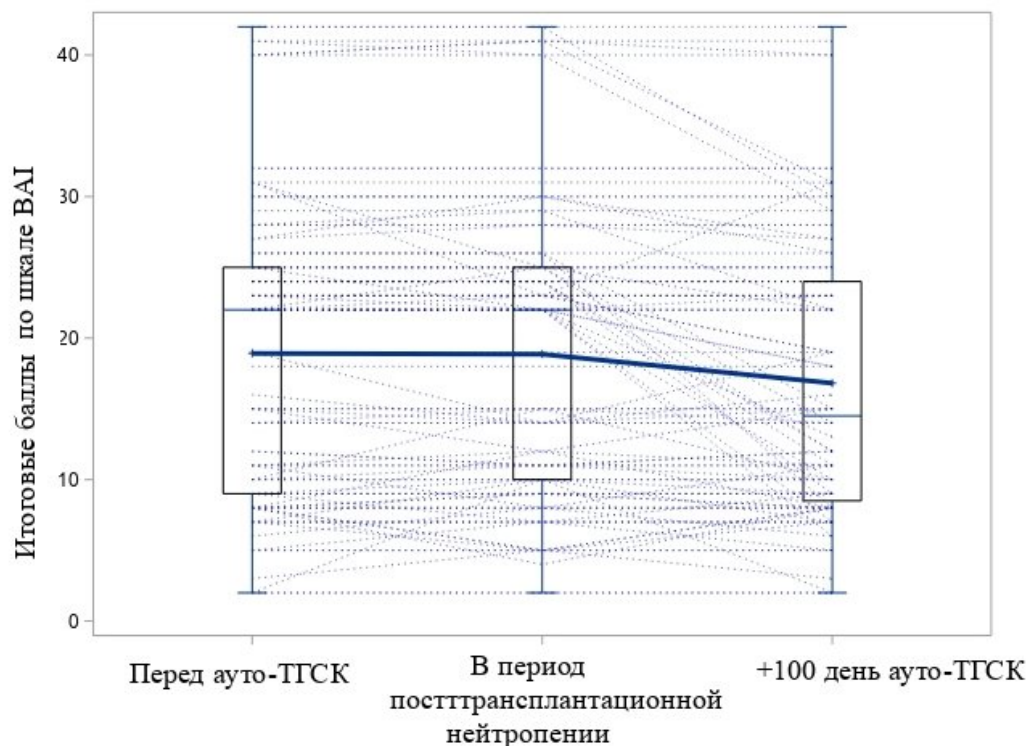


Рисунок 19 – Изменение среднего балла тревоги у больных ММ в зависимости от этапа лечения

Изучение зависимости тревожного состояния от интенсивности боли, ассоциированной с БИПН, выявило статистически значимую связь ($p < 0,05$): чем выше интенсивность боли, тем выше выраженность тревоги (Таблица 24).

Таблица 24 – Частота и выраженность тревоги через 100 дней ауто-ТГСК в зависимости от интенсивности боли, ассоциированной с БИПН (n=48)

Интенсивность боли, ассоциированная с БИПН	Частота и выраженность тревоги			
	тревога отсутствует (n=18)	незначительная (n=16)	средняя (n=10)	высокая (n=4)
Минимальная (n=24)	18 (100%)	6 (37%)	0	0
Умеренная/ выраженная/ невыносимая (n=24)	0	10 (63%)	10 (100%)	4 (100%)

С целью выявления дополнительных факторов, возможно оказывающих влияние на показатели тревоги, был также проведен многофакторный анализ, оценивающий значимость таких параметров, как пол, образование (среднее/высшее), наличие/отсутствие ожирения, семейное положение и место жительства (город/сельская местность). Обнаружено, что значимое влияние на развитие тревожного расстройства оказывало наличие высшего образования ($p = 0,04$): более выраженное тревожное состояние на всех изучаемых этапах лечения выявляли у пациентов с ММ с высшим образованием (Рисунок 20).

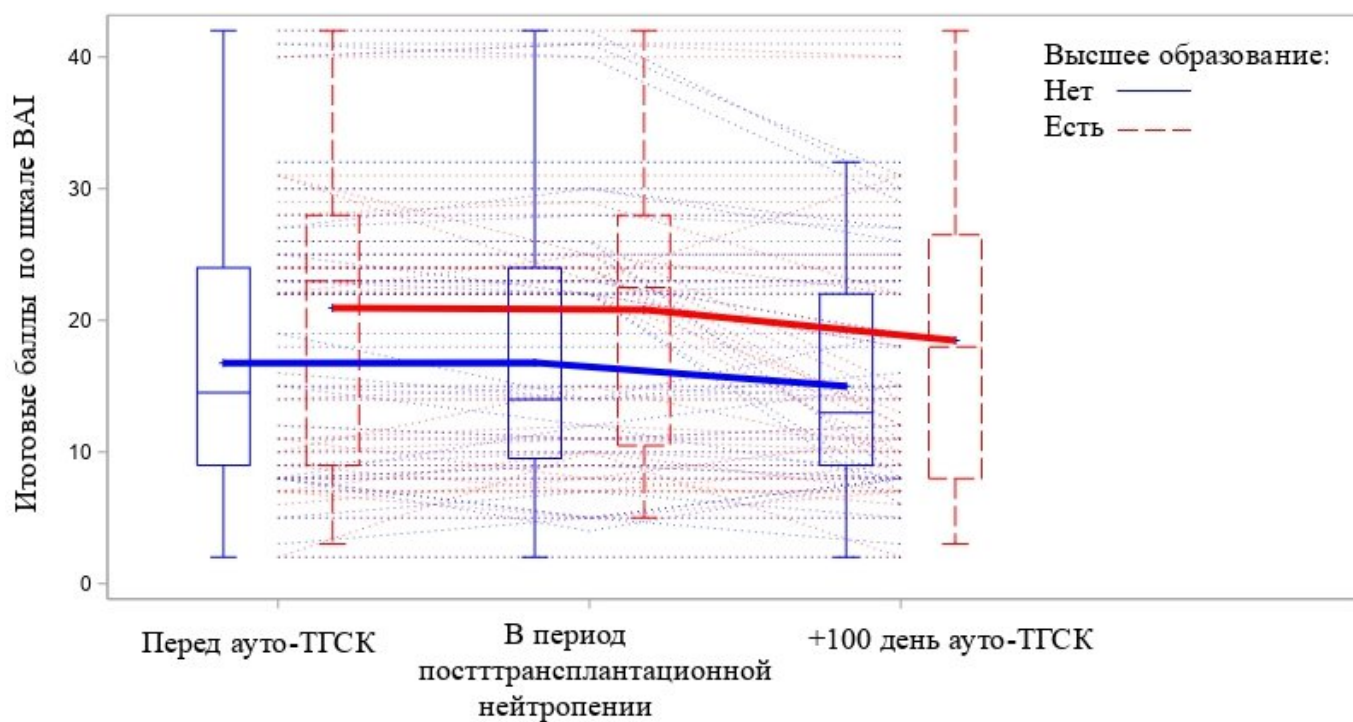


Рисунок 20 – Зависимость тревожного состояния от наличия высшего образования у пациентов с ММ

Аналогичное влияние на средний уровень тревоги оказывал и женский пол ($p = 0,04$) (Рисунок 21).

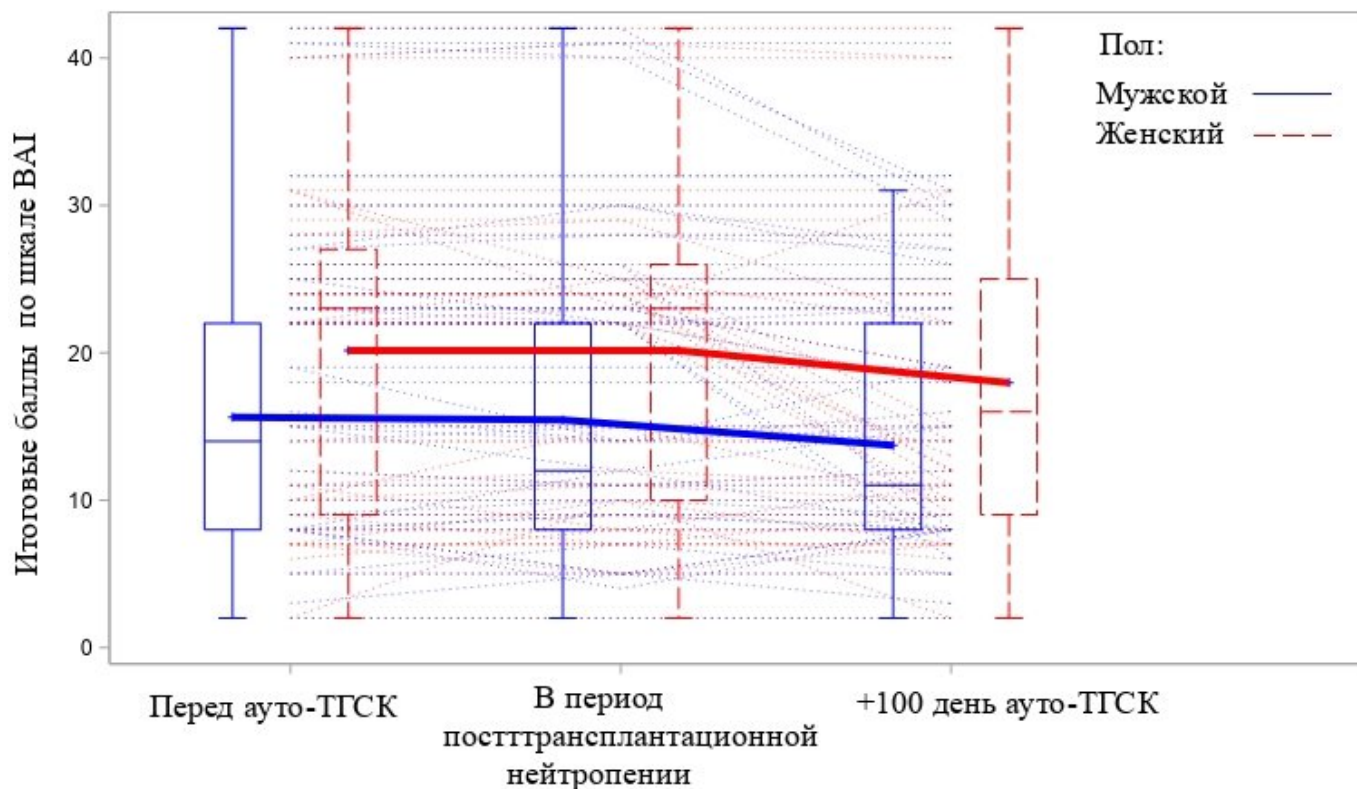


Рисунок 21 – Зависимость тревожного состояния от пола у пациентов с ММ

6.2 Характеристика депрессивного состояния у больных множественной миеломой

Оценка депрессивного состояния по шкале BDI перед ауто-ТГСК выявила отсутствие депрессии у 68 больных (от 2 до 9 баллов, $6,5 \pm 2,4$). Симптомы депрессии легкой степени (от 10 до 15 баллов, $12,1 \pm 1,6$) отмечены у 18 больных, умеренный и тяжелый депрессивные эпизоды определены у 8 пациентов (от 16 до 19 баллов, $17,1 \pm 1,1$) и у 6 пациентов (от 20 до 46 баллов, $25,5 \pm 10,2$) соответственно. При этом у пациентов без болевого синдрома депрессивное состояние не наблюдалось, в то время как у 39% пациентов с БИПН документирована депрессия (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота встречаемости депрессивных состояний перед ауто-ТГСК в зависимости от наличия и характера болевого синдрома (n=100)

Выраженность депрессии	Без болевого синдрома (n=17)	Оссалгии (n=3)	БИПН (n=80)
Депрессия отсутствует	17 (100%)	2 (67%)	49 (61%)
Легкая	0	1 (33%)	17 (21%)
Умеренная		0	8 (10%)
Тяжелая		0	6 (8%)

Следует отметить, что у 14 больных с БИПН умеренная/выраженная тяжесть симптомов депрессии сопровождалась тревожным состоянием среднего/высокого уровня.

В период посттрансплантационной нейтропении проявления депрессии в прежней степени зафиксированы у 29 пациентов. Усугубление тяжести депрессии на фоне болевого синдрома, ассоциированного с мукозитом ротовой полости, отмечено у 10 пациентов: на 1 уровень – у 7 больных, на 2 уровня – у 3. При этом у 8 пациентов данное ухудшение симптомов депрессии наблюдалось на фоне незначительной тревоги.

Повторное исследование депрессивного состояния через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК на фоне снижения интенсивности болевого синдрома позволило зафиксировать полное восстановление психического состояния у 93%. Проявления депрессии в виде легкой степени тяжести отмечены лишь у 7 пациентов (Рисунок 22).

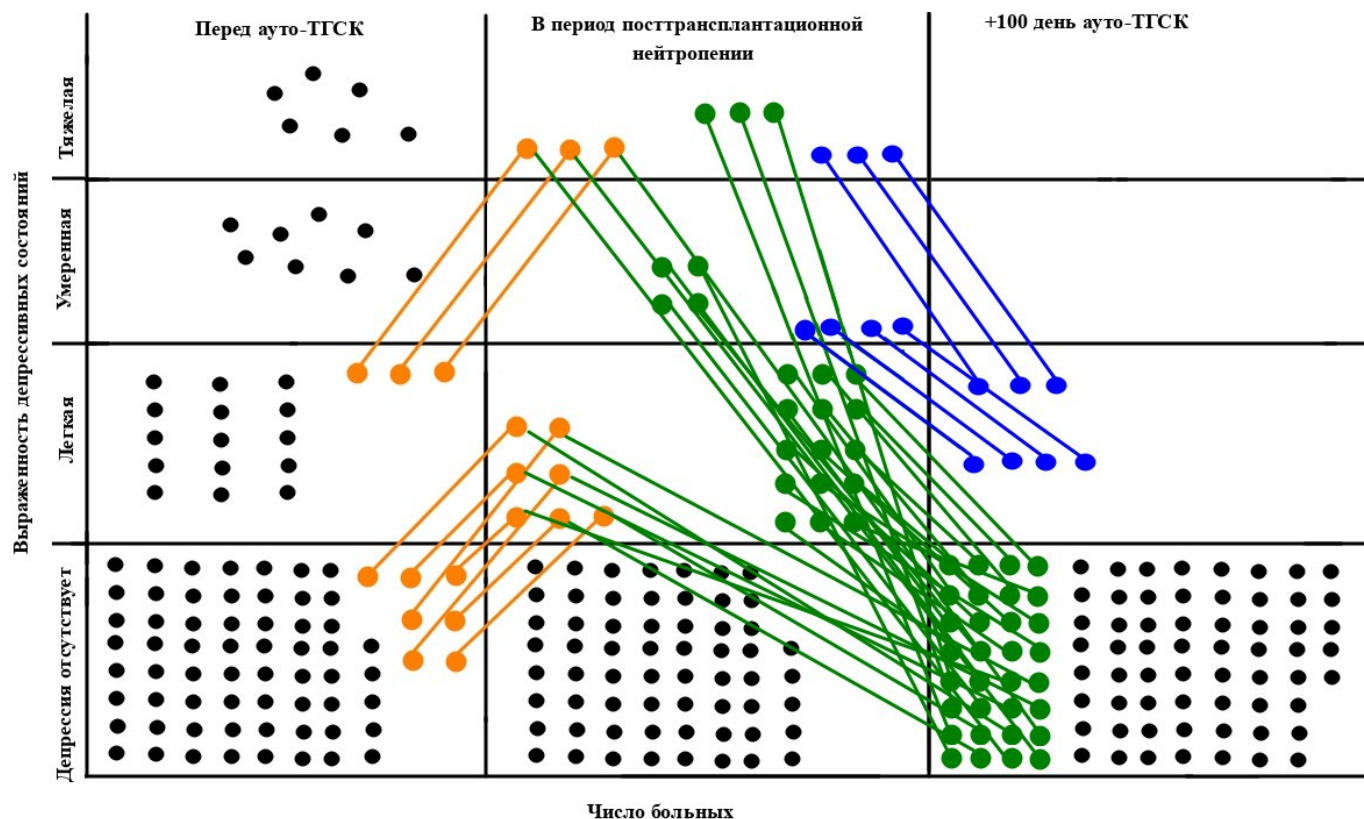


Рисунок 22 – Изменение выраженности депрессивного состояния у больных ММ после ауто-ТГСК (n=100)

Используя методику смешанной линейной модели с повторными измерениями, было изучено изменение степени депрессии по шкале BDI у каждого больного на трех этапах наблюдения. В результате удалось обнаружить статистически значимое снижение среднего балла, характеризующего депрессивное состояние через 100 дней после ауто-ТГСК по сравнению с исходным результатом перед ауто-ТГСК ($p < 0,01$) (Рисунок 23).

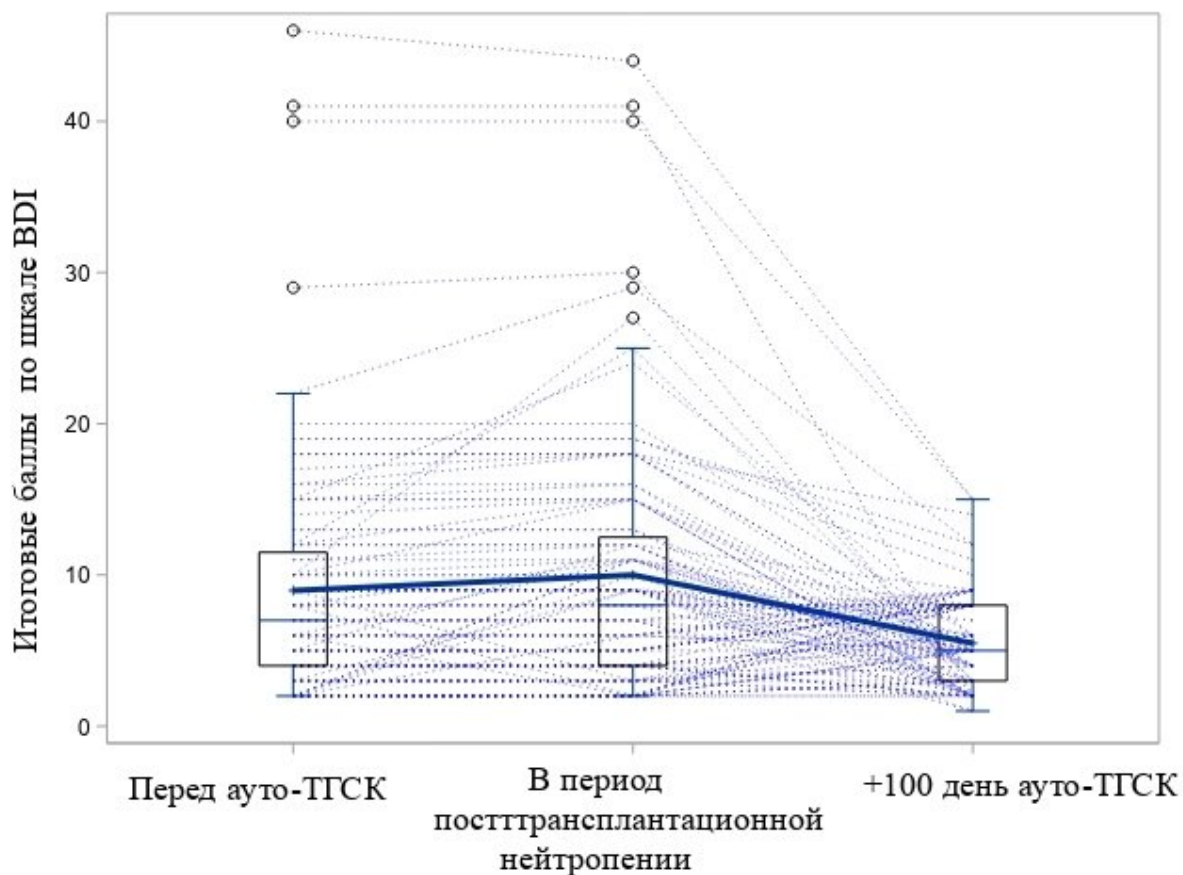


Рисунок 23 – Изменение среднего балла депрессии у больных ММ в зависимости от этапа лечения

Изучение зависимости депрессивного состояния от интенсивности боли, ассоциированной с БИПН, выявило статистически значимую связь ($p < 0,05$): чем выше интенсивность боли, тем выше выраженность депрессии.

С целью выявления дополнительных факторов, возможно оказывающих влияние на показатели депрессии, был проведен многофакторный анализ, оценивающий значимость таких параметров, как пол, образование (среднее/высшее), наличие/отсутствие ожирения, семейное положение и место жительства (город/сельская местность). Однако ни при одном изучаемом параметре не было определено статистически достоверной зависимости.

Высокий интерес с нашей точки зрения представляет возможная взаимозависимость тревожного и депрессивного состояния. Применение

статистического анализа методом квадратичной регрессии позволило обнаружить статистически значимую ассоциацию тревоги с депрессией у пациентов с ММ ($p < 0,001$): чем выше тревога, тем выше вероятность развития депрессии (Рисунок 24).

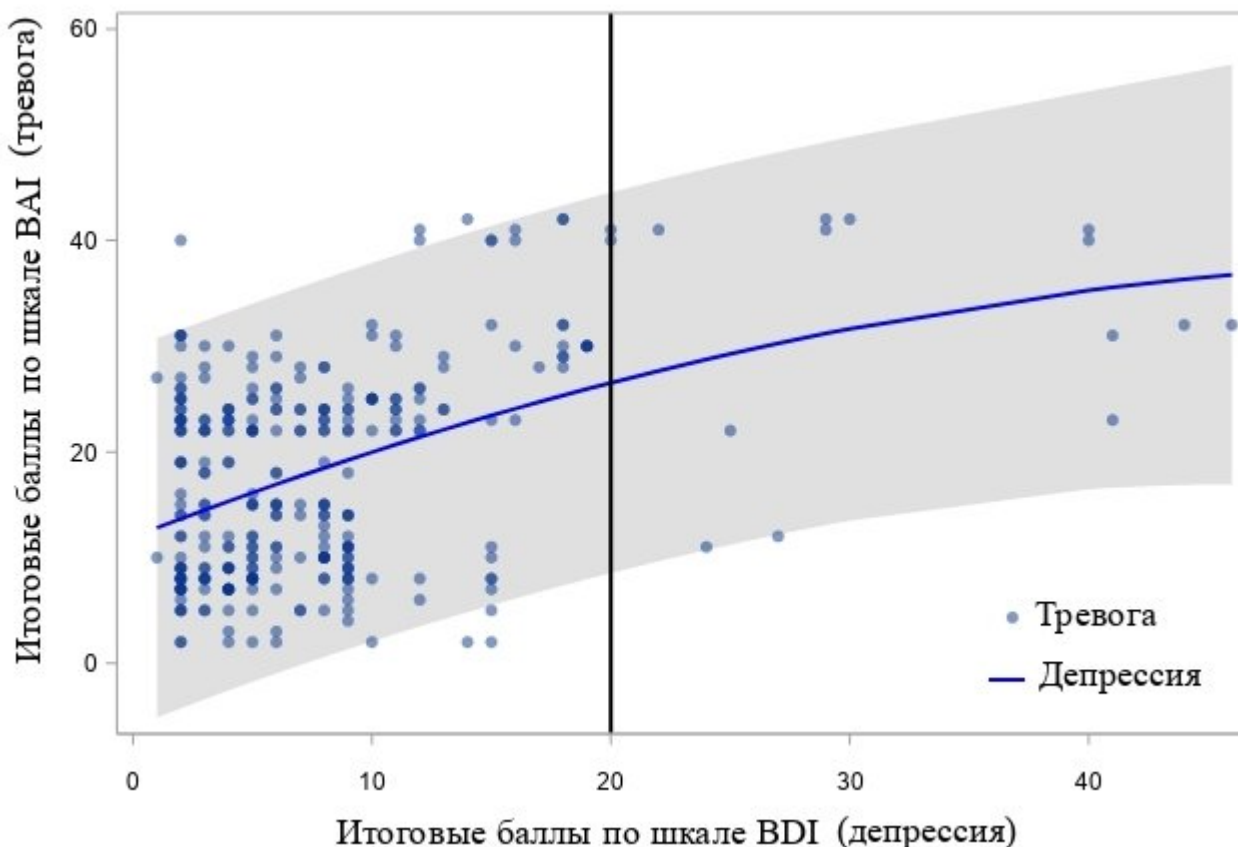


Рисунок 24 – Квадратичная регрессия взаимозависимости уровня тревоги и выраженности депрессии

Возвращаясь к 9 пациентам, у которых результаты ЭНМГ не соответствовали заявленной ими степени тяжести БИПН перед выполнением ауто-ТГСК (глава 5.1.), повышенная чувствительность боли («болевого порог») сочеталась во всех случаях с наличием тревожного и/или депрессивного состояния различной степени выраженности.

ЭЭГ перед ауто-ТГСК была выполнена 80 пациентам с БИПН. При анализе результатов исследования не было получено значимых изменений нейроанатомических и биохимических взаимосвязей, лежащих в основе патогенеза

симптомов психических расстройств. Повторная ЭЭГ через 100 дней после ауто-ТГСК вновь не выявила возможных ЭЭГ-маркеров тревожного и депрессивного состояний.

Клинический пример.

Женщина, 51 года, в 2020 г. отметила появление болей в правом тазобедренном суставе: самостоятельно принимала НПВС, с частичным эффектом, за медицинской помощью не обращалась. В июне 2022 г. по месту жительства (республика Ингушетия) выполнена ПЭТ-КТ, в костях скелета (позвонки, грудина, ребра справа, кости таза) выявлены множественные разнокалиберные метаболически активные очаги деструкции костной ткани, в крыле правой подвздошной кости плазмоцитомы с выходом мягкотканого компонента и размером 48x27 мм (SUVmax 2,38). В октябре 2022 г. была выполнена биопсия новообразования правой подвздошной кости, по данным гистологического исследования обнаружен субстрат плазматических клеток.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в ноябре 2022 г. в миелограмме плазматические клетки составили 17,2% (проплазмоциты 1,2%, плазмобласты 0,4%), в трепанобиоптате - костный мозг повышенной клеточности, в увеличенном количестве присутствуют плазматические клетки со зрелой морфологией. Иммунохимическое исследование крови и мочи выявило следовую секрецию белка В- λ , повышение концентрации СЛЦ- λ до 521 мг/л с нарушением соотношения λ /к-СЛЦ 73,6 (СЛЦ-к 7,08 мг/л), экскрецию белка В- λ (2,5 г/сут). Содержание β_2 - микроглобулина составило 2,81 мг/л.

В гемограмме и биохимическом анализе крови показатели в пределах нормы. Цитогенетическое исследование методом FISH не выявило аномалий высокого риска.

Установлен диагноз: множественная миелома, протекающая с секрецией белка В- λ , СЛЦ- λ , экскрецией В- λ , распространенным остеодеструктивным процессом, плазмоцитомой крыла правой подвздошной кости, IIIA стадия по Durie-Salmon, I стадия по ISS, I стадия по R-ISS.

По опроснику ВАШ PD-Q болевой синдром пациентка оценивала в 10 баллов (невыносимая боль), невропатический компонент боли отсутствовал. По шкале ВАИ определена средняя выраженность тревоги, по шкале BDI зафиксирован умеренный депрессивный эпизод. Пациентка наблюдалась совместно с врачом-психиатром, проводилась комбинированная терапия: анксиолитик (гидроксизин 25 мг 2 раза в сутки) + антидепрессант (эсциталопрам 10 мг в сутки) в течение 4 месяцев.

Индукционная терапия включала 7 курсов VRD (бортезомиб+леналидомид+дексаметазон). Мобилизацию СКК проводили по схеме циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ 5 мкг/кг/сут), заготовлено 32,6 x 10⁶/кг CD34+ клеток. На фоне противоопухолевой терапии была достигнута полная иммунохимическая ремиссия, однако общий противоопухолевый ответ расценивался как ЧР (размер плазмоцитомы сократился на 51%, плотность снизилась с мягкотканной до мягкотканно-жировой)

Перед выполнением ауто-ТГСК по ВАШ PD-Q пациентка отмечала снижение боли до 5 баллов (умеренная боль), по шкалам ВАИ и BDI - уменьшение выраженности симптомов тревоги и депрессии до средней и легкой соответственно.

24.10.2023 выполнена ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м²). Миелотоксический агранулоцитоз развился на +5 день ауто-ТГСК, осложнился развитием мукозита ротовой полости I степени (без болевого синдрома), некротической энтеропатии. Восстановление показателей тромбоцитов документировано на +12 день ауто-ТГСК, лейкоцитов - на +14 день ауто-ТГСК.

На +100 день ауто-ТГСК результаты контрольного обследования свидетельствовали о сохранении полной иммунохимической ремиссии заболевания. Оссалгический синдром на данном этапе был минимальным (2 балла). По результатам повторного заполнения опросников ВАИ и BDI, а также консультации врача-психиатра отмечено отсутствие признаков тревожного и депрессивного состояний на фоне лечения.

Данный клинический пример демонстрируют не только снижение

интенсивности болевого синдрома на фоне специфической противоопухолевой терапии, но и регресс психических нарушений по мере купирования болевого синдрома и проведения психофармакотерапии.

6.3 Приверженность лечению больных множественной миеломой на разных этапах терапии

Опросник КОП-25, оценивающий приверженность лечению, заполняли 100 пациентов на трех этапах лечения ММ: перед выполнением ауто-ТГСК, на фоне мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении, а также на +100 день ауто-ТГСК.

Среди больных, ответивших на вопросы опросника КОП-25 перед ауто-ТГСК, в 50% случаев была выявлена высокая приверженность лечению, у 18% пациентов – средняя и у 32% – низкая.

Следует отметить, что у пациентов с III степенью тяжести БИПН наблюдались более высокие показатели приверженности лечению, чем у больных с I степенью БИПН или без болевого синдрома ($p < 0,05$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Степень приверженности лечению пациентов с ММ перед ауто-ТГСК в зависимости от наличия болевого синдрома (n=100)

Степень приверженности лечению	Болевой синдром отсутствует (n=17)	Оссалгии (n=3)	БИПН (n=80)		
			I степень БИПН (n=17)	II степень БИПН (n=44)	III степень БИПН (n=19)
Низкая (n=32)	3 (18%)	1	12 (71%)	14 (32%)	2 (11%)
Средняя (n=18)	8 (47%)	1	1 (6%)	6 (14%)	2 (10%)
Высокая (n=50)	6 (35%)*	1	4 (23%)**	24 (54%)	15 (79%***)
Примечание – p* и p*** / p** и p*** – p < 0,05.					

Среди тех же 100 больных, заполнявших опросник КОП-25 в период посттрансплантационного агранулоцитоза, у 46% пациентов выявлена высокая приверженность, у 22% - средняя и у 32% - низкая приверженность лечению.

С целью выявления факторов, возможно влияющих на развитие мукозита ротовой полости, был проведен анализ, оценивающий влияние приверженности лечению на появление поражения слизистой рта. Оказалось, что приверженность лечению у пациентов без болевого синдрома была достоверно выше, чем у пациентов с III-IV степенью мукозита ротовой полости ($p < 0,05$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Степень приверженности лечению пациентов с ММ в период посттрансплантационной нейтропении в зависимости от наличия мукозита ротовой полости (n=100)

Степень приверженности лечению	Болевой синдром отсутствует (n=44)	Болевой синдром, обусловленный мукозитом ротовой полости (n=56)	
		II степень мукозита (n=40)	III-IV степень мукозита (n=16)
Низкая (n=32)	4 (9%)	17 (43%)	11 (69%)
Средняя (n=22)	8 (18%)	10 (25%)	4 (25%)
Высокая (n=46)	32 (73%)*	13 (32%)	1 (6%)**
Примечание – p* и p** – $p < 0,05$.			

Повторная оценка приверженности лечению пациентов на +100 день ауто-ТГСК определила некоторые изменения степени приверженности лечению у исследованных больных. Так, частота низкой/средней приверженности снизилась с 50% до 38%, частота высокой приверженности возросла с 50% до 62% (Рисунок 25).

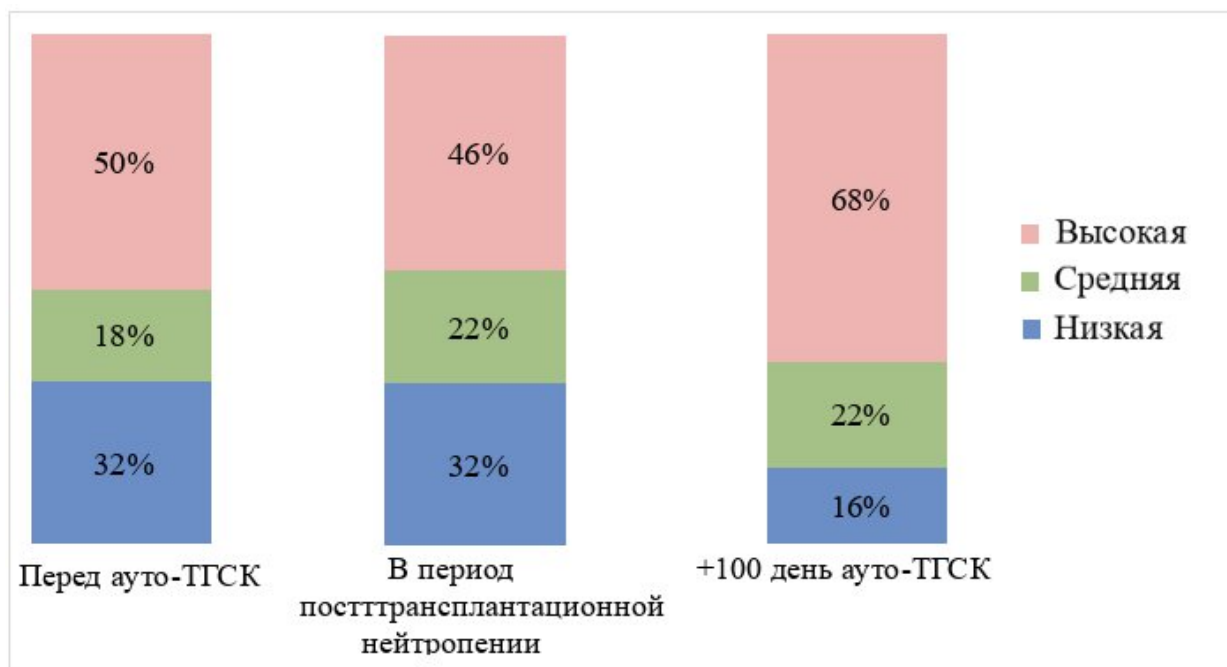


Рисунок 25 – Изменение приверженности лечению пациентов с ММ в зависимости от этапа лечения

Далее, используя методику смешанной линейной модели с повторными измерениями, была сопоставлена динамика показателей приверженности лечению у каждого больного на трех этапах наблюдения. В результате удалось обнаружить статистически значимое увеличение среднего значения интегральной приверженности лечению через 100 дней после ауто-ТГСК по сравнению с исходным результатом перед ауто-ТГСК ($p < 0,05$) (Рисунок 26).

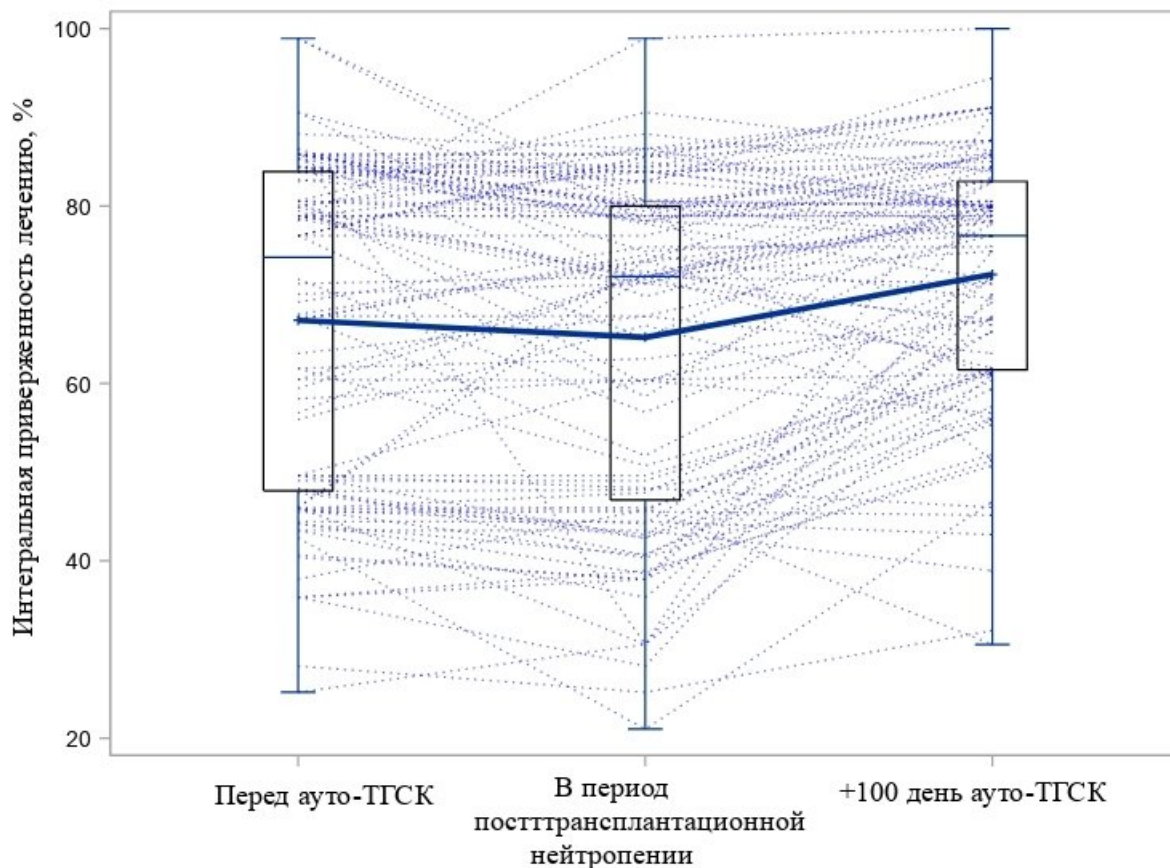


Рисунок 26 – Изменение средней оценки показателя приверженности лечению у больных ММ в зависимости от этапа лечения

С целью выявления факторов, возможно оказывающих влияние на показатели приверженности лечению, был проведен многофакторный анализ, оценивающий значимость таких параметров, как пол, образование (среднее/высшее), наличие/отсутствие ожирения, семейное положение и место жительства (город/сельская местность). Обнаружено, что значимое влияние на приверженность лечению оказывало наличие высшего образования ($p = 0,05$): низкую приверженность выявляли у пациентов с ММ без высшего образования (Рисунок 27).

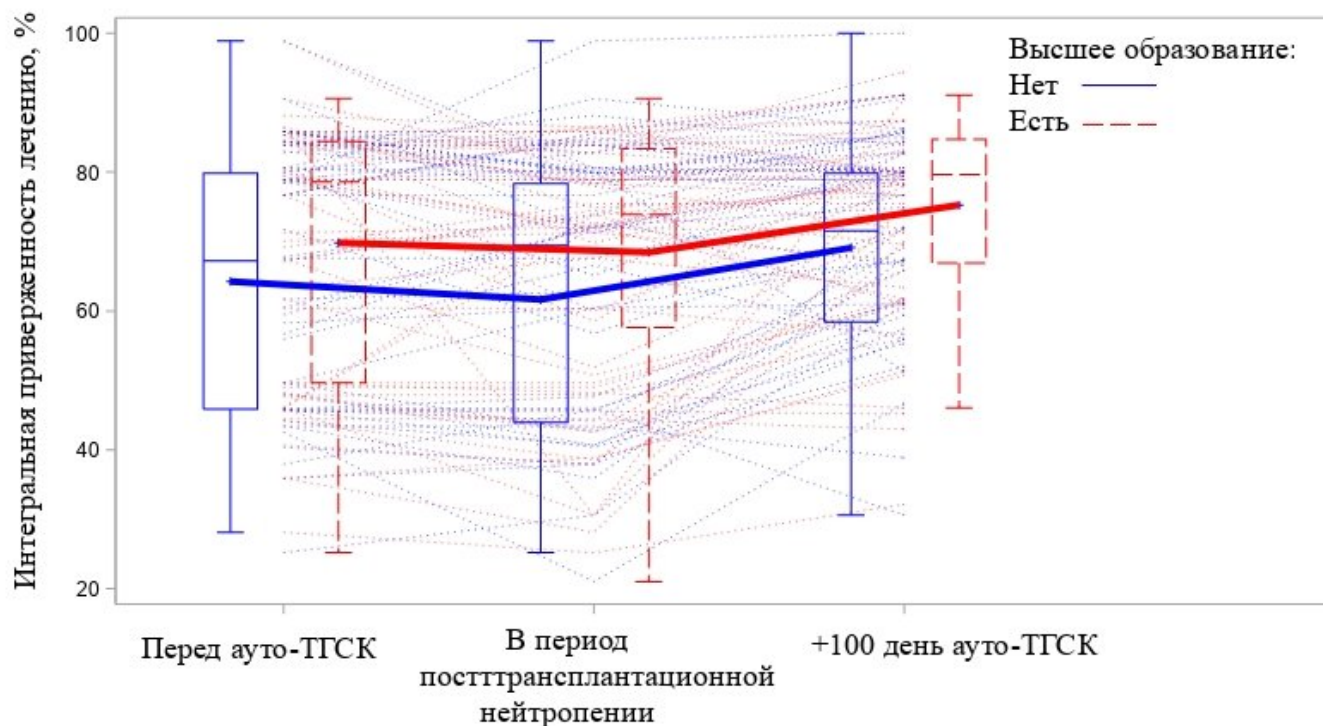


Рисунок 27 – Показатели приверженности лечению пациентов с ММ в зависимости от наличия высшего образования

Таким образом, наибольшее влияние на высокую степень приверженности лечению пациентов оказывают наличие высшего образования, а также выраженный болевой синдром, ассоциированный с БИПН. К +100 дню ауто-ТГСК увеличению числа пациентов в группе высокой приверженности лечению, вероятно, способствует улучшение общего физического состояния и стабилизация психического статуса.

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ

Высокодозный мелфалан с последующей ауто-ТГСК с середины 1990 гг. считается стандартом терапии первой линии для пациентов с ММ в возрасте до 65-70 лет.

В. Varlogie с соавт. [154] в своих ранних работах доказал, что ауто-ТГСК может повышать не только показатели ВБП, но и достигать 80% – вероятность 3-летней ОВ. С тех пор, на протяжении более трех десятилетий, ауто-ТГСК твердо сохраняет свое место в качестве консолидации индукционной терапии, несмотря на возможность использования новых таргетных препаратов на ранних этапах лечения ММ.

Использование повторной ауто-ТГСК для закрепления противоопухолевого ответа при лечении первого рецидива ММ обсуждается исследователями с точки зрения возможного терапевтического подхода у селектированной группы больных. Авторы демонстрируют значение повторной ауто-ТГСК и ее преимущество перед традиционной терапией спасения по показателям ВБП после повторной ауто-ТГСК и даже ОВ [155]. В ретроспективном исследовании, проведенном международными группами (ASTCT, EBMT, VMG CTN, IMWG), продемонстрировано, что наилучшие результаты по показателям ВБП и ОВ после повторной ауто-ТГСК возможно достичь у пациентов, у которых длительность ремиссии после первичной ауто-ТГСК превышала 18 месяцев [30].

Т. Muta с соавт. [156], изучая роль повторной ауто-ТГСК, пришли к выводу, что повторная ауто-ТГСК обладает преимуществом перед традиционной терапией спасения, влияя на длительность ВБП. Авторы также подчеркивают, что именно продолжительность ВБП после первичной ауто-ТГСК является основным прогностическим фактором, определяющим ОВ.

В нашем исследовании была изучена эффективность повторной ауто-ТГСК, выполненной через 5 - 108 месяцев (медиана 59 месяцев) после первичной ауто-ТГСК, у 27 больных ММ. В большинстве случаев (21 из 27) повторная ауто-ТГСК

применялась в качестве консолидации второй полной или очень хорошей частичной ремиссии.

Медиана ВБП после повторной ауто-ТГСК для всей группы больных составила 26 месяцев, а для пациентов с сохранявшимся противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК более 18 месяцев медиана ВБП достигала 32 месяцев. Полученные результаты оказались сопоставимы с таковыми показателями в случае применения при лечении первого рецидива схем, содержащих леналидомид с карфилзомибом или иксазомибом. Однако следует отметить, что в клинических исследованиях, изучавших эффективность схем с таргетными препаратами, длительность их применения практически равнялась длительности ВБП после повторной ауто-ТГСК, поскольку лечение проводилось до прогрессирования или его непереносимости. Такой подход сопровождался значительной финансовой токсичностью для бюджета и ограничениями для пациентов в связи с частыми посещениями медицинских учреждений. Напротив, после повторной ауто-ТГСК нашим пациентам не назначалась длительная дорогостоящая терапия, а поддерживающая терапия в случае ее назначения продолжалась в течение не более 12 месяцев, что обеспечивало возможность восстановления физической активности, улучшения качества жизни, возвращения к профессиональной деятельности.

Весьма оптимистичные значения получены по показателям ОВ после повторной ауто-ТГСК, что также указывает на адекватность и целесообразность применения повторной ауто-ТГСК в качестве консолидации второй ремиссии ММ.

Результаты нашего анализа позволили определить, что основным параметром, влияющим на показатели ВБП после повторной ауто-ТГСК, является длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК > 18 месяцев: медиана 32 месяца против 9 месяцев ($p < 0,001$). Также следует отметить, что длительный период первой ремиссии достоверно улучшает показатели ОВ после повторной ауто-ТГСК. Так, при ВБП после первичной ауто-ТГСК > 18 месяцев медиана ОВ составила 76 месяцев, в то время как в группе больных с ВБП ≤ 18 месяцев медиана ОВ не

превышает 4 лет ($p = 0,05$).

В проведенном исследовании не удалось подтвердить статистически достоверное влияние достижения ПР заболевания перед выполнением повторной ауто-ТГСК или после нее на длительность ВБП после повторной ауто-ТГСК. Однако важность данного параметра была продемонстрирована еще в исследованиях IFM 90 и IFM 94, проведенных организацией Intergroupe Francophone du Myelome (IFM): достижение по крайней мере ОХЧР перед выполнением повторной ауто-ТГСК связано со значительно лучшими результатами ВБП и ОВ [157].

В исследовании V.H. Jimenez-Zepeda с соавт. [158] подчеркивается, что достижение по крайней мере ОХЧР перед повторной ауто-ТГСК наиболее важный фактор, связанный со значительным улучшением показателей ВБП и ОВ. Так, медиана ВБП после повторной ауто-ТГСК в группе пациентов $< \text{ОХЧР}$ составила 13,9 месяцев по сравнению с 23 месяцами в группе с противоопухолевым ответом $\geq \text{ОХЧР}$ ($p < 0,05$). Медиана ОВ после повторной ауто-ТГСК в первой когорте равнялась 38,9 месяцам, в то время как медиана выживаемости во второй выборке не была достигнута в течение 80 месяцев ($p < 0,0001$).

Повторная ауто-ТГСК не сопровождалась ни более высоким риском осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, ни более длительным периодом восстановления показателей гемограммы по сравнению с первичной ауто-ТГСК. Напротив, при сравнительном анализе течения раннего посттрансплантационного периода после первичной и после повторной ауто-ТГСК, по результатам нашего исследования, медиана длительности МТА после обеих ауто-ТГСК составила 11 дней, а медиана времени восстановления лейкоцитов и тромбоцитов 14 и 15 дней соответственно. При этом осложнения у пациентов были схожими на обоих этапах, что позволяет спрогнозировать течение повторной трансплантации и разработать профилактические мероприятия. Летальность, связанная с повторной ауто-ТГСК, отсутствовала. Вторичных опухолей не отмечали.

Таким образом, повторная ауто-ТГСК рассматривается эффективным и

относительно безопасным методом лечения первого рецидива ММ, который сопровождается кратковременной токсичностью, экономической эффективностью и высокими шансами сохранения длительной ремиссии без признаков прогрессирования заболевания и без специфической терапии. Именно поэтому, при обсуждении с пациентами вариантов лечения рецидива заболевания возрастает категория больных, выражающих желание провести короткий интенсивный курс в виде высокодозного мелфалана с последующей трансплантацией, нежели длительное лечение таргетными препаратами.

В клинической картине ММ значимое место занимает болевой синдром, существенно снижающий функциональные возможности и качество жизни больных [159]. Боли при ММ разнообразны. Причиной могут стать остеодеструкции или патологические переломы, БИПН, а также мукозит ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении [10].

По данным исследования 2016 г., в котором проанализирована медицинская документация 4997 пациентов с ММ из 7 стран Европы, частота развития болевого синдрома в костях составила 61% [160]. Частота оссалгий различной степени выраженности в дебюте ММ, по данным нашего исследования, составила 40%. При этом наиболее часто боли локализовались в пояснично-крестцовом отделе (80% случаев) и в области тазовых костей (40% случаев).

Использование различных валидизированных шкал, в том числе ВАШ, позволило детально оценить изменение болевого синдрома и показать статистически значимое снижение интенсивности оссалгий к +100 дню ауто-ТГСК. Так, если в дебюте заболевания болевой синдром отмечали 30 пациентов, то через 100 дней после ауто-ТГСК лишь 1 пациент (минимальная боль) ($p < 0,01$).

Распространенность БИПН в публикациях различается. А. Palumbo с соавт. [161] в исследовании, включавшем пациентов с ММ, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, сообщили, что частота развития БИПН на фоне специфического лечения равна 30%.

J. Minarik с соавт. [60] продемонстрировали, что БИПН развилась у 48% пациентов в случае внутривенного введения бортезомиба и у 41% – при подкожном применении. По степени тяжести БИПН в обеих группах была сопоставима: I-II степени у 20% против 18%, а III-IV степени - у 6% против 4%.

Y. Yang с соавт. [162], изучая периферическую полинейропатию, выявили, что частота возникновения БИПН любой степени составила 33,9%, при этом БИПН III-IV степени встречалась в 8,1% случаев. Также исследователи отметили, что болевой синдром в данной когорте пациентов определялся преимущественно в дистальных частях конечностей, сопровождался онемением, ощущениями жжения и покалывания.

По итогам нашей работы БИПН перед ауто-ТГСК была диагностирована у 32% пациентов. Частота БИПН III степени составила 24%, а БИПН IV степени не было зафиксировано ни в одном случае. Выраженность боли варьировала от «минимальной» до «невыносимой». При этом пациенты с БИПН I степени оценивали боль как «слабую», в то время, как БИПН II и III степени сопровождалась «умеренным», «сильным», «сильнейшим» и «невыносимым» болевым синдромом. У 60% пациентов преобладали боли, локализующиеся в области пальцев рук и ног, стопах.

Изучение БИПН в динамике также определило снижение частоты и интенсивности болевого синдрома с течением времени: практически у половины пациентов к +100 дню ауто-ТГСК боли регрессировали ($p < 0,05$). Следует отметить, что контрольное исследование ЭНМГ, выполненное через 100 дней после ауто-ТГСК, подтверждало частичное или полное восстановление функционального состояния нервных (преимущественно чувствительных) волокон.

В практических рекомендациях RUSSCO (2021) по лечению и профилактике мукозитов [95] указано, что мукозит ротовой полости в раннем посттрансплантационном периоде встречается в 75-100% случаях. При этом тяжелое поражение слизистой полости рта (III-IV степени) может достигать 25-60%.

M. Graziutti с соавт. [163], изучая течение мукозита ротовой полости после

ауто-ТГСК у 381 пациента с ММ, продемонстрировали, что частота данного осложнения в период агранулоцитоза была равна 75%, причем в 21% случаев документирован мукозит ротовой полости III-IV степени.

Согласно результатам нашей работы, частота мукозита ротовой полости на фоне МТА в ранние сроки после ауто-ТГСК составила 83%. Мукозит ротовой полости III-IV степени тяжести диагностирован в 16% случаях, в то время как у 44% больных клиника мукозита не превышала I степени на фоне применения криотерапии у всех больных.

Болевой синдром у пациентов с I степенью поражения слизистой оболочки ротовой полости отсутствовал. Большинство пациентов с мукозитом ротовой полости II степени (n=34, 85%) характеризовали интенсивность боли как «слабую», остальные 6 пациентов – как «умеренную». Пациенты с мукозитом III и IV степенями оценивали боль как «умеренную», «сильную», «сильнейшую» и «невыносимую», при этом выявлялись раздражительность, отчаяние, досада, злость и ярость. Также боль нарушала возможность перорального приема пищи, снижала физическую активность, приводила к психологическому дискомфорту и резкому снижению качества жизни у пациентов.

Вопросам коморбидности болевого синдрома и психических расстройств, анализу их изменений на фоне лечения основного заболевания в литературе уделяется недостаточное внимание. Поэтому одной из задач нашего исследования была оценка психоэмоционального статуса на фоне как оссалгий и БИПН, так и мукозита ротовой полости в раннем посттрансплантационном периоде.

В исследовании N. Suzuki с соавт. [164], посвященном распространенности различных симптомов психических расстройств у пациентов с впервые диагностированной ММ, сообщалось о наличии депрессии у 30% пациентов. В то же время в работе S. Niazi с соавт. [165] частота сопутствующих аффективных расстройств у больных ММ на индукционном этапе достигала 42%.

J.W.G. Tiller с соавт. [166] отмечал возможность развития и/или усугубления

депрессивного расстройства на фоне тревоги. В нашем исследовании также отмечено усугубление симптомов депрессии у пациентов с сопутствующим тревожным состоянием. Данный факт диктует необходимость проведения скрининга психических нарушений у пациентов до ауто-ТГСК для их своевременного выявления и коррекции.

Н. Shi с соавт. [167] провели исследование, подтвердившее, что усиление выраженности депрессивного состояния у пациентов с ММ может быть ассоциировано с болевым синдромом.

В нашей работе результаты исследования тревожного состояния по шкале ВАИ перед выполнением ауто-ТГСК сообщали о наличии тревожных проявлений у 52% больных. При этом депрессивное состояние по BDI документировано у 32% пациентов. Причем ответы в опросниках у 15 пациентов свидетельствовали о наличии одновременно тревоги и депрессии различной степени выраженности.

Исследование психоэмоционального состояния больных через 100 дней после ауто-ТГСК позволило определить значимое снижение частоты и выраженности тревожного ($p < 0,05$) и депрессивного состояний ($p < 0,01$). Столь положительные изменения могли быть обусловлены регрессом болевого синдрома, улучшением самочувствия и физического состояния пациентов. Повышенная встречаемость тревоги у наших пациентов могла быть связана с неполнотой представлений о предстоящей ауто-ТГСК и последующем лечении. Отсутствие усиления выраженности тревоги на фоне болевого синдрома, ассоциированного с мукозитом ротовой полости, можно трактовать как результат высокой организации психологической поддержки медицинскими работниками трансплантационного отделения.

Таким образом, при анализе изменения интенсивности боли и психометрических показателей до и после ауто-ТГСК отмечается, что с течением времени и на фоне терапии болевой синдром, проявления тревоги и депрессии существенно снижаются, что свидетельствует о взаимозависимости боли и выраженности психических симптомов.

М. Gruszczyńska с соавт. [168] указывают, что адекватное сотрудничество между пациентом и врачом в процессе лечения имеет первостепенное значение для успешной терапии. При этом неудовлетворительная приверженность лечению является доказанным фактором риска развития различных осложнений заболевания [169, 170].

По результатам нашего исследования, перед ауто-ТГСК у 32% пациентов была выявлена низкая приверженность лечению, у 18% пациентов – средняя и у 50% – высокая. Повторная оценка приверженности лечению пациентов на +100 день ауто-ТГСК определила низкую/среднюю приверженность у 38% пациентов и высокую - у 62%. Исследование динамики показателя приверженности лечению позволило выявить статистически значимое различие средней оценки приверженности через 100 дней после ауто-ТГСК по сравнению с исходным результатом перед ауто-ТГСК ($p < 0,05$).

На раннем посттрансплантационном этапе, среди 100 больных заполнявших опросник КОП-25, у 54% пациентов выявлена низкая/средняя приверженность, у 46% - высокая приверженность лечению. При этом оказалось, что приверженность лечению у пациентов без болевого синдрома была достоверно выше, чем у пациентов с III-IV степенью мукозита ротовой полости ($p < 0,05$).

Таким образом, наибольшее влияние на высокую степень приверженности лечению пациентов оказывают наличие высшего образования, а также выраженный болевой синдром, ассоциированный с БИПН. К +100 дню ауто-ТГСК увеличению числа пациентов в группе высокой приверженности лечению, вероятно, способствует улучшение общего физического состояния и стабилизация психического статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненная работа посвящена изучению эффективности повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ. Актуальность темы подтверждается публикациями в литературе, посвященными оценке роли повторной ауто-ТГСК и поиску прогностических факторов, влияющих на ВБП и ОВ.

При сопоставлении любой интенсивной терапии, включающей как аутологичную, так и аллогенную трансплантацию, присутствует селекция пациентов, учитывающая как лучший, так и худший прогноз.

Представленная нами группа больных безусловно селектирована по возрасту, благоприятному соматическому статусу, достигнутому противоопухолевому ответу на реиндукционную терапию, отсутствию рефрактерности опухоли. Тем не менее, анализируя собственные результаты и литературные данные, повторная ауто-ТГСК может быть безопасно выполнена большинству больных ММ, у которых развился рецидив после первичной ауто-ТГСК. Вероятно, именно пациенты с продолжительным противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК (> 18 месяцев) могут достичь наилучших показателей ВБП и ОВ после повторной ауто-ТГСК. С другой стороны, пациенты с кратковременным противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК не должны рассматриваться для повторной ауто-ТГСК в рецидиве ММ, поскольку низкая ее эффективность не оправдывает значимую токсичность высокодозного мелфалана. И конечно же, важную роль в отборе пациентов играет наличие заготовленных криоконсервированных клеток, что диктует необходимость адекватного сбора CD34+ клеток во время первоначальной их мобилизации, в количестве, достаточном для выполнения двух и даже трех ауто-ТГСК.

Проведенное нами исследование было также сосредоточено на группе больных с болевым синдромом, ассоциированным как с основным заболеванием, так и с осложнениями проводимой терапии. Результаты работы показали, что чем выше

степень болевых ощущений у пациента, тем выше риск развития и/или усугубления психических нарушений, в частности, депрессии.

Поскольку тревожные и депрессивные расстройства могут оставаться незамеченными и, следовательно, некупируемыми в процессе лечения основного заболевания и его осложнений, стандартом диагностики психического статуса больных сохраняются скрининговое тестирование по специализированным опросникам и клиническое интервью. Представляется целесообразным комплексный подход к лечению, включающий не только терапию боли, но и психоэмоциональную поддержку.

Проблема приверженности лечению была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых. В проведенном исследовании мы подтвердили гипотезу о клинической гетерогенности предикторов и изменчивости приверженности лечению у пациентов с ММ.

Таким образом, полученные нами данные диктуют необходимость дальнейших исследований в этом направлении в целях получения более достоверных результатов и определения исследуемых параметров как возможных предикторов, помогающих определить персонифицированную тактику терапии.

ВЫВОДЫ

1. Определено, что повторная ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ обеспечивает медиану выживаемости без прогрессирования 26 месяцев и медиану общей выживаемости 75 месяцев. В случае выполнения повторной ауто-ТГСК на фоне полной ремиссии множественной миеломы медиана выживаемости без прогрессирования достигает 32 месяцев.

2. Доказано, что эффективность повторной ауто-ТГСК зависит от длительности ремиссии после первичной ауто-ТГСК. Так, при продолжительности первой ремиссии более 18 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования после повторной ауто-ТГСК достоверно превышает таковые показатели у больных с длительностью ремиссии менее 18 месяцев: 32 месяца против 9 месяцев, соответственно ($p < 0,001$).

3. Установлено, что повторная ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ не сопровождается более высоким риском инфекционных осложнений и более длительным периодом восстановления показателей гемограммы по сравнению с первичной ауто-ТГСК.

4. Болевой синдром, ассоциированный с остеодеструкциями в дебюте заболевания, а также обусловленный бортезомибиндуцированной полинейропатией, регрессировал через 100 дней после первичной ауто-ТГСК у 97% и 40% пациентов, соответственно.

5. Психические расстройства в виде тревожного и депрессивного состояния перед первичной ауто-ТГСК диагностированы у 52% и 32% пациентов, соответственно. Высокий уровень приверженности лечению документирован лишь у 50%. Через 100 дней после ауто-ТГСК частота тревоги снижается до 37%, а депрессии – до 7%; высокая приверженность лечению отмечена у 62%. Подтверждена взаимозависимость тревожного и депрессивного состояния: чем выше тревога, тем выше вероятность развития депрессии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с продолжительным противоопухолевым ответом после первичной трансплантации (> 18 месяцев) целесообразно выполнение повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива заболевания, поскольку показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости после повторной ауто-ТГСК сопоставимы с таковыми в случае проведения терапии современными таргетными препаратами. С другой стороны, пациенты с кратковременным противоопухолевым ответом после первичной ауто-ТГСК не должны рассматриваться для повторной ауто-ТГСК в рецидиве ММ, так как низкая ее эффективность не оправдывает значимую токсичность высокодозного мелфалана.

В повседневной клинической практике рекомендуется применять валидизированные опросники для своевременного выявления нарушений, связанных с болевым синдромом и психическим статусом пациентов. Для объективной оценки боли при бортезомибиндуцированной полинейропатии у пациентов необходимо использовать сочетание алгометрических опросников и электронейромиографии, что позволяет уточнить характер и степень поражения периферической нервной системы.

С целью выявления признаков тревожных и депрессивных расстройств показано применение психометрических опросников, проведение клинического интервью, консультации врача-психиатра и врача-невролога. Комплексный диагностический подход будет способствовать точной клинической оценке и индивидуализации лечебной тактики.

В качестве профилактики развития мукозита ротовой полости всем пациентам рекомендуется проведение оральной криотерапии (рассасывание льда) во время введения высоких доз мелфалана в рамках предтрансплантационного кондиционирования, а также полоскание антисептическими растворами на протяжении всего периода посттрансплантационной нейтропении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток
- БИПН – бортезомибиндуцированная полинейропатия
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- КОП-25 – количественная оценка приверженности лечению
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ММ – множественная миелома
- МОБ – минимальная остаточная болезнь
- МТА – миелотоксический агранулоцитоз
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- н/с – несекретирующая форма
- ОВ – общая выживаемость
- ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
- ПР – полная ремиссия
- ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- СКК – стволовые кроветворные клетки
- СЛЦ – свободные легкие цепи
- СПИ – скорость проведения импульса
- ЧР – частичная ремиссия
- ЭНМГ – электронейромиография
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- ASTCT – American Society for Blood and Marrow Transplantation
- BAI – Beck anxiety inventory (шкала тревоги Бека)

BDI – Beck depression inventory (шкала депрессии Бека)

B-J – белок Бенс-Джонса

BMT CTN – Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale (краткая психиатрическая оценочная шкала)

CRAB – гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей

EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation

FISH – флюоресцентная гибридизация in situ

IASP – International Association for the Study of Pain (Международная ассоциация по изучению боли)

IMWG – International Myeloma Working Group (международная рабочая группа по изучению множественной миеломы)

ISS – международная система стадирования ММ

MPQ – McGill pain questionnaire (опросник боли Мак-Гилла)

MASS – The Mayo Additive Staging System (система стратификации миеломы)

mSMART – Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy (стратификация при миеломе и терапия с учетом рисков)

MTS – Mouth and Throat Soreness (шкала болезненности во рту и горле)

NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (общие критерии токсичности Национального института рака США)

PCS – Pain catastrophizing scale (шкала катастрофизации боли)

PD-Q – опросник Pain Detect

RANK – рецептор, расположенный на поверхности остеокластов

RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B

R-ISS – пересмотренная международная система стадирования ММ

R2-ISS – второй пересмотр международной системы стадирования

SEER – Surveillance, Epidemiology, End Results (программа «Надзор,

эпидемиология и конечные результаты» Национального института рака США)

SUVmax – standard uptake volume (максимальное стандартизированное значение накопления радиофармпрепарата)

TRPA1 – транзистный рецепторный потенциал, катионный канал, подсемейство A, член 1

Курсы терапии:

Dara-Rd – даратумумаб, леналидомид, дексаметазон

Dara-VD – даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон

Dara-VMP – даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон

DHAP – дексаметазон, цисплатин, цитарабин

EDAP – этопозид, дексаметазон, цитарабин, цисплатин

PAD – доксорубицин, бортезомиб, дексаметазон

VAD – винкристин, доксорубицин, дексаметазон

VD – бортезомиб, дексаметазон

VCD - бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон

VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон

VRD – бортезомиб, леналидомид, дексаметазон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поддубная, И. В. Клинические рекомендации: Множественная миелома / И. В. Поддубная, В. Г. Савченко, А. Д. Каприн. – Москва, 2020.
2. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А.О. Шахзадова. – 2024.
3. Эффективность терапии множественной миеломы в России (результаты многоцентрового проспективного исследования) / М. В. Соловьев, Л.П. Менделеева, А. Н. Алексеева, Н. Д. Байгишиева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. – С. 103-104.
4. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. – United States, 2023.
5. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR / M. V. Mateos, P. Sonneveld, V. Hungria [et al.] // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2020. – Vol. 20. – № 8. – P. 509-518. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.623
6. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study / S. Z. Usmani, H. Quach, M. V. Mateos [et al.] // The Lancet Oncology. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 65-76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
7. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry / G. Cook, E. Liakopoulou, R. Pearce [et al.] // Biology of

Blood and Marrow Transplantation. – 2011. – Vol. 17. – № 11. – P. 1638-1645. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.04.005

8. Prolonged survival after second autologous transplantation and lenalidomide maintenance for salvage treatment of myeloma patients at first relapse after prior autograft / U. Gössi, B. Jeker, B. Mansouri Taleghani [et al.] // Hematological Oncology. – 2018. – Vol. 36. – № 2. – P. 436-444. DOI: 10.1002/hon.2490

9. Autologous stem cell transplantation versus novel drugs or conventional chemotherapy for patients with relapsed multiple myeloma after previous ASCT / M. Grövdal, H. Nahi, G. Gahrton [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2015. – Vol. 50. – № 6. – P. 808-812. DOI: 10.1038/bmt.2015.39

10. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld [et al.] // Annals of oncology. – 2017. – Vol. 28. – P. iv52-iv61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096

11. Поп, В. П. Сопроводительная (поддерживающая) терапия при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: традиционные методы и новые подходы / В. П. Поп, О. А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10. – № 4. – С. 501-513. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-501-513

12. Зырина, Г. В. Клинико-психологические особенности болевого синдрома при множественной миеломе / Г. В. Зырина, Т. А. Слюсарь // Медицинский алфавит. – 2020. – № 22. – С. 26-29. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-26-29

13. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT) / B. G. M. Durie, A. Hoering, R. Sexton [et al.] // Blood cancer journal. – 2020. – Vol. 10. – № 5. – P. 53. DOI: 10.1038/s41408-020-0311-8

14. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis / B. Dhakal, A. Szabo, S. Chhabra [et al.] // *JAMA oncology*. – 2018. – Vol. 4. – № 3. – P. 343-350. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4600

15. Bortezomib induction and maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the HOVON-65/GMMG-HD4 trial / P. Sonneveld, H. J. Salwender, B. Van Der Holt [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – № 23. – P. 27. DOI: 10.1182/blood.V126.23.27.27

16. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma / M. Attal, V. Lauwers-Cances, G. Marit [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 19. – P. 1782-1791. DOI: 10.1056/NEJMoa1114138

17. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study / N. J. Bahlis, M. A. Dimopoulos, D. J. White [et al.] // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34. – № 7. – P. 1875-1884. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6

18. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma / D. S. Siegel, M. A. Dimopoulos, H. Ludwig [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 8. – P. 728-734. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.5032

19. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients / H. Avet-Loiseau, N. J. Bahlis, W. J. Chng [et al.] // *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – № 24. – P. 2610-2618. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228

20. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma / S. Lonial, M. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373. – № 7. – P. 621-631. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654

21. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial / M. A. Dimopoulos, E. Terpos, M. Boccadoro [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 6. – P. 801-812. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5

22. Second autologous stem cell transplant: an effective therapy for relapsed multiple myeloma / K. K. S. Abbi, J. Zheng, S. M. Devlin [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 468-472. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.677

23. Melphalan 100 mg/m² with stem cell support as first relapse treatment is safe and effective for myeloma patients with long remission after autologous stem cell transplantation / C. Blimark, L. Veskovski, J. Westin [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2011. – Vol. 87. – № 2. – P. 117-122. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01634.x

24. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients / L. Sellner, C. Heiss, A. Benner [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119. – № 13. – P. 2438-2446. DOI: 10.1002/cncr.28104

25. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma / N. Shah, F. Ahmed, Q. Bashir [et al.] // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – № 14. – P. 3549-3555. DOI: 10.1002/cncr.26662

26. Second stem cell transplantation for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma after first autologous stem cell transplant: A 15-year retrospective institutional analysis / N. Yadav, S. P. Mirgh, M. Aggarwal [et al.] // *Indian Journal of Cancer*. – 2023. – Vol. 60. – № 3. – P. 316-324. DOI: 10.4103/ijc.IJC_272_21

27. Outcomes after delayed and second autologous stem cell transplant in patients with relapsed multiple myeloma / C. Lemieux, L. S. Muffly, D. J. Iberri [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2021. – Vol. 56. – № 11. – P. 2664-2671. DOI: 10.1038/s41409-021-01371-1

28. Outcome of a salvage third autologous stem cell transplantation in multiple myeloma / L. Garderet, S. Iacobelli, L. Koster [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2018. – Vol. 24. – № 7. – P. 1372-1378. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.035

29. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos [et al.] // *Hemasphere*. – 2021. – Vol. 5. – № 2. – P. e528. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000528

30. American society of blood and marrow transplantation, european society of blood and marrow transplantation, blood and marrow transplant clinical trials network, and international myeloma working group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma / S. Giralt, L. Garderet, B. Durie [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21. – № 12. – P. 2039-2051. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.016

31. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial / G. Cook, A. J. Ashcroft, D. A. Cairns [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2016. – Vol. 3. – № 7. – P. e340-e351. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30049-7

32. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations / S. Giralt, L. Costa, J. Schriber [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 295-308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013

33. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation / I. Pusic, S. Y. Jiang, S. Landua [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2008. – Vol. 14. – № 9. – P. 1045-1056. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004

34. Second auto-SCT for treatment of relapsed multiple myeloma / W. I. Gonsalves, M. A. Gertz, M. Q. Lacy [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2013. – Vol. 48. – № 4. – P. 568-573. DOI: 10.1038/bmt.2012.183

35. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma / J. A. Burzynski, J. J. Toro, R. C. Patel [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50. – № 9. – P. 1442-1447. DOI: 10.1080/10428190903085936

36. The efficacy and safety of second salvage autologous transplantation in myeloma patients / R. R. Bicsko, R. Nyilas, R. Szasz [et al.] // *Pathology and Oncology Research*. – 2024. – Vol. 30. – P. 1611851. DOI: 10.3389/pore.2024.1611851

37. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management / A. Hameed, J. J. Brady, P. Dowling [et al.] // *Cancer growth and metastasis*. – 2014. – Vol. 7. – P. 33-42. DOI: 10.4137/CGM.S16817

38. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) / Е. С. Герштейн, Ю. С. Тимофеев, А. А. Зуев [и др.] // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 51-59. DOI: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59

39. Птушкин, В. В. Лечение скелетных осложнений у пациентов с множественной миеломой / В. В. Птушкин // *Онкогематология*. – 2008. – № 1-2. – С. 58-62.

40. Низкодозная компьютерная томография всего скелета у первичных пациентов со множественной миеломой / А. М. Данилина, Л. П. Менделеева, И. Э. Костина [и др.] // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 62-69. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2023.2.CLIN.5

41. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines / R. Coleman,

P. Hadji, J. J. Body [et al.] // *Annals of oncology*. – 2020. – Vol. 31. – № 12. – P. 1650-1663. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.019

42. Loeser, J. D., Treede R. D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology / J. D. Loeser, R. D. Treede // *Pain®*. – 2008. – Vol. 137. – № 3. – P. 473-477. DOI: 10.1016/j.pain.2008.04.025

43. Whitelaw, D. M. Pain in multiple myeloma / D. M. Whitelaw // *Canadian Medical Association Journal*. – 1963. – Vol. 88. – № 25. – P. 1242.

44. Spinal nociceptive transmission by mechanical stimulation of bone marrow / T. Ishida, S. Tanaka, T. Sekiguchi [et al.] // *Molecular pain*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1744806916628773. DOI: 10.1177/1744806916628773

45. Bone Pain Induced by Multiple Myeloma Is Reduced by Targeting V-ATPase and ASIC3 Bone Pain in Multiple Myeloma / M. Hiasa, T. Okui, Y. M. Allette [et al.] // *Cancer research*. – 2017. – Vol. 77. – № 6. – P. 1283-1295. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3545

46. Yoneda, T. Crosstalk between sensory nerves and cancer in bone / T. Yoneda, M. Hiasa, T. Okui // *Current Osteoporosis Reports*. – 2018. – Vol. 16. – P. 648-656. DOI: 10.1007/s11914-018-0489-x

47. Стамо, А. П. Клинические особенности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой / А. П. Стамо, В. Н. Григорьева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – № 10. – С. 11-15. DOI: 10.17116/jnevro201611610111-15

48. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig [et al.] // *Mayo clinic proceedings*. – 2003. – Vol. 78. – № 1. – P. 21-33. DOI: 10.4065/78.1.21

49. Coluzzi, F. Pain management in patients with multiple myeloma: an update / F. Coluzzi, R. Rolke, S. Mercadante // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – № 12. – P. 2037. DOI:

10.3390/cancers11122037

50. Бессмельцев, С. С. Лечение костной болезни при множественной миеломе / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2016. – Т. 12. – № 1. – С. 4-23.

51. Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma / D. Rades, A. J. Conde-Moreno, J. Cacicedo [et al.] // Radiology and oncology. – 2016. – Vol. 50. – № 3. – P. 337-340. DOI: 10.1515/raon-2016-0029

52. Семочкин, С. В. Патофизиология и лечение болевого синдрома при множественной миеломе / С. В. Семочкин // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 11. – С. 75-88. DOI: 10.21518/ms2023-238

53. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues / M. Delforge, J. Bladé, M. A. Dimopoulos [et al.] // The Lancet Oncology. – 2010. – Vol. 11. – № 11. – P. 1086-1095. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70068-1

54. Беляков, К. М. Паранеопластические полиневропатии / К. М. Беляков, А. В. Густов. – Нижний Новгород : НижГМА, 2007. – 94 с.

55. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients / S. L. Corthals, R. Kuiper, D. C. Johnson [et al.] // Haematologica. – 2011. – Vol. 96. – № 11. – P. 1728-1732. DOI: 10.3324/haematol.2011.041434

56. Ballegaard, M. Comparing neuropathy in multiple myeloma and AL amyloidosis / M. Ballegaard, L. M. Nelson, P. Gimsing // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2021. – Vol. 26. – № 1. – P. 75-82. DOI: 10.1111/jns.12428

57. An observational study assessing peripheral neuropathy related to multiple myeloma / C. Leone, V. Federico, S. La Cesa [et al.] // Neurological Sciences. – 2016. – Vol. 37. – P. 1141-1143. DOI: 10.1007/s10072-016-2542-9

58. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma / P. G. Richardson, M. Delforge, M. Beksac [et al.] // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – № 4. – P. 595-608. DOI: 10.1038/leu.2011.346

59. Bortezomib pharmacokinetics in tumor response and peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing therapy / S. E. Lee, K. Choi, S. Han [et al.] // *Anti-Cancer Drugs*. – 2017. – Vol. 28. – № 6. – P. 660-668. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000506

60. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy / J. Minarik, P. Pavlicek, L. Pour [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – № 4. – P. e0123866. DOI: 10.1371/journal.pone.0123866

61. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients / L. Shao, S. Wang, H. Meng [et al.] // *Zhonghua yi xue za zhi*. – 2015. – Vol. 95. – № 40. – P. 3297-3301.

62. Long-term outcomes of different bortezomib-based regimens in Chinese myeloma patients / H. Wang, L. Wang, Y. Lu [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. – 2016. – Vol. 9. – P. 587-595. DOI: 10.2147/OTT.S97457

63. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: a systematic review of phase III trials / T. Li, H. C. Timmins, T. King [et al.] // *Hematological Oncology*. – 2020. – Vol. 38. – № 3. – P. 229-243. DOI: 10.1002/hon.2706

64. Roccaro, A. M. Bortezomib in the treatment of cancer / A. M. Roccaro, A. Vacca, D. Ribatti // *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. – 2006. – Vol. 1. – № 3. – P. 397-403. DOI: 10.2174/157489206778776925

65. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: an update / A. A. Argyriou, G. Cavaletti, J. Bruna [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2014. – Vol. 88. – № 9. – P. 1669-

1679. DOI: 10.1007/s00204-014-1316-5

66. Inhibition of the neuronal NF κ B pathway attenuates bortezomib-induced neuropathy in a mouse model / A. Alé, J. Bruna, A. Calls [et al.] // *NeuroToxicology*. – 2016. – Vol. 55. – P. 58-64. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.05.004

67. Yamamoto, S. Pathological mechanisms of bortezomib-induced peripheral neuropathy / S. Yamamoto, N. Egashira // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 888. DOI: 10.3390/ijms22020888

68. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array / R. García-Sanz, L. A. Corchete, M. Alcoceba [et al.] // *Hematological Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 4. – P. 746-751. DOI: 10.1002/hon.2337

69. Windebank, A. J. Chemotherapy-induced neuropathy / A. J. Windebank, W. Grisold // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2008. – Vol. 13. – № 1. – P. 27-46. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x

70. Foot drop in patients treated with bortezomib—a case series and review of the literature / I. Vaxman, M. L. Mauerman, M. L. Gatt [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2022. – Vol. 63. – № 3. – P. 722-728. DOI: 10.1080/10428194.2021.1992758

71. Systems pharmacology modeling identifies a novel treatment strategy for bortezomib-induced neuropathic pain / P. Bloomingdale, C. Meregalli, K. Pollard [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 817236. DOI: 10.3389/fphar.2021.817236

72. Argyriou, A. A. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature / A. A. Argyriou, G. Iconomou, H. P. Kalofonos // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – № 5. – P. 1593-1599. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149385

73. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у

больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд) / С. С. Бессмельцев, Е. В. Карягина, Л. В. Стельмашенко [и др.] // Онкогематология. – 2008. – № 3. – С. 52-62.

74. Семочкин, С. В. Профилактика и лечение бортезомибиндуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой / С. В. Семочкин, М. В. Соловьев, Л. П. Менделеева // Онкогематология. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С. 141-150. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150

75. Prevalence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients and its impact on quality of life: a single center cross-sectional study / M. Selvy, N. Kerckhove, B. Pereira [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 637593. DOI: 10.3389/fphar.2021.637593

76. Clinical, electrophysiological, and cutaneous innervation changes in patients with bortezomib-induced peripheral neuropathy reveal insight into mechanisms of neuropathic pain / M. Bechakra, M. D. Nieuwenhoff, J. van Rosmalen [et al.] // *Molecular pain*. – 2018. – Vol. 14. P. 1744806918797042. DOI: 10.1177/1744806918797042

77. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial / P. Sonneveld, I. G. Schmidt-Wolf, B. van der Holt [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 24. – P. 2946-2955. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820

78. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature / A. Badros, O. Goloubeva, J. S. Dalal [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – № 5. – P. 1042-1049. DOI: 10.1002/cncr.22921

79. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib / P. G. Richardson, H. Briemberg, S. Jagannath [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 19. – P. 3113-3120. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.7779

80. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial / A. Broyl, S. L. Corthals, J. L. Jongen [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11. – № 11. – P. 1057-1065. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70206-0

81. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma / M. V. Mateos, M. A. Dimopoulos, M. Cavo [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378. – № 6. – P. 518-528. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678

82. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline / P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2009. – Vol. 144. – № 6. – P. 895-903. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x

83. Subcutaneous versus intravenous bortezomib administration for multiple myeloma patients: a meta-analysis / S. Mu, L. Ai, Y. Qin [et al.] // *Current Medical Science*. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 43-50. DOI: 10.1007/s11596-018-1844-y

84. Efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous bortezomib in multiple myeloma: a meta-analysis / B. Hu, Q. Zhou, T. Wu [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 55. – № 4. – P. 329-338. DOI: 10.5414/CP202714

85. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study / P. Moreau, H. Pylypenko, S. Grosicki [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 12. – № 5. – P. 431-440. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X

86. Соловьев, М. В. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации / М. В. Соловьев, М. В. Соловьева, Л. П. Менделеева // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая*

практика. – 2023. – Т. 16. – № 4. – С. 426-448. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448

87. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients / M. Morawska, N. Grzasko, M. Kostyra [et al.] // *Hematological Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 2. – P. 117. DOI: 10.1002/hon.2149

88. Bortezomib-and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: clinical and molecular analyses of a phase 3 study / P. Tacchetti, C. Terragna, G. Catania [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2014. – Vol. 89. – № 12. – P. 1085-1091. DOI: 10.1002/ajh.23835

89. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib–melphalan–prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study / M. A. Dimopoulos, M. V. Mateos, P. G. Richardson [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2011. – Vol. 86. – № 1. – P. 23-31. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01533.x

90. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients / S. Brinchen, A. Larocca, D. Rossi [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – № 23. – P. 4745-4753. DOI: 10.1182/blood-2010-07-294983

91. Peripheral neuropathy with VMP resolves in the majority of patients and shows a rate plateau / M. V. Mateos, P. G. Richardson, R. Schlag [et al.] // *Clinical Lymphoma & Myeloma*. – 2009. – Vol. 9. – № 2009. – P. 30.

92. Genetic factors underlying the risk of thalidomide-related neuropathy in patients with multiple myeloma / D. C. Johnson, S. L. Corthals, B. A. Walker [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 7. – P. 797-804. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.0792

93. Guzdar, A. Supportive care in multiple myeloma / A. Guzdar, C. Costello // *Current Hematologic Malignancy Reports*. – 2020. – Vol. 15. – P. 56-61. DOI:

10.1007/s11899-020-00570-9

94. Li, Y. Emerging pharmacological and non-pharmacological therapeutics for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy / Y. Li, M. B. Lustberg, S. Hu // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 766. DOI: 10.3390/cancers13040766

95. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов / Т. Ю. Семиглазова, Н. П.Беляк, Л. Ю. Владимирова [и др.] // *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO*. – 2021. – Т. 11. – № 3s2. – С. 224-232. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51

96. Sonis, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities / S. T. Sonis // *The Journal of Supportive Oncology*. – 2007. – Vol. 5. – № 9 Suppl 4. – P. 3-11.

97. Попруженко, Т. В. Химиотерапевтический оральный мукозит: современное состояние проблемы / Т. В. Попруженко, Т. А. Углова, С. П. Борис // *Современная стоматология*. – 2011. – № 2. – С. 14-20.

98. Инфекционные осложнения после трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток при гемобластозах / Л. П. Менделеева, Н. Е. Митиш, Г. А. Клясова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2005. – Т. 77. – № 7. – С. 33-39.

99. Herpesviruses in the oral cavity of patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with oral mucositis / W. Miranda-Silva, F. H. Knebel, T. R. Tozetto-Mendoza [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2020. – Vol. 24. – P. 3597-3608. DOI: 10.1007/s00784-020-03234-3

100. Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells: a prospective, randomized study with a mouthwash containing camelia sinensis leaf extract / G. Carulli, M. Rocco, A. Panichi

[et al.] // Hematology reports. – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 21-25. DOI: 10.4081/hr.2013.e6

101. Казеко, Л. А. Оральный мукозит: клиника, диагностика, лечение / Л. А. Казеко, М. И. Дегтярева. – Минск : БГМУ, 2021.– 30 с.

102. Саржевский, В. О. Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / В. О. Саржевский, Е. Г. Смирнова, В. Я. Мельниченко // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 343-353.

103. A prospective study of incidence, clinical and quality of life consequences of oral mucositis post palifermin prophylaxis in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation / I. Sakellari, M. Angelopoulou, O. Tsopra [et al.] // Annals of Hematology. – 2015. – Vol. 94. – P. 1733-1740. DOI: 10.1007/s00277-015-2437-5

104. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) / P. J. Stiff, H. Erder, W. I. Bensinger [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2006. – Vol. 37. – № 4. – P. 393-401. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705250

105. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). – United States, 2017.

106. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients / P. Salvador, C. Azusano, L. Wang [et al.] // Journal of Pain and Symptom Management. – 2012. – Vol. 44. – № 1. – P. 64-73. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.08.012

107. Oral cryotherapy for preventing chemotherapy-induced oral mucositis: An effective but yet neglected strategy / H. Sharifi, A. Heydari, R. Salek [et al.] // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 13. – № 2. – P. 386-387. DOI: 10.4103/0973-1482.188301

108. Icing oral mucositis: oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant / J. Chen, J. Seabrook, A. Fulford [et al.] // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. – 2017. – Vol. 23. – № 2. – P. 116-120. DOI: 10.1177/1078155215620920

109. Ice-cream used as cryotherapy during high-dose melphalan conditioning reduces oral mucositis after autologous hematopoietic stem cell transplantation / M. Jasiński, M. Maciejewska, A. Brodziak [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 22507. DOI: 10.1038/s41598-021-02002-x

110. Baysal, E. Effects of cryotherapy in preventing oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation patients: Literature review / E. Baysal, D. Sari // *Complementary Therapies in Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 35. – P. 342-347. DOI: 10.1016/j.ctcp.2019.03.017

111. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Wang, Z. Gu, R. Zhai [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. e0128763. DOI: 10.1371/journal.pone.0128763

112. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting / P. J. Stiff, C. Emmanouilides, W. I. Bensinger [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 33. – P. 5186-5193. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8340

113. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden / N. Blijlevens, M. De Chateau,

G. Krivan [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2013. – Vol. 48. – № 7. – P. 966-971. DOI: 10.1038/bmt.2012.257

114. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients / Z. M. Jiang, J. D. Cao, X. G. Zhu [et al.] // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 1999. – Vol. 23. – № 5S. – P. S62-S66. DOI: 10.1177/014860719902300516

115. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study / R. Pytlik, P. Beneš, M. Patorkova [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2002. – Vol.30. – P. 953-961. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703759

116. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy–induced oral and gastrointestinal mucositis / E. B. Rubenstein, D. E. Peterson, M. Schubert [et al.] // Cancer : An International Interdisciplinary Journal of the American Cancer Society. – 2004. – Vol. 100. – № S9. – P. 2026-2046. DOI: 10.1002/cncr.20163

117. Wong, S. F. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy / S. F. Wong, P. Wilder-Smith // The Cancer Journal. – 2002. – Vol. 8. – № 3. – P. 247-254. DOI: 10.1097/00130404-200205000-00008

118. Nes, A. G. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers / A. G. Nes, M. B. S. Posso // International Nursing Review. – 2005. – Vol. 52. – № 1. – P. 68-72. DOI: 10.1111/j.1466-7657.2004.00401.x

119. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных / Л. М. Когония, Р. В. Орлова, А. В. Сидоров [и др.] // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т. 11. – № 3s2. – С. 167-186. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49

120. Психический статус и качество жизни больных с хроническим лимфолейкозоми множественной миеломой на фоне лечения / Т. В. Моисеева, Н. С. Пожиленко, Е. А. Степанова [и др.] // Труды Международного симпозиума НАДЕЖНОСТЬ И КАЧЕСТВО. – 2015. – Т. 2. – С. 263-264.

121. Выборных, Д. Э. Клинико-эпидемиологическое исследование выборки пациентов с заболеваниями системы крови / Д. Э. Выборных // Консультативная психология и психотерапия. – 2014. – Т. 22. – № 1. – С. 64-89.

122. Depression and anxiety in patients with cancer / A. Pitman, S. Suleman, N. Hyde [et al.] // The BMJ. – 2018. – Vol. 361. – P. k1415. DOI: 10.1136/bmj.k1415

123. Rogers, L. P. W. Rennoldson M. Are pain and fatigue in multiple myeloma related to psychosocial factors?: A systematic review / L. P. W. Rogers, M. Rennoldson // Cancer nursing. – 2020. – Vol. 43. – № 3. – P. E121-E131. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000786

124. Everyday living with pain – reported by patients with multiple myeloma / E. Jespersen, L. K. Nielsen, R. F. Larsen [et al.] // Scandinavian Journal of Pain. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 127-134. DOI: 10.1515/sjpain-2020-0087

125. Prediction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with lymphoma and myeloma: the roles of brain-derived neurotropic factor protein levels and a gene polymorphism / D. Azoulay, S. Giryas, R. Nasser [et al.] // Journal of Clinical Neurology. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 511-516. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.4.511

126. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice / A. J. M. Beijers, G. Vreugdenhil, S. Oerlemans [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2016. – Vol. 24. – P. 2411-2420. DOI: 10.1007/s00520-015-3032-y

127. Выборных, Д. Э. Психические расстройства у больных с заболеваниями системы крови (обзор литературы) / Д. Э. Выборных // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – № 2. – С. 26-35.

128. Лучевые повреждения полости рта при лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и их психологические аспекты / Т. В. Казанцева, Ю. В. Чижов, М. Е. Казанцев [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия : Медицинские науки. – 2018. – №. 4 (13). – С. 52-57. DOI: 10.25587/SVFU.2018.4(13).20745

129. Романенко, И. Г. Прогнозирование симптоматики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки полости рта / И. Г. Романенко, А. В. Джерелей, К. А. Аракелян // Актуальные вопросы медицинской профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний. – 2019. – С. 498-505.

130. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis / M. J. Dodd, S. Dibble, C. Miaskowski [et al.] // Journal of Pain and Symptom Management. – 2001. – Vol. 21. – № 6. – P. 498-505. DOI: 10.1016/S0885-3924(01)00277-9

131. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life: a systematic review / C. X. Pan, R. S. Morrison, J. Ness [et al.] // Journal of Pain and Symptom Management. – 2000. – Vol. 20. – № 5. – P. 374-387. DOI: 10.1016/S0885-3924(00)00190-1

132. Psychosocial support in patients with multiple myeloma at time of diagnosis: who wants what? / J. Lamers, M. Hartmann, H. Goldschmidt [et al.] // Psycho-Oncology. – 2013. – Vol. 22. – № 10. – P. 2313-2320. DOI: 10.1002/pon.3284

133. DiMatteo, M. R. Impact of depression on treatment adherence and survival from cancer / M. R. DiMatteo, K. B. Haskard-Zolnierrek // Depression and cancer. – 2010. – P. 101-124. DOI: 10.1002/9780470972533.ch5

134. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – № 12. – P. e538-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

135. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group / P. Sonneveld, H. Avet-Loiseau, S. Lonial [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – № 24. – P. 2955-2962. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200

136. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain / R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2006. – Vol. 22. – № 10. – P. 1911-1920. DOI: 10.1185/030079906X132488

137. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации / О. Н. Ткачева, А. В. Наумов, Ю. В. Котовская [и др.] // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2021. – № 3. – С. 275-312. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-275-312

138. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // *Pain*. – 1975. – Vol. 1. – № 3. – P. 277-299. DOI: 10.1016/0304-3959(75)90044-5

139. Психологические методы количественной оценки боли / В. В. Кузьменко, В. А. Фокин, Э. Р. Маттис [и др.] // *Советская медицина*. – 1986. – Т. 49. – № 10. – С. 44-48.

140. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain / M. J. L. Sullivan, B. Thorn, J. A. Haythornthwaite [et al.] // *The Clinical journal of pain*. – 2001. – Vol. 17. – № 1. – P. 52-64. DOI: 10.1097/00002508-200103000-00008

141. Sullivan, M. J. L. The pain catastrophizing scale: development and validation /

M. J. L. Sullivan, S. R. Bishop, J. Pivik // *Psychological assessment*. – 1995. – Vol. 7. – № 4. – P. 524-532. DOI: 10.1037/1040-3590.7.4.524

142. Шкала катастрофизации боли: адаптация опросника / Н. П. Радчикова, Г. А. Адашинская, Т. Р. Саноян [и др.] // *Клиническая и специальная психология*. – 2020. – Т. 9. – № 4. – С. 169-187. DOI: 10.17759/cpse.2020090409

143. Nicholson, I. R. Variability in BPRS definitions of positive and negative symptoms / I. R. Nicholson, J. E. Chapman, R. W. J. Neufeld // *Schizophrenia research*. – 1995. – Vol. 17. – № 2. – С. 177-185. DOI: 10.1016/0920-9964(94)00088-P

144. Метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии / Н. Б. Лутова, А. В. Борцова, А. Я. Вукс, В. Д. Вид. – Санкт-Петербург, 2007.– 26 с.

145. Bardhoshi, G. Psychometric meta-analysis of the English version of the Beck Anxiety Inventory / G. Bardhoshi, K. Duncan, B. T. Erford // *Journal of Counseling & Development*. – 2016. – Vol. 94. – № 3. – P. 356-373. DOI: 10.1002/jcad.12090

146. Тревожно-фобические расстройства у взрослых / Т. А. Караваева, А. В. Васильева, Ю. П. Зинченко [и др.]. – Москва, 2021.– 65 с.

147. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties / A. T. Beck, N. Epstein, G. Brown [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1988. – Vol. 56. – № 6. – P. 893-897. DOI: 10.1037//0022-006x.56.6.893

148. An inventory for measuring depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – P. 561-571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

149. Тарабрина, Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н. В. Тарабрина. – Санкт-Петербург, 2001.– 272 с.

150. Николаев, Н. А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н. А. Николаев, Ю. П. Скирденко //

Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – № 1. – С. 74-78.

151. Лапин, И. А. ЭЭГ-маркеры депрессивных состояний / И. А. Лапин, М. В. Алфимова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24. – № 4. – С. 81-89.

152. US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). – United States, 2017.

153. Heeringa, S.G. Applied Survey Data Analysis / S. G. Heeringa, B. T. West, P.A. Berglund. – New York, 2017.– 592 с.

154. Barlogie, B. Bone marrow transplantation in multiple myeloma / B. Barlogie, G. Gahrton // Bone Marrow Transplantation. – 1991. – Vol. 7. – № 2. – P. 71-79.

155. Devarakonda, S. Role of stem cell transplantation in multiple myeloma / S. Devarakonda, Y. Efebera, N. Sharma // Cancers. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 863. DOI: 10.3390/cancers13040863

156. Significance of salvage autologous stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma: a Nationwide Retrospective Study in Japan / T. Muta, T. Miyamoto, T. Kamimura [et al.] // Acta Haematologica. – 2018. – Vol. 139. – № 1. – P. 35-44. DOI: 10.1159/000484652

157. Harousseau, J. L. Integrating novel therapies in the transplant paradigm / J. L. Harousseau // The Cancer Journal. – 2009. – Vol. 15. – № 6. – P. 479-484. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181c51ca3

158. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival / V. H. Jimenez-Zepeda, J. Mikhael, A. Winter [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 18. – № 5. – P. 773-779. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.044

159. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review

and meta-analysis / C. Ramsenthaler, P. Kane, W. Gao [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2016. – Vol. 97. – № 5. – P. 416-429. DOI: 10.1111/ejh.12790

160. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice / K. Yong, M. Delforge, C. Driessen [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2016. – Vol. 175. – № 2. – P. 252-264. DOI: 10.1111/bjh.14213

161. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation / A. Palumbo, S. V. Rajkumar, J. F. San Miguel [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 6. – P. 587-600. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7934

162. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: clinical features, molecular basis, and therapeutic approach / Y. Yang, B. Zhao, H. Lan [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2024. – P. 104353. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104353

163. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model / M. L. Grazziutti, L. Dong, M. H. Miceli [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2006. – Vol. 38. – № 7. – P. 501-506. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705471

164. Symptoms and health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter prospective cohort study / N. Suzuki, T. Okuyama, T. Akechi [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 52. – № 2. – P. 163-169. DOI: 10.1093/jjco/hyab178

165. Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma / S. Niazi, R. D. Frank, M. Sharma [et al.] // *Blood advances*. – 2018. – Vol. 2. – № 10. – P. 1120-1128. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016717

166. Tiller, J. W. G. Depression and anxiety / J. W. G. Tiller // *Medical Journal of*

Australia. – 2013. – Vol. 199. – № S6. – P. S28-S31. DOI: 10.5694/mja12.10628

167. Pain as a risk factor of depression and anxiety symptoms with multiple myeloma during maintenance therapy / H. Shi, H. Ren, Y. Tian [et al.] // *Frontiers in Psychology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1015497. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.1015497

168. Gruszczyńska, M. Selected psychological aspects and medication adherence in oncological patients / M. Gruszczyńska, M. Bąk-Sosnowska, S. Szemik // *Cancer Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 943-950. DOI: 10.1002/cam4.2691

169. Balkrishnan, R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know / R. Balkrishnan // *Medical care*. – 2005. – Vol. 43. – № 6. – P. 517-520. DOI: 10.1097/01.mlr.0000166617.68751.5f

170. Kardas, P. Prevalence of non-adherence to medication among patients treated for selected chronic conditions / P. Kardas // *Polski Merkuriusz Lekarski : Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. – 2011. – Vol. 31. – № 184. – P. 215-220.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Опросник Pain Detect (PD-Q)






painDETECT		ОПРОСНИК ПО БОЛИ	
Дата:	_____	Пациент: Фамилия:	_____
		Имя:	_____
		Отчество:	_____
<p>Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>боли нет максимальная</p>		<p>Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке одну область, где Вы испытываете наиболее сильную боль</p> 	
<p>Как бы Вы оценили интенсивность наиболее сильного приступа боли за последние 4 недели?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>боли не было максимальная</p>			
<p>В среднем насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>боли не было максимальная</p>			
<p>Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:</p> <p> Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности <input type="checkbox"/></p> <p> Непрерывная боль с периодическими приступами <input type="checkbox"/></p> <p> Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними <input type="checkbox"/></p> <p> Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними <input type="checkbox"/></p>			
<p>Отдает ли боль в другие области тела? да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/></p> <p>Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.</p>			
<p>Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?</p> <p>совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметное <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/></p>			
<p>Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?</p> <p>совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметное <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/></p>			
<p>Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?</p> <p>совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметные <input type="checkbox"/> незначительные <input type="checkbox"/> умеренные <input type="checkbox"/> сильные <input type="checkbox"/> очень сильные <input type="checkbox"/></p>			
<p>Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?</p> <p>совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметные <input type="checkbox"/> незначительные <input type="checkbox"/> умеренные <input type="checkbox"/> сильные <input type="checkbox"/> очень сильные <input type="checkbox"/></p>			
<p>Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?</p> <p>совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметные <input type="checkbox"/> незначительные <input type="checkbox"/> умеренные <input type="checkbox"/> сильные <input type="checkbox"/> очень сильные <input type="checkbox"/></p>			
<p>Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?</p> <p>совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметное <input type="checkbox"/> незначительное <input type="checkbox"/> умеренное <input type="checkbox"/> сильное <input type="checkbox"/> очень сильное <input type="checkbox"/></p>			
<p>Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?</p> <p>совсем нет <input type="checkbox"/> едва заметную <input type="checkbox"/> незначительную <input type="checkbox"/> умеренную <input type="checkbox"/> сильную <input type="checkbox"/> очень сильную <input type="checkbox"/></p>			

Рисунок А.1 – Опросник Pain Detect (PD-Q)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Опросник боли Мак-Гилла (MPQ)

Таблица Б.1 – Опросник боли Мак-Гилла (MPQ)

Какими словами Вы можете описать свою боль? 1 раздел	<i>10 раздел</i>	
1.1. пульсирующая	10.1. распирающая	10.2. растягивающая
1.2. схватывающая	10.3. раздирающая	10.4. разрывающая
1.3. дергающая	<i>11 раздел</i>	
1.4. стегающая	11.1. разлитая	
1.5. колотящая	11.2. распространяющаяся	
1.6. долбящая	11.3. проникающая	
<i>2 раздел</i>	11.4. понизывающая	
2.1. подобно электрическому разряду, удару тока, выстрелу	<i>12 раздел</i>	
<i>3 раздел</i>	12.1. царапающая	
3.1. колющая	12.2. саднящая	
3.2. впивающаяся	12.3. дерущая	
3.3. буравящая	12.4. пилящая	
3.4. сверлящая	12.5. грызущая	
3.5. пробивающая	<i>13 раздел</i>	
<i>4 раздел</i>	13.1. немая	13.2. сводящая
4.1. острая	13.3. леденящая	
4.2. режущая	Какие чувства вызывает боль, какое воздействие оказывает на психику?	
4.3. полосующая	<i>14 раздел</i>	
<i>5 раздел</i>	14.1. утомляет	14.2. изматывает
5.1. давящая	<i>15 раздел</i>	15.1. чувство тошноты, удушья
5.2. сжимающая	<i>16 раздел</i>	16.1. чувство тревоги, страха, ужаса
5.3. щемящая	<i>17 раздел</i>	
5.4. стискивающая	17.1. угнетает	
5.5. раздавливающая	17.2. раздражает	
<i>6 раздел</i>	17.3. злит	
6.1. тянущая	17.4. приводит в ярость	
6.2. выкручивающая	17.5. приводит в отчаяние	
6.3. вырывающая	<i>18 раздел</i>	
<i>7 раздел</i>	18.1. обессиливает	18.2. ослепляет
7.1. горячая	<i>19 раздел</i>	
7.2. жгучая	19.1. боль-помеха	
7.3. ошпаривающая	19.2. боль-досада	
<i>8 раздел</i>	19.3. боль-страдание	
8.1. зудящая	19.4. боль-мучение	
8.2. щиплющая	19.5. боль-пытка	
8.3. разъедающая	Как вы оцениваете свою боль? 20 раздел	
8.4. жалящая	20.1. слабая	20.2. умеренная
<i>9 раздел</i>	20.3. сильная	
9.1. тупая	20.4. сильнейшая	20.5. невыносимая
9.2. ноющая		
9.3. мозжащая		
9.4. ломящая		
9.5. раскалывающая		

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Шкала катастрофизации боли (PCS)

Таблица В.1 – Шкала катастрофизации боли (PCS)

	Совсем нет 0	Немного 1	Умеренно 2	Сильно 3	Все время 4
1. Я все время переживаю, пройдет ли боль					
2. Я чувствую, что так больше не может продолжаться					
3. Это ужасно, и я думаю, что лучше никогда не станет					
4. Это ужасно, и я чувствую, что она меня поработает					
5. Я чувствую, что не могу это больше терпеть					
6. Мне становится страшно, что боль усилится					
7. Я все время думаю о других эпизодах боли					
8. Я очень сильно хочу, чтобы боль прошла					
9. Мне кажется, я никак не могу перестать думать о ней					
10. Я все время думаю о том, как же мне больно					
11. Я все время думаю о том, как сильно хочу, чтобы боль ушла					
12. Я ничего не могу сделать, чтобы уменьшить боль					
13. Я задумываюсь над тем, может ли это быть что-то серьезное					
Итого					

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS)

Таблица Г.1 – Краткая психиатрическая оценочная шкала (BPRS)

<p>1. Отношение к соматическому состоянию. Степень обращенности к имеющемуся состоянию физического здоровья. Оценивайте, в какой степени физическое здоровье рассматривается пациентом в качестве проблемы, вне зависимости от того, имеются ли основания для жалоб, или нет.</p>	<p>10. Враждебность. Недоброжелательность, уничижительное, презрительное отношение, враждебность к лицам вне ситуации осмотра. Оценивайте лишь высказывания больного о своих чувствах и действиях по отношению к другим. Не следует делать выводы о враждебности на основании наличия невротической защиты, тревоги или соматических симптомов. Поведение относительно проводящего осмотр оценивается в пункте 14 (снижение установки на сотрудничество с врачом).</p>
<p>2. Тревога. Чрезмерная озабоченность, опасения, тревога относительно настоящего и будущего. Оценивайте лишь высказывания больного о его субъективных переживаниях. Не следует делать выводы о наличии страха по соматическим симптомам или невротическим защитным механизмам.</p>	<p>11. Подозрительность, параноидные содержания. Убежденность (бредовая или иная) в том, что окружающие имеют или имели желание причинить вред больному или отрицательно оценивали его. Оценивайте лишь те подозрения, которые основываются на устойчивых соответствующих высказываниях, вне зависимости от того, касаются ли они недавних или более ранних ситуаций.</p>
<p>3. Эмоциональный уход в себя. Недостаток эмоционального контакта с собеседником и недостаточный учет ситуации осмотра. Оценивайте лишь то, насколько больному не удается установить эмоциональный контакт с другими лицами в ситуации общения.</p>	<p>12. Галлюцинации. Восприятия, не основанные на соответствующих нормальных внешних раздражителях. Оценивайте лишь такие переживания, которые, по высказываниям больного, появились в течение последних недель и которые - так, как они описывались - демонстрируют отчетливые отличия от нормального мышления и представлений.</p>
<p>4. Распад мыслительных процессов. Степень, до которой мыслительный процесс оказывается спутанным, инкогерентным или разорванным. Оценивайте лишь интеграцию вербальных выражений, а не субъективное впечатление, имеющееся у больного о своих мыслительных возможностях.</p>	<p>13. Двигательная заторможенность. Снижение энергетического уровня, видимое по замедлению движений. Оценивайте лишь наблюдаемое поведение больного, а не его субъективное впечатление о своей бодрости.</p>

Продолжение таблицы Г.1

<p>5. Чувство вины. Чрезмерная озабоченность или угрызения совести относительно прежнего поведения. Оценивайте субъективное переживание вины на основе высказываний больного и их аффективного сопровождения. Не следует делать вывод о наличии чувства вины лишь потому, что обнаруживаются депрессия, тревога или невротическая защита.</p>	<p>14. Снижение установки на сотрудничество с врачом. Очевидное сопротивление, недовольство, предубежденность и недостаточная готовность сотрудничать с проводящим осмотр. Оценивайте лишь установку больного и его реакции на проводящего осмотр и на ситуацию осмотра. Не оценивайте высказывания, свидетельствующие об отсутствии установки на сотрудничество вне ситуации осмотра.</p>
<p>6. Напряженность. Признаки напряженности, "нервозности" и повышенной двигательной активности в моторике. Описывайте лишь двигательные признаки напряженности, а не субъективные переживания больного.</p>	<p>15. Вычурность мышления. Необычные, странные, причудливые или вычурные содержания мышления. Оценивайте лишь степень необычности, а не степень распада процесса мышления (формальные нарушения мышления учитываются в пункте 4).</p>
<p>7. Манерность, вычурность поведения. Бросающиеся в глаза особенности психомоторики, необычный рисунок двигательного поведения, выделяющий определенных психически больных из группы "нормальных". Оценивайте лишь качественные отклонения картины моторики, а не просто повышенную двигательную активность.</p>	<p>16. Аффективная уплощенность, притупление. Редуцированная эмоциональность, очевидный недостаток нормальных чувств и вовлеченности.</p>
<p>8. Идеи величия. Повышенная самооценка, убежденность в собственной необыкновенной силе и способностях. Оценивайте лишь высказывания больных о себе или в сравнении с другими, но не поведение в ситуации беседы.</p>	<p>17. Возбуждение. Повышенная эмоциональность, ажитированность, повышенная амплитуда реакций.</p>
<p>9. Депрессивное настроение. Подавленность, печаль. Оценивайте лишь степень подавленности. Не делайте выводов на основании таких сопутствующих депрессивных проявлений, как общая заторможенность и соматические симптомы.</p>	<p>18. Нарушения ориентировки. Спутанность или недостаточная способность к ориентировке в месте, времени или окружающих лицах.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

Шкала тревоги Бека (BAI)

Таблица Д.1 – Шкала тревоги Бека (BAI)

Симптом	Совсем не беспокоил 0	Слегка. Не слишком беспокоил 1	Умеренно. Это было неприятно, но я мог это переносить 2	Очень сильно. Я с трудом мог это выносить 3
Ощущение онемения или покалывание в теле				
Ощущение жара в теле				
Дрожь в ногах				
Неспособность расслабиться				
Страх, что произойдет самое плохое				
Головокружение или ощущение легкости в голове				
Ускоренное сердцебиение				
Неустойчивость				
Ощущение ужаса				
Нервозность				
Дрожь в руках				
Ощущение удушья				
Шаткость походки				
Страх утраты контроля				
Затрудненность дыхания				
Страх смерти				
Испуг				
Желудочно-кишечные расстройства				
Обмороки				
Приливы крови к лицу				
Усиление потоотделения (не связанное с жарой)				

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

Шкала депрессии Бека (BDI)

Таблица Е.1 – Шкала депрессии Бека (BDI)

Баллы			
0	1	2	3
Я не чувствую себя несчастным	Я чувствую себя несчастным	Я все время несчастен и не могу освободиться от этого чувства	Я настолько несчастен и опечален, что не могу вынести
Думая о будущем, я не чувствую себя особенно разочарованным	Думая о будущем, я чувствую себя разочарованным	Я чувствую, что мне нечего ждать в будущем	Я чувствую, что будущее безнадежно и ничто не изменится к лучшему
Я не чувствую себя неудачником	Я чувствую, что у меня было больше неудач, чем у большинства других людей	Когда я оглядываюсь на прожитую жизнь, все, что я вижу, это череда неудач	Я чувствую себя полным неудачником
Я получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше	Я не получаю столько же удовольствия от жизни, как и раньше	Я на получаю настоящего удовлетворения от чего бы то ни было	Я всем не удовлетворен, и мне все надоело
Я не чувствую себя особенно виноватым	Довольно часто я чувствую себя виноватым	Почти всегда я чувствую себя виноватым	Я чувствую себя виноватым все время
Я не чувствую, что меня за что-то наказывают	Я чувствую, что могу быть наказан за что-то	Я ожидаю, что меня накажут	Я чувствую, что меня наказывают за что-то
Я не испытываю разочарования в себе	Я разочарован в себе	Я внушаю себе отвращения	Я ненавижу себя
У меня нет чувства, что я в чем-то хуже других	Я самокритичен и признаю свои слабости и ошибки	Я все время виню себя за свои ошибки	Я виню себя за все плохое, что происходит
У меня нет мыслей о том, чтобы покончить с собой	У меня есть мысли о том, чтобы покончить с собой, но я этого не сделаю	Я хотел покончить жизнь самоубийством	Я бы покончил с собой, если представился удобный случай
Я плачу не больше, чем обычно	Сейчас я плачу больше обычного	Я теперь все время плачу	Раньше я еще мог плакать, но теперь не смогу, даже если захочу

Продолжение таблицы Е.1

Баллы			
0	1	2	3
Сейчас я более раздражен, чем обычно	Я раздражаюсь легче, чем раньше, даже по пустякам	Сейчас я все время раздражен	Меня уже ничто не раздражает, потому что все стало безразлично
Я не потерял интереса к другим людям	У меня меньше интереса к другим людям, чем раньше	Я почти утратил интерес к другим людям	Я потерял всякий интерес к другим людям
Я способен принимать решения так же, как всегда	Я откладываю принятие решений чаще, чем обычно	Я испытываю больше трудностей в принятии решений, чем прежде	Я больше не могу принимать каких-либо решений
Я не чувствую, что я выгляжу хуже, чем обычно	Я обеспокоен тем, что выгляжу постаревшим или непривлекательным	Я чувствую, что изменения, происшедшие в моей внешности, сделали меня непривлекательным	Я уверен, что выгляжу безобразным
Я могу работать так же, как раньше	Мне надо приложить дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать	Я с большим трудом заставляю себя что-либо делать	Я вообще не могу работать
Я могу спать так же хорошо, как и обычно	Я сплю не так хорошо, как всегда	Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, чем обычно и с трудом могу заснуть снова	Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и не могу снова заснуть
Я устаю не больше обычного	Я устаю легче обычного	Я устаю почти от всего того, что я делаю	Я слишком устал, чтобы делать что бы то ни было
Мой аппетит не хуже, чем обычно	У меня не такой хороший аппетит, как был раньше	Сейчас мой аппетит стал намного хуже	Я вообще потерял аппетит
Если в последнее время я и потерял в весе, то очень немного	Я потерял в весе более 2 кг	Я потерял в весе более 4 кг	Я потерял в весе более 6 кг
Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно	Меня беспокоят такие проблемы, как различные боли, расстройства желудка, запоры	Я настолько обеспокоен своим здоровьем, что мне даже трудно думать о чем-нибудь другом	Я до такой степени обеспокоен своим здоровьем, что вообще ни о чем другом не могу думать
Я не замечал каких-либо изменений в моих сексуальных интересах	Я меньше, чем обычно интересуюсь сексом	Сейчас я немного меньше интересуюсь сексом	Я совершенно утратил интерес к сексу

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(справочное)

Количественная оценка приверженности лечению (КОП-25)

Таблица Ж.1 – Количественная оценка приверженности лечению (КОП-25)

Вопросы	Балл	Варианты ответов
Врач выявил у вас хроническую болезнь. Важно ли вам знать, какими признаками она проявляется?	1	Совершенно не важно
	2	Почти не важно
	3	Скорее не важно, чем важно
	4	Скорее важно, чем не важно
	5	Достаточно важно
	6	Очень важно
Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Врач предложил вам каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Хроническая болезнь имеет свои проявления. Насколько важно для вас не ощущать эти проявления?	1	Совершенно не важно
	2	Почти не важно
	3	Скорее не важно, чем важно
	4	Скорее важно, чем не важно
	5	Достаточно важно
	6	Очень важно

Продолжение таблицы Ж.1

Вопросы	Балл	Варианты ответов
Если у вас есть сексуальная жизнь, насколько важно для вас сохранять ее на привычном уровне?	1	Совершенно не важно
	2	Почти не важно
	3	Скорее не важно, чем важно
	4	Скорее важно, чем не важно
	5	Достаточно важно
	6	Очень важно
Хроническая болезнь вынуждает изменить привычный образ жизни. Насколько сложно для вас такое изменение?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Хроническая болезнь вынуждает изменить привычную диету. Насколько сложно для вас такое изменение?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Хроническая болезнь может привести к инвалидности. Насколько важно для вас получить или подтвердить группу инвалидности?	1	Совершенно не важно
	2	Почти не важно
	3	Скорее не важно, чем важно
	4	Скорее важно, чем не важно
	5	Достаточно важно
	6	Очень важно
Хроническая болезнь может изменить работу внутренних органов и анализы. Насколько важно для вас знать результаты анализов?	1	Совершенно не важно
	2	Почти не важно
	3	Скорее не важно, чем важно
	4	Скорее важно, чем не важно
	5	Достаточно важно
	6	Очень важно
Все люди верят или не верят в бога. Насколько важно для вас верить в бога?	1	Совершенно не важно
	2	Почти не важно
	3	Скорее не важно, чем важно
	4	Скорее важно, чем не важно
	5	Достаточно важно
	6	Очень важно
Хроническая болезнь приводит к необходимости регулярно посещать врача. Насколько сложно для вас такое врачебное наблюдение?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно

Продолжение таблицы Ж.1

Вопросы	Балл	Варианты ответов
Прием лекарств может вызывать неприятные ощущения. Насколько сложно для вас будет переносить такие ощущения?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Хроническая болезнь может ограничить привычную жизнь, активный отдых и развлечения. Насколько сложно для вас пойти на такие ограничения?	1	Очень сложно
	2	Достаточно сложно
	3	Скорее сложно, чем не сложно
	4	Скорее не сложно, чем сложно
	5	Почти не сложно
	6	Совершенно не сложно
Врач назначил лекарство, которое нужно принимать каждый день многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач назначил лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течении многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач назначил несколько лекарство, которое нужно принимать каждый день в течении многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач предложил каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач сообщил, что назначенные лекарства могут вызывать неприятные ощущения, в том числе и те, что вы у себя уже наблюдаете. Будете ли вы принимать такие лекарства ?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду

Продолжение таблицы Ж.1

Вопросы	Балл	Варианты ответов
Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшить сексуальную жизнь. Будете ли вы после этого принимать такие лекарства ?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменит привычный образ жизни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменит привычную диету. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно приходить на прием. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду
Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно сдавать анализы. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду
	2	Вероятнее всего не буду
	3	Скорее не буду, чем буду
	4	Скорее буду, чем не буду
	5	Вероятнее всего буду
	6	Обязательно буду