

**Иругова Эльмира Залимхановна**

**ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ  
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У  
БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Менделеева Лариса Павловна**

**Официальные оппоненты:**

**Митина Татьяна Алексеевна** — доктор медицинских наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

**Семочкин Сергей Вячеславович** — доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «3» декабря 2025 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте [www.blood.ru](http://www.blood.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Сысоева Елена Павловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Множественная миелома (ММ) – это лимфопролиферативное злокачественное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (И.В. Поддубная и др., 2020).

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% (И.В. Поддубная и др., 2020). Заболеваемость ММ в России в 2023 г. составила 3,34 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4884 случая (А.Д. Каприн и др., 2024).

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% (М.В. Соловьев и др., 2020). Аналогичные данные представлены и в базе данных США Surveillance, Epidemiology, End Results: 5-летняя выживаемость пациентов, заболевших в период с 2011 по 2017 гг., составила 55,6% (National Cancer Institute, 2023). 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 (M.V. Mateos et al., 2020; S.Z. Usmani et al., 2022). 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 (G. Cook et al., 2011; U. Gössi et al., 2018; M. Grövdal et al., 2015).

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 (P. Moreau et al., 2017). Кроме того,

высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК может сопровождаться болевым синдромом, проявляющимся мукозитом ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении (В.П. Поп и др., 2017). В свою очередь боли при ММ часто ассоциируются с развитием тревоги и депрессии (Г.В. Зырина и др., 2020).

### **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**

1. Подтверждена эффективность повторной ауто-ТГСК при лечении первого рецидива ММ, определены прогностические факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных.

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

3. Впервые проведена оценка психического статуса у пациентов с ММ до и после ауто-ТГСК, изучена взаимосвязь тревожного и депрессивного состояний.

### **Практическая значимость**

Результаты проведенного исследования служат основанием для персонализированного 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 апробации 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.

По теме диссертации опубликовано 4 научные статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, а также 3 тезисных сообщения.

### **Объем и структура диссертации**

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.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### *Характеристика больных*

В исследование включено 127 пациентов (44 мужчины и 83 женщины, медиана возраста 52 года) с ММ, которым проведены диагностика заболевания, противоопухолевая терапия, а также трансплантационный этап в отделении гематологии и химиотерапии парапротейнемических 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 заболевания устанавливали в соответствии с критериями международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG - 2014 г.) (S.V.Rajkumar et al., 2014).

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.

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.).

### Методы исследования

Дизайн исследования ретроспективной части работы представлен на Рисунке 1. Оценку эффективности повторной ауто-ТГСК проводили по показателям выживаемости без прогрессирования (ВБП) от даты повторной ауто-ТГСК до подтверждения рецидива/прогрессирования ММ и общей выживаемости (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 1 – Дизайн ретроспективного исследования

Дизайн исследования, представленный на Рисунке 2, 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.



Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования

В качестве консультантов привлекали врача-психиатра с целью проведения оценки психического состояния и врача-невролога для определения состояния нервной системы и выполнения электронейромиографии и электроэнцефалографии.

Болевой синдром характеризовали по: опроснику Pain Detect (PD-Q), в том числе визуально-аналоговой шкале (ВАШ); 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 – изучали с применением опросника количественной оценки приверженности лечению (КОП-25).

### ***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 с соответствующим 95% доверительным интервалом. 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 (S.G. Heeringa et al., 2017).

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

### 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). Подробная характеристика больных ММ представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных ММ, которым проведена повторная ауто-ТГСК

Исследуемые параметры	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: полная ремиссия очень хорошая частичная ремиссия частичная ремиссия	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 <sup>2</sup> мелфалан 200 мг/м <sup>2</sup>	1 26	
Количество перелитых CD34+ клеток при повторной ауто-ТГСК		2,61 - 10,2 ×10 <sup>6</sup> /кг CD34+ клеток (4,3×10 <sup>6</sup> /кг)

Продолжение таблицы 1

Исследуемые параметры	Число больных, n = 27	Разброс значений (медиана)
Поддерживающая терапия после повторной ауто-ТГСК в течение 12 месяцев: бортезомиб леналидомид даратумумаб не проводили	2 9 3 13	
Время от повторной ауто-ТГСК до рецидива/прогрессирования ММ:		1 - 95 (26 месяцев)

Эффективность повторной ауто-ТГСК в первую очередь оценивали по показателям ВБП после повторной ауто-ТГСК, медиана которой составила 26 месяцев (Рисунок 3А). При оценке ОВ больных после повторной ауто-ТГСК также отмечены оптимистичные результаты: медиана составила 75 месяцев, при этом 3-летняя выживаемость достигла 77%, а 6-летняя - 66% (Рисунок 3Б).

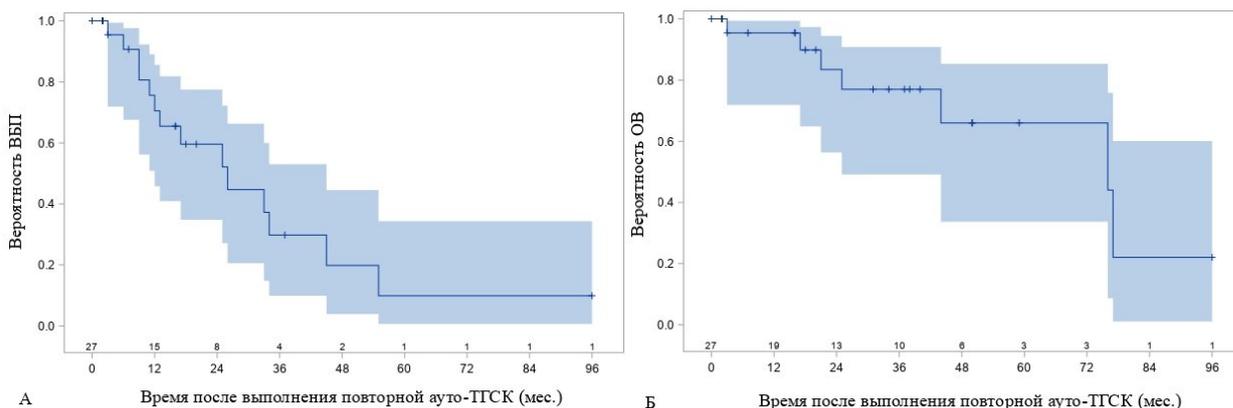


Рисунок 3 – Выживаемость больных ММ от даты повторной ауто-ТГСК:

А – выживаемость без прогрессирования, Б – общая выживаемость

Для определения прогностических факторов, возможно влияющих на показатели ВБП и ОВ после повторной ауто-ТГСК, был проведен анализ таких параметров, как возраст в момент рецидива, количество первичных ауто-ТГСК, длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК и глубина противоопухолевого ответа, документированная перед повторной ауто-ТГСК и через 100 дней после ее выполнения, вариант рецидива, число линий терапии при лечении рецидива ММ, применение поддерживающей терапии после повторной ауто-ТГСК (однофакторная модель Кокса для каждого признака независимо).

Достоверная зависимость ВБП после повторной ауто-ТГСК обнаружена только от параметра «длительность гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК > 18

месяцев»: отношение рисков = 0,03, 95% доверительный интервал = 0,004 - 0,29, хи-квадрат p-value ( $P \chi^2$ ) = 0,002. При этом результаты, полученные методом Каплана-Мейера, подтвердили данную зависимость (Рисунок 4).

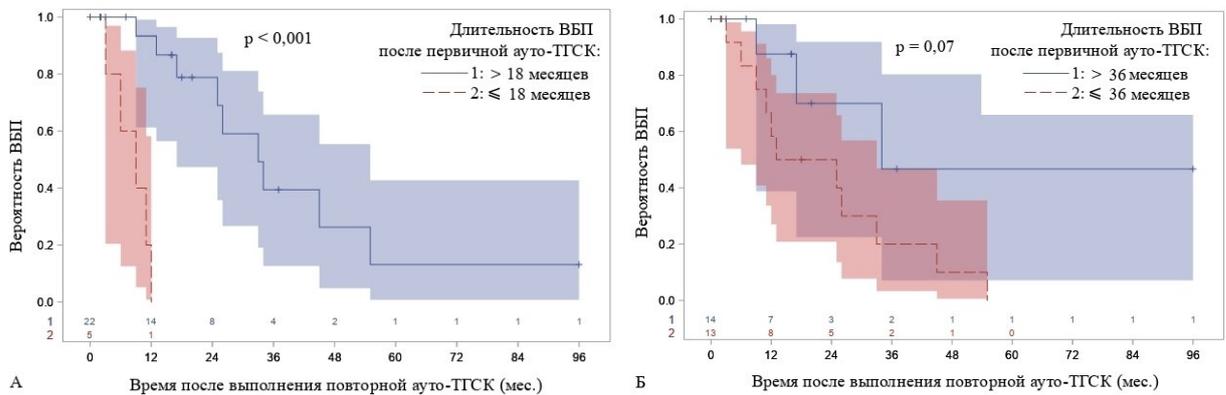


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования больных ММ от даты повторной ауто-ТГСК в зависимости от длительности гематологического ответа после первичной ауто-ТГСК: А –  $\leq$  или  $>$  18 месяцев, Б –  $\leq$  или  $>$  36 месяцев

В работе были изучены некоторые характеристики раннего посттрансплантационного периода после первичной и повторной ауто-ТГСК: длительность миелотоксического агранулоцитоза (МТА), сроки восстановления лейкоцитов и тромбоцитов. Так, длительность 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). Следует отметить, что наиболее продолжительный период цитопении наблюдался у одних и тех же больных как после первичной, так и после повторной ауто-ТГСК.

Период МТА протекал с различными инфекционными осложнениями, но повторная ауто-ТГСК не сопровождалась повышенным риском развития инфекций.

#### ***Оссалгический синдром у больных множественной миеломой на различных этапах лечения***

Оссалгии различной степени выраженности в дебюте заболевания были выявлены у 30 (40%) пациентов с ММ. Наиболее часто боли локализовались в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (80% случаев) и в области тазовых костей (40% случаев).

В дебюте заболевания по опроснику ВАШ PD-Q установлено, что у 2 (7%) больных боль была минимальной, у 15 (50%) – умеренной, у 10 (33%) – выраженной, у 3 (10%) –

невыносимой. 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 5.

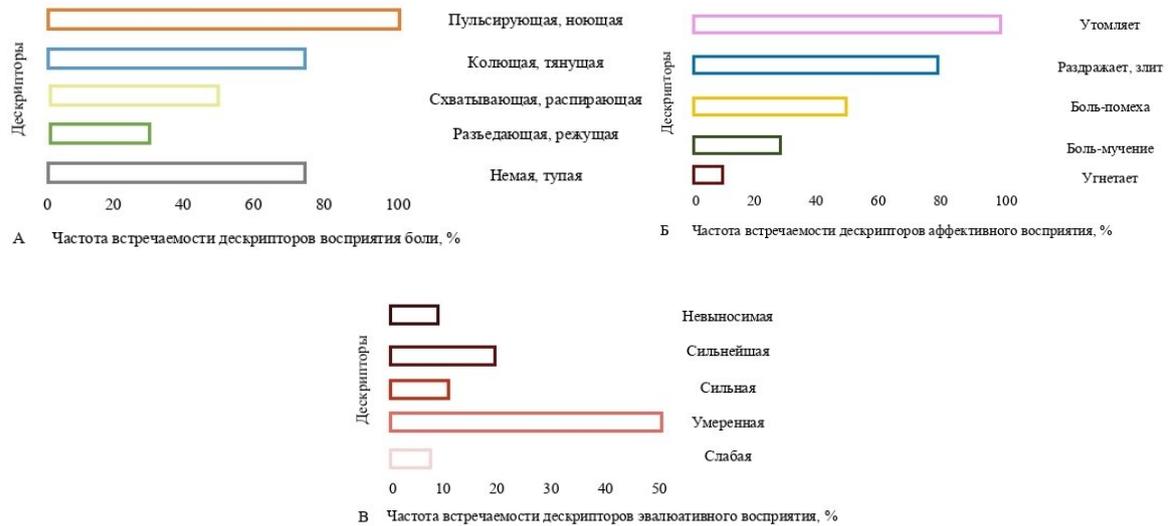


Рисунок 5 – Частота встречаемости основных дескрипторов оссалгического синдрома по опроснику MPQ: А – восприятие боли, Б – аффективное восприятие, В – эвалюативное (оценочное) восприятие

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS наиболее высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» и «безнадежность». Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими.

После проведения 3-4 курсов специфической терапии у 30 пациентов были вновь оценены проявления болевого синдрома, ассоциированного с основным заболеванием. По опроснику ВАШ PD-Q зафиксировано, что практически у половины больных (47%) оссалгический синдром регрессировал полностью. Ни в одном случае не была отмечена «невыносимая» боль. Средний балл по шкале ВАШ составил  $2,8 \pm 3,1$ .

Результаты опросника MPQ также подтвердили снижение интенсивности оссалгического синдрома на фоне проведения специфической терапии. 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 анализе катастрофизации боли по шкале PCS наиболее высокие баллы вновь соответствовали субшкале «мысленная жвачка», результаты по субшкалам «безнадежность» и «преувеличение» были низкими.

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, а 1 – как умеренную. А через 100 дней после ауто-ТГСК болевой синдром отмечал только 1 (3%) пациент. По опросникам ВАШ PD-Q и MPQ интенсивность боли соответствовала минимальной, по субъективному восприятию пациент характеризовал боль как ноющую, тупую и утомляющую. По всем субшкалам PCS баллы были низкие.

Таким образом, исследование болевого синдрома, ассоциированного с основным заболеванием, выявило значимое ( $p < 0,01$ ) уменьшение боли к +100 дню ауто-ТГСК (Рисунок 6).

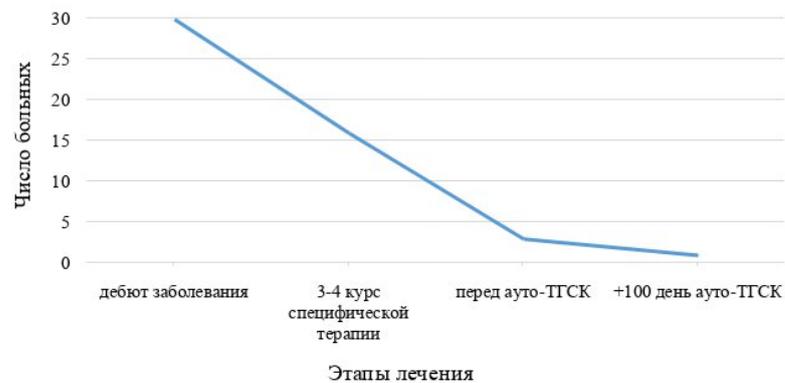


Рисунок 6 – Изменение частоты оссалгического синдрома у больных ММ в результате проведенной терапии

### ***Болевой синдром, ассоциированный с осложнениями проводимой терапии, у больных множественной миеломой***

Исследование болевого синдрома, ассоциированного с бортезомибиндуцированной полинейропатией (БИПН), перед ауто-ТГСК выполнено 80 больных. Основными клиническими проявлениями БИПН у всех пациентов были парестезии, 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.

По опроснику ВАШ PD-Q установлено, что у 17 (21%) больных боль была минимальной, у 44 (55%) – умеренной, у 15 (19%) – выраженной, у 4 (5%) – невыносимой. Средний балл по шкале ВАШ составил  $5,1 \pm 2,2$ .

По данным опросника MPQ, все пациенты выбрали от 3 до 19 параметров для описания своей боли, – самые частые дескрипторы представлены на Рисунке 7.

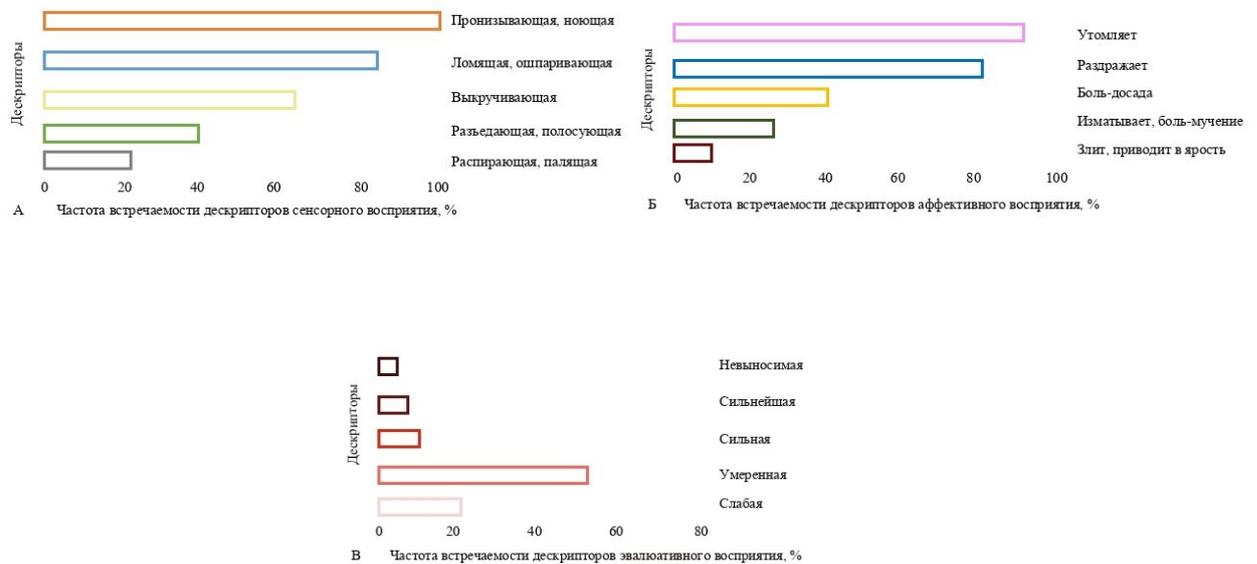


Рисунок 7 – Частота встречаемости основных дескрипторов боли по опроснику MPQ: А – сенсорное восприятие, Б – аффективное восприятие, В – эвалюативное (оценочное) восприятие

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» и «безнадежность». Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими.

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 электронейромиографии у всех пациентов выявлено снижение амплитуды ответа и/или скорости проведения возбуждения в исследуемых нервах на 1-79% по сравнению с нормальными значениями.

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.

Результаты опросника MPQ также подтвердили снижение интенсивности болевого синдрома: у 40% пациентов боли полностью регрессировали. Изучая частоту основных дескрипторов боли после ауто-ТГСК, удалось отметить ее снижение по опроснику MPQ (сенсорное восприятие) на 12 - 41%. 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, баллы по параметру «преувеличение тяжести боли» оставались на том же низком уровне.

При выполнении контрольной электронейромиографии после ауто-ТГСК у всех пациентов выявлена положительная динамика функционального состояния изучаемых нервов, что указывает на процессы восстановления нервной ткани.

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 8).

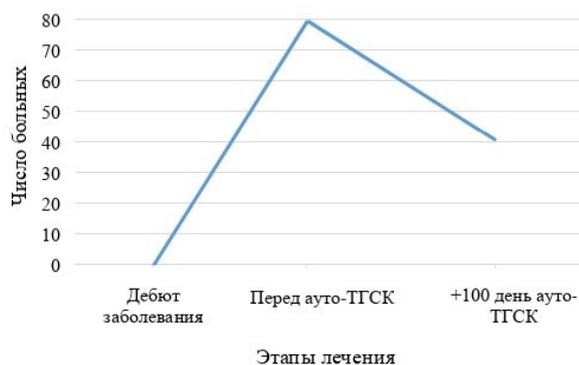


Рисунок 8 – Изменение частоты болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, в зависимости от этапа лечения

Исследование характера течения мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении выполнялось у 100 больных 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.

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 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». При этом выявлялись раздражительность, отчаяние, досада, злость и ярость.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS самые высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» и «безнадежность». Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими.

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 и болевого синдрома регрессировали.

### ***Психические расстройства и факторы, влияющие на процесс их формирования, у больных множественной миеломой на различных этапах лечения***

Исследование психического статуса проведено у 100 пациентов с ММ на разных этапах лечения: перед выполнением ауто-ТГСК, на фоне мукозита ротовой полости в период посттрансплантационной нейтропении, через 100 дней после выполнения ауто-ТГСК. 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.

Изучение тревоги по шкале ВАИ перед ауто-ТГСК позволило зафиксировать отсутствие тревожного состояния у 48 пациентов. Наличие незначительных тревожных проявлений документировано у 31 пациента, средняя выраженность тревоги отмечена у 14 больных и высокий уровень тревоги – у 7.

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 9).

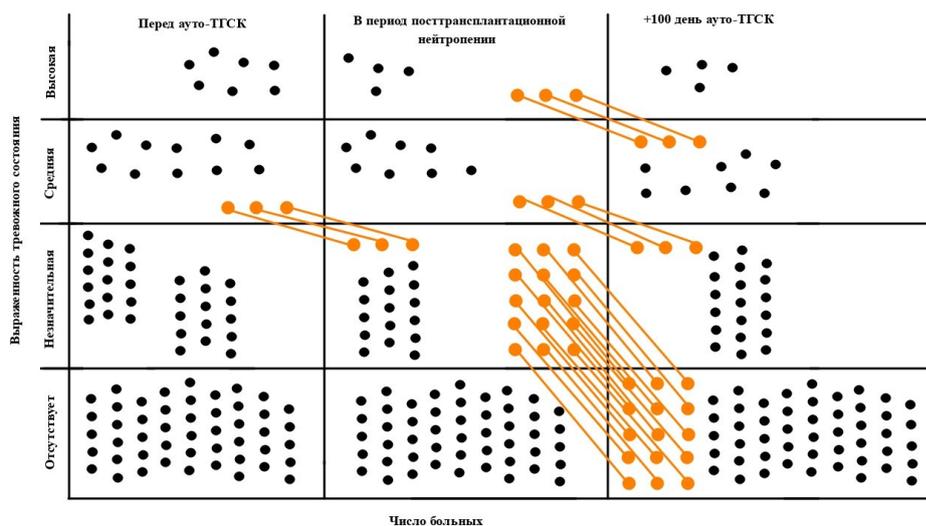


Рисунок 9 – Изменение выраженности тревожного состояния у больных ММ после ауто-ТГСК (n=100)

Используя методику смешанной линейной модели с повторными измерениями, удалось обнаружить статистически значимое снижение среднего балла тревоги через 100 дней после ауто-ТГСК по сравнению с данными перед ауто-ТГСК ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 10).

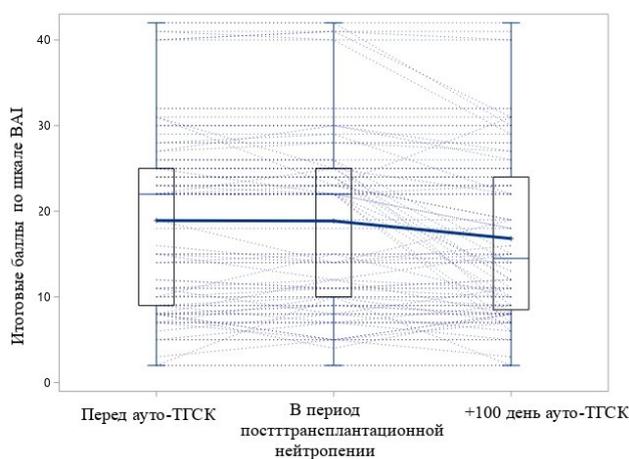


Рисунок 10 – Изменение среднего балла тревоги у больных ММ в зависимости от этапа лечения

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.

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

Оценка депрессивного состояния по шкале BDI перед ауто-ТГСК выявила отсутствие депрессии у 68 больных. Симптомы депрессии легкой степени отмечены у 18 больных, умеренный и тяжелый депрессивные эпизоды определены у 8 пациентов и у 6 пациентов соответственно. 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 (Рисунок 11).

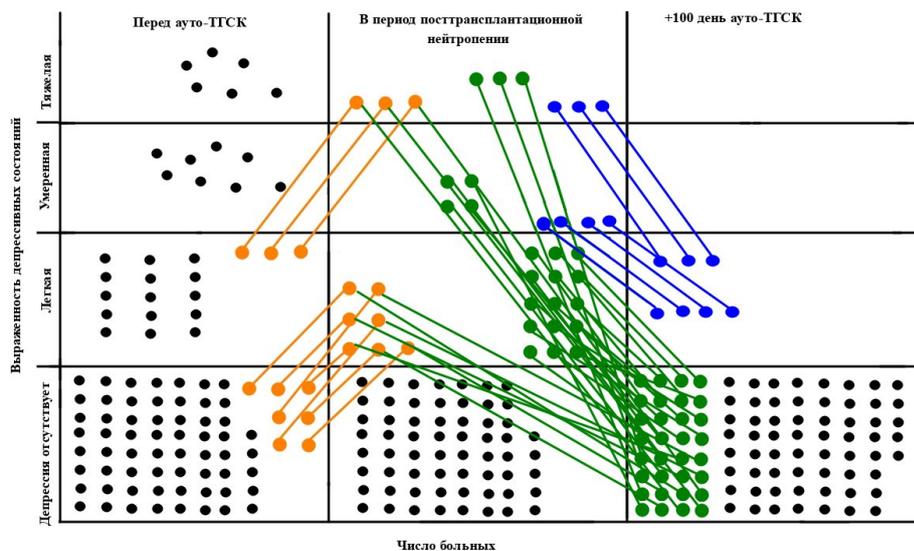


Рисунок 11 – Изменение выраженности депрессивного состояния у больных ММ после ауто-ТГСК (n=100)

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

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 12).

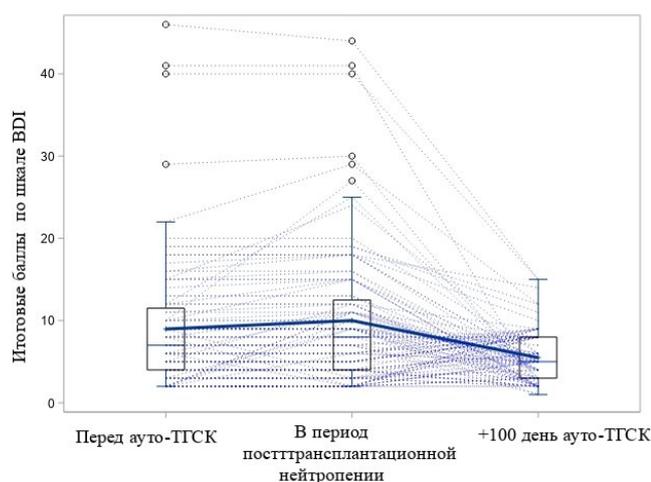


Рисунок 12 – Изменение среднего балла депрессии у больных ММ в зависимости от этапа лечения

Электроэнцефалография перед ауто-ТГСК и через 100 дней после трансплантации 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.

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.

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 13).

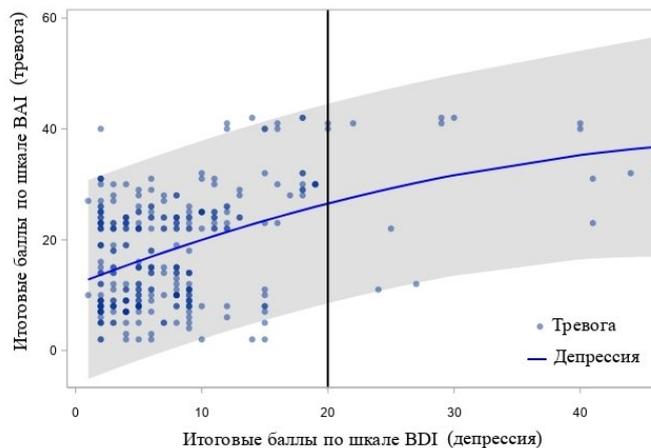


Рисунок 13 – Квадратичная регрессия взаимозависимости тревоги и депрессии

Опросник КОП-25, оценивающий приверженность лечению, заполняли также 100 пациентов: 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 ( $p < 0,05$ ).

Среди тех же 100 больных, заполнявших опросник КОП-25 в период посттрансплантационного агранулоцитоза, у 46% пациентов выявлена высокая приверженность лечению, у 22% - средняя и у 32% - низкая. 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 ( $p < 0,05$ ).

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

При многофакторном анализе обнаружено, что влияние на приверженность лечению оказывало наличие высшего образования ( $p = 0,05$ ): низкую приверженность выявляли у пациентов с ММ без высшего образования.

Используя методику смешанной линейной модели с повторными измерениями, 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 14).

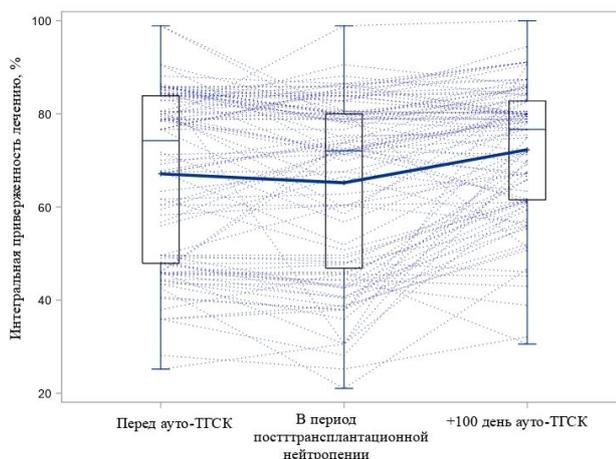


Рисунок 14 – Изменение средней оценки показателя приверженности лечению у больных ММ в зависимости от этапа лечения

## 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**

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. 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

2. 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

3. 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

4. Приверженность лечению у пациентов с множественной миеломой и болевым синдромом / Д. Э. Выборных, **Э. З. Иругова**, Л. В. Есина [и др.] // Онкогематология. – 2025. – Т. 20. – № 3. – С. 120-132. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-3-120-132

5. LP-03. Pain syndrome and mental disorders caused by mucositis at an early stage after auto-HSCT in patients with multiple myeloma / **E. Z. Irugova**, D. E. Vybornykh, M. V. Solovev [et al.] // Cellular Therapy and Transplantation. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – P. 36–37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-3-1-176

6. Психические расстройства и болевой синдром на фоне бортезомибиндуцированной периферической полинейропатии у больных множественной миеломой / **Э. З. Иругова**, Д. Э. Выборных, М. В. Соловьев [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69. – № S2. – С. 110.

7. Болевой синдром при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики / М. В. Соловьева, М. В. Соловьев, **Э. З. Иругова** [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69. – № S2. – С. 337–338.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

БИПН – бортезомибиндуцированная полинейропатия

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВБП – выживаемость без прогрессирования

КОП-25 – количественная оценка приверженности лечению

ММ – множественная миелома

МТА – миелотоксический агранулоцитоз

ОВ – общая выживаемость

BAI – Beck anxiety inventory (шкала тревоги Бека)

BDI – Beck depression inventory (шкала депрессии Бека)

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

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

PCS – Pain catastrophizing scale (шкала катастрофизации боли)

PD-Q – опросник Pain Detect