

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

На правах рукописи

Кольгаева Эльмира Илгаровна

**«Приверженность лечению, тревога и депрессия на различных этапах
трансплантационного периода у пациентов с острыми лейкозами»**

3.1.28. - Гематология и переливание крови

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук

Паровичникова Елена Николаевна

Москва, 2025

Оглавление

Актуальность темы исследования	4
Степень разработанности темы исследования	5
Цель работы	6
Задачи исследования	6
Научная новизна и практическая значимость работы.....	7
Методология и методы исследования	7
Положения, выносимые на защиту	7
Степень достоверности и апробация результатов	8
Публикации.....	8
Объем и структура работы	9
Глава 1 Обзор литературы.....	10
1.1 История. Терминология. Методы оценки	10
1.2 Приверженность в медицине и влияние на исходы	18
1.3 Приверженность в трансплантации солидных органов и влияние на исходы	20
1.4 Приверженность в трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток и влияние на исходы	23
1.5 Факторы, связанные с приверженностью	26
Глава 2 Материалы и методы.....	33
2.1 Клиническая характеристика больных.....	33
2.2 Дизайн исследования.....	40
2.3 Используемые опросники	42
2.3.1 Шкала тревоги Бека - ШТБ (англ. The Beck Anxiety Inventory, сокр. BAI) [23].....	42
2.3.2 Шкала депрессии Бека - ШДБ (англ. The Beck Depression Inventory, сокр. BDI) [24]	43
2.3.3 Российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25 [10, 11].....	43
2.4 Статистический анализ	47
Глава 3 Результаты.....	49
3.1 Оценка потенциальной приверженности лечению	49
3.1.1 Ассоциация потенциальной приверженности с возрастом.....	50
3.1.2 Ассоциация потенциальной приверженности с полом	51
3.1.3 Ассоциация потенциальной приверженности с семейным статусом	52

3.1.4	Ассоциация потенциальной приверженности с уровнем образования ...	53
3.1.5	Ассоциация потенциальной приверженности с регионом проживания..	54
3.2	Оценка актуальной приверженности лечению	54
3.2.1	Динамика полученных результатов при оценке по КОП25.....	57
3.2.2	Ассоциация актуальной приверженности с полом.....	58
3.2.3	Ассоциация актуальной приверженности с семейным статусом.....	60
3.2.4	Ассоциация актуальной приверженности с уровнем образования.....	61
3.2.5	Ассоциация актуальной приверженности с регионом проживания	63
3.3	Оценка тревоги.....	64
3.3.1	Динамика полученных результатов при оценке по ШТБ	65
3.3.2	Ассоциация тревоги с возрастом	65
3.3.3	Ассоциация тревоги с полом.....	66
3.3.4	Ассоциация тревоги с семейным статусом	68
3.3.5	Ассоциация тревоги с уровнем образования.....	69
3.3.6	Ассоциация тревоги с регионом проживания	70
3.4	Оценка депрессии	70
3.4.1	Динамика полученных результатов при оценке по ШДБ.....	71
3.4.2	Ассоциация депрессии с возрастом.....	71
3.4.3	Ассоциация депрессии с полом	72
3.4.4	Ассоциация депрессии с семейным статусом	74
3.4.5	Ассоциация депрессии с уровнем образования	75
3.4.6	Ассоциация депрессии с регионом проживания.....	76
3.5	Взаимные корреляции и синхронность изменения основных психометрических параметров на всех точках исследования	76
3.6	Ассоциация приверженности лечению, тревоги и депрессии с посттрансплантационными осложнениями	78
3.7	Психиатрическая помощь изученным пациентам.....	83
Глава 4	Обсуждение	91
Заключение	99
Выводы	101
Практические рекомендации.....		103
Список сокращений и условных обозначений		104
Список литературы		108
Приложение		118

Введение

Актуальность темы исследования

С середины XX века медицинские сообщества по всему миру начали активно исследовать приверженность лечению у пациентов с заболеваниями, требующими продолжительной и сложной терапии, а также имеющими множество осложнений и высоким риском летального исхода. Соблюдение режима лечения является единственным и наиболее важным поддающимся изменению фактором, ставящим под угрозу результаты лечения. Низкая приверженность лечению заболеваний остается всемирной проблемой независимо от расовых и социо-экономических особенностей регионов[79].

Приверженность лечению - это сложный поведенческий процесс, определяемый несколькими взаимодействующими факторами (социально-демографическими, факторами системы здравоохранения, факторами, которые характеризуют заболевание и его лечение, и другими)[79].

Успех трансплантации во многом зависит от соблюдения достаточно интенсивного режима лечения.

Режим приема лекарств сложный не только из-за количества препаратов, но и из-за различных сроков применения каждого лекарства (т.е. один раз в день, два раза в день и т.д.), набор препаратов периодически изменяется.

Пациенты длительно пребывают в стационаре, а после выписки врачи рекомендуют частые амбулаторные визиты для мониторинга функции трансплантата и оценки общего состояния здоровья.

С течением времени возрастает автономия пациентов, они сами становятся ответственными за свой режим. В этот момент способность следовать врачебным рекомендациям будет играть главную роль в результатах трансплантации.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток нередко является «терапией спасения», при этом остается одним из наиболее инвазивных и тяжелых методов лечения не только в медицинском плане, но и в психологическом, и в психиатрическом. Лечение и восстановление пациентов длительное и предполагает большое количество ограничений, которые создают чувство уязвимости и беспомощности. У реципиентов сокращается либо полностью утрачивается возможность удовлетворять основные психофизиологические либо социальные потребности.

Исследования показали, что более 20% реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) испытывают клинически значимую депрессию перед трансплантацией и около 30% пациентов испытывают тревогу [1, 66]. Большинство центров трансплантации стволовых клеток рекомендуют, чтобы пациенты получали комплексную психиатрическую оценку в рамках подготовки к трансплантации [29].

Раннее выявление пациентов, имеющих психопатологические нарушения, и обеспечение надлежащего наблюдения могут улучшить поведение пациентов в отношении здоровья и приверженность терапии.

Данная работа посвящена изучению приверженности лечению, тревоги и депрессии у реципиентов алло-ГСК.

Степень разработанности темы исследования

В настоящий момент в отечественной литературе нет исследований по изучению приверженности лечению реципиентов алло-ГСК. В зарубежной литературе исследований не так много.

Во всех опубликованных зарубежных исследованиях по изучению приверженности лечению у реципиентов алло-ГСК дают только качественную оценку. Не встречаются работы по изучению потенциальной приверженности

лечению. Большинство опубликованных исследований у пациентов после трансплантации оценивают приверженность лечению лишь однократно, без оценки в динамике.

Психиатрическая коморбидность реципиентов алло-ТГСК также освещена недостаточно. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе в основном изучены психологические проблемы реципиентов, нарушение когнитивных функций и снижение качества жизни после трансплантации.

Цель работы

Оценить приверженность лечению, тревогу и депрессию у пациентов с острыми лейкозами на различных этапах трансплантационного периода.

Задачи исследования

1. Оценить приверженность лечению и психометрические параметры пациентов перед и после алло-ТГСК (+30 день, +180 день, +365 день).
2. Проанализировать зависимость изменения изучаемых параметров от базовых клинико-демографических признаков перед и после алло-ТГСК (+30 день, +180 день, +365 день).
3. Оценить взаимную корреляцию психометрических параметров и приверженности лечению.
4. Оценить ассоциацию психометрических параметров, приверженности лечению с тяжестью состояния пациентов и посттрансплантационными осложнениями на +30 день, +180 день, +365 день.
5. Оценить ассоциацию психометрических параметров, оцененных до алло-ТГСК, с вероятностью назначения консультации психиатра после алло-ТГСК.
6. Определить психические расстройства и эффективность проводимой психофармакотерапии у пациентов, которые были проконсультированы врачом-психиатром.

Научная новизна и практическая значимость работы

1. Впервые в России выполнен динамический мониторинг приверженности лечению у взрослых реципиентов алло-ГСК.
2. Впервые в России выполнен динамический мониторинг психометрических параметров у взрослых реципиентов алло-ГСК.
3. Продемонстрирована связь приверженности лечению, тревоги и депрессии с социо-демографическими факторами и трансплантационными осложнениями.

Внедрение в схему до- и посттрансплантационного наблюдения оценки тревоги, депрессии, приверженности лечению позволяет выделять группы пациентов с недостаточной приверженностью лечению, а также с симптомами тревоги и/или депрессии. За такими пациентами более пристально наблюдает лечащий врач-гематолог и консультирующий врач-психиатр, что позволяет своевременно оказывать специализированную помощь.

Методология и методы исследования

Основу для методологии составили зарубежные исследования по изучению приверженности лечению, психиатрических проблем у пациентов после алло-ТГСК. В качестве инструментов для оценки приверженности лечению, тревоги и депрессии использовали опросник и психометрические шкалы.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеличение выраженности симптомов депрессии ассоциировано с низкой приверженностью лечению реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.
2. Реакция трансплантат против хозяина ассоциирована с тревогой пациентов и их приверженностью лечению.

3. Не менее половины от общего числа пациентов, перенесших алло-ТГСК, нуждаются в консультации врача-психиатра.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе:

1. На 16 симпозиуме «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» Россия, Санкт-Петербург, 2022г.;

2. На международной конференции «49th annual meeting of the EBMT», Франция, Париж, 2023г.;

3. На 17 симпозиуме «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» Россия, Санкт-Петербург, 2023г.;

4. На международной конференции «51th annual meeting of the EBMT», Италия, Флоренция, 2025г.;

5. На школе для врачей-гематологов с международным участием «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: фокус на терапии осложнений», Россия, Санкт-Петербург, 2025г.

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 28.04.2025 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 1 глава в коллективной научной монографии.

Объем и структура работы

Диссертационная работа включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список литературы», «Список условных сокращений и условных обозначений» и «Приложение». Текст диссертации изложен на 129 страницах, содержит 31 рисунок и 12 таблиц. Список литературы включает 81 источник.

Глава 1 Обзор литературы

1.1 История. Терминология. Методы оценки¹

Историческое развитие медицины сформировало четыре модели взаимоотношений врача и пациента в зависимости от роли, которую принимает пациент в этой системе отношений. Наиболее популярная классификация, предложенная ведущим американским биоэтиком Робертом Витчем, была разработана в 70-е годы XX века. Все модели Р. Витч разделил на две группы - патерналистские и непатерналистские или модели сотрудничества. В патерналистских моделях пациент - это простой исполнитель врачебного назначения, в то время как в непатерналистских - он равный участник [8].

С середины XX века клиницисты стали обращать внимание на то, соблюдают ли пациенты врачебные назначения, так как неправильный прием препаратов негативно сказывался на результатах лечения. В 1976г. американско-канадский врач Д. Сакетт ввел медицинский термин «compliance», что по определению Оксфордского словаря значит «податливость или подчинение правилам». Пациентов, которые соблюдали врачебные назначения, стали называть «комплаентными» [48].

При смене патерналистской модели взаимоотношений между врачом и пациентом на модель сотрудничества, появился новый термин - «concordance» (англ. - согласие), отражающий большую вовлеченность пациента в процесс лечения. Однако, наиболее популярным термином, отражающим всю суть партнерского взаимоотношения между врачом и пациентом, стало понятие «adherence» (англ. - приверженность, следование правилам), заключающее в себе степень соблюдения врачебных рекомендаций [48].

¹ Материалы из этого раздела частично опубликованы в статье: Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э. Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей. *Онкогематология*. 2023;18(1):132-141. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141>

И наконец, последний термин, который появился с целью характеристики продолжительности выполнения больным назначений врача - термин «persistence», что с английского означает «упорство», «настойчивость» [48].

В 2012г. американскими врачами был создан «The Cureatr Blog». Специалисты интернет-журнала помогают организациям здравоохранения, а также пациентам обеспечить правильный, эффективный и, самое главное, безопасный прием лекарств.

Термин «compliance», по данным обзора генерального директора журнала Ричарда Резник, лишь только акт приема лекарств в соответствии с предписаниями врача. Автор утверждает, что «compliance» довольно узкое понятие.

Постоянный прием надлежащей дозы препарата в нужное время и в течение рекомендуемого периода включает в себя - «adherence». Также этот термин отражает степень вовлеченности пациента, а не просто пассивное следование назначениям. Именно этот термин актуален в настоящее время в англоязычной литературе.

Понятие «persistence» зачастую используют как синоним «adherence». Но это неверно. «Persistence» - это продолжительность времени, в течение которого пациент принимает препараты, временной интервал от начала до прекращения терапии. Тогда как «adherence» степень, которую можно выразить в процентах.

В русскоязычной медицинской литературе отсутствует такое разнообразие в терминологии, используют только два понятия - «комплаентность» и «приверженность к терапии», они являются тождественными. Различия в терминах отображены в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнение терминологии

Определение	Англоязычный термин	Русскоязычный термин
Податливость или пассивное следование рекомендациям	Compliance	Нет термина эквивалента
Согласие, отражающее большую вовлеченность пациента в процесс лечения	Concordance	Нет термина эквивалента
Приверженность или степень, которую можно выразить в процентах	Adherence	Приверженность к терапии, комплаентность
Настойчивость или продолжительность времени следования рекомендациям	Persistence	Нет термина эквивалента

По данным специального доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [79], приверженность длительной терапии хронических заболеваний в развитых странах в 2003г. в среднем составляла 50%. В развивающихся странах показатели были еще ниже. Спустя два десятилетия после доклада вопросы приверженности не потеряли своей актуальности. Низкая приверженность лечению заболеваний остается всемирной проблемой.

Соблюдение режима лечения, может оказать гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое улучшение конкретных методов лечения. Низкий уровень приверженности длительной терапии значительно снижает эффективность лечения, что делает эту проблему критической для здоровья населения как с точки зрения качества жизни, так и с точки зрения экономики здравоохранения [79].

В рамках обсуждения проблем приверженности члены ВОЗ приняли определение, которым пользуются специалисты во всем мире. Приверженность терапии (adherence) - это степень, в которой поведение пациента соответствует согласованным рекомендациям от врача. Авторы подчеркнули, что пациенты

должны быть активными партнёрами медицинских работников в их терапии, а доверительное общение между врачом и пациентом является обязательным условием для взаимодействия [79].

В 2017г российскими терапевтами разработан консенсус по количественной оценке приверженности терапии в клинической практике в отношении больных, требующих длительного или постоянного лечения [14]. В своей работе авторы обозначили ряд определений, характеризующих приверженность.

Приверженность лечению – комплексная модель поведения пациента в отношении своего здоровья, реализующаяся в степени соответствия такого поведения относительно рекомендаций, полученных от врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. Здесь приверженность лечению - интегральный показатель, который характеризует способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации лекарственной терапии, медицинского сопровождения, модификации образа жизни.

Приверженность лекарственной терапии – способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении приёма препаратов и применения медикаментов на протяжении неопределённо долгого времени.

Приверженность медицинскому сопровождению – способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении периодического медицинского наблюдения и самоконтроля состояния здоровья на протяжении неопределённо долгого времени.

Приверженность модификации образа жизни – способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации режимов диеты и физических нагрузок и ограничения либо отказа от нежелательных привычек.

На протяжении нескольких десятилетий проводили многочисленные исследования о том, как правильно измерять и количественно оценивать приверженность терапии. Объективные методы включают учет оставшихся единиц лекарственных средств, мониторинг концентрации препаратов в биологических жидкостях, учет базы данных аптек и так далее [25]. К субъективным методам относят стандартизированные анкеты, заполняемые пациентами [25]. На первый взгляд может показаться, что объективные методы лучше субъективных. Но при учете оставшихся единиц распространены неточности в подсчетах, также остается без внимания такая важная информация, как время приема и схема лечения. Учет базы данных аптек сложен. Получение препарата не гарантирует его использование, пациенты могут пользоваться более чем одной аптекой, поэтому информация может быть неполной. Биохимическое измерение также не лишено недостатков. Результаты могут вводить в заблуждение, так как зависят от множества индивидуальных факторов, включая диету, всасывание препарата, его элиминацию. В рамках научных исследований активно используют именно субъективные методы оценки приверженности. Большинство из известных опросников по оценке приверженности англоязычные, немногие из них переведены на русский язык и валидированы. Есть анкеты, которые созданы для пациентов с конкретным заболеванием, что также ограничивает их применение. Также при выборе анкеты обращают внимание на надежность, чувствительность и специфичность теста [55].

По данным литературного обзора американских специалистов [76] есть пять наиболее часто используемых и проверенных анкет для изучения приверженности:

- 8-элементный опросник D. Morisky (Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-8) [61].
- Краткий опросник (Brief Medication Questionnaire - BMQ) [71].
- Шкала Hill-Bone [30].
- Шкала MARS (Medication Adherence Report Scale) [75].

- Шкала SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale) [67].

К наиболее простым и доступным опросникам, предназначенным для оценки приверженности к лечению, относятся разработанные D. Morisky и соавт. MMAS-4 [54] и MMAS-8 [61]. Эти шкалы переведены на многие языки, в том числе и на русский, и валидизированы для диагностики приверженности различных хронических заболеваний. В то же время по данным публикаций [6], созданный в 1986 г. опросник MMAS-4 характеризуется относительно невысокой чувствительностью (44%), специфичностью (47%) и надежностью (72,7%). А вот пришедший ему на смену опросник MMAS-8 обладает существенно лучшей чувствительностью (93%) при сопоставимой специфичности (53%) [41]. Анкеты, разработанные D. Morisky, простые, удобны в интерпретации, однако с помощью них невозможно оценить любые другие параметры приверженности, за исключением лекарственной. Важно для исследователей то, что MMAS защищены авторским правом, приобретение лицензии на ее использование очень дорого, были отмечены попытки авторов теста повлиять на публикации. Мировое научное сообщество рекомендует отдавать предпочтение другим опросникам [49].

Российские исследователи также предлагают ряд опросников для русскоязычных пользователей. Шкала приверженности НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапия) [22] и отечественный опросник приверженности терапии [13] удобны в использовании в реальной клинической практике, так как включают всего 4 вопроса. Однако в сравнении со шкалой D. Morisky демонстрируют отличные результаты [12].

В 2008г. был разработан Российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП25 [10] для оценки приверженности лечению у больных артериальной гипертензией, но впоследствии модернизирован для универсального применения. В 2020г. группа российских исследователей рекомендовала его применение для мониторинга уровня приверженности

реципиентов до и после трансплантации солидных органов [9]. Чувствительность теста составляет 93%, специфичность - 78%, надежность - 94% [10].

Сводные данные по опросникам, их показатели чувствительности и специфичности представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика шкал, используемых для оценки приверженности

Шкала	Количество вопросов	Язык	Нозологии	Надежность	Чувствительность	Специфичность	Измеряемые признаки
MMAS-8	8	Доступна на многих языках, в т. ч. на русском	ХНЗ	83 %	93 %	53 %	Лекарственная приверженность и барьеры
BMQ	11	Доступна на многих языках, русской версии нет	ХНЗ	Не приводятся	80 %	100 %	Лекарственная приверженность и барьеры
Hill-Bone	14	Доступна на многих языках, русской версии нет	АГ	84%	Не приводятся	Не приводятся	Лекарственная приверженность и барьеры
MARS	5/10	Доступна на многих языках, русской версии нет	Психические заболевания	75%	Не приводятся	Не приводятся	Лекарственная приверженность
SEAMS	13	Доступна на многих языках, русской версии нет	ХНЗ	89%	Не приводятся	Не приводятся	Барьеры
Шкала НОДФ	4	Русский	ССЗ	77%	Не приводятся	Не приводятся	Лекарственная приверженность и барьеры
Отечественный опросник приверженности терапии	4	Русский	АГ	Не приводятся	Не приводятся	Не приводятся	Лекарственная приверженность

Шкала	Количество вопросов	Язык	Нозология	Надежность	Чувствительность	Специфичность	Измеряемые признаки
КОП 25	25	Русский, Английский	ХНЗ	94 %	93 %	78 %	Приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни
Примечание - АГ – артериальная гипертензия. КОП 25 - Количественный опросник приверженности. НОДФ – шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. ХНЗ - хронические неинфекционные заболевания. BMQ - The Brief Medication Questionnaire – Краткий лекарственный опросник. Hill-Bone - шкала для оценки приверженности пациентов с артериальной гипертензией. MARS - Medication Adherence Report Scale - шкала для оценки соблюдения пациентами режима приема лекарств. MMAS-8 - The Morisky Medication Adherence Scale - 8-элементный опросник D. Morisky. SEAMS - Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale – шкала «самоэффективности» в отношении применения лекарств.							

1.2 Приверженность в медицине и влияние на исходы

В 1996 году группа ученых из Бельгии и Нидерландов организовала симпозиум *Lowlands Symposium*, чтобы поделиться своими исследованиями в области приверженности пациентов терапии. В 2006 году оргкомитет решил переименовать симпозиум в *European Symposium on Patient Adherence Compliance and Persistence* и пригласить к участию другие европейские страны. Появился повышенный интерес к вопросам, связанным с приверженностью, по всей Европе. В 2009 году было основано *European Society for Patient Adherence Compliance and Persistence (ESPACOMP)*. И в 2019 году ESPACOMP переименовано в *International Society for medication adherence*. В настоящее время ESPACOMP представляет собой межпрофессиональное сообщество, которое занимается исследованиями в области приверженности терапии.

Эффективность интервенции в приверженность пациентов была продемонстрирована во многих терапевтических областях, что включает исследования в области гипертонической болезни [27], СПИДа [69], онкологии

[80], трансплантации сердца [32, 70], бронхиальной астмы [42, 56], диабета [68], ожирения [26], злоупотребления алкоголем [28], курением [33] и др.

Приверженность в гематологии в основном изучали на пациентах с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Работ с другими нозологиями не так много, что по всей видимости, связано с потребностью в длительном непрерывном пероральном приеме препаратов у данной категории пациентов (ХМЛ и ОЛЛ) и преобладанием курсовой внутривенной терапии у остальных.

В 2021г. опубликован обзор литературы малайзийских авторов, Тап ВК и соавт. [53] о мониторинге и улучшении приверженности лечению у пациентов с ХМЛ. Поиск литературы был выполнен в 5 базах данных. Публикации, которые авторы включили в обзор, были опубликованы в период с 2002 по 2021 год. Во всех включенных исследованиях оценивали эффективность вмешательств для обеспечения оптимальной приверженности лекарственной терапии ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) у пациентов с ХМЛ. Вмешательства включали обучение и консультации пациентов с лечащими врачами, фармацевтами, медицинскими сестрами, некоторые исследователи использовали психотерапию, также применяли напоминания в мобильных приложениях или короткие текстовые сообщения. В целом, продолжительность вмешательств варьировалась от трех месяцев до пяти лет. Для измерения приверженности лекарственной терапии ИТК в различных исследованиях использовали: анкетирование, систему мониторинга оставшихся единиц лекарственных средств (MEMS) и анализ данных аптек. Семь из девяти включенных исследований показали, что приверженность терапии ИТК в группе с вмешательством была значительно выше, чем в группе сравнения. Так Тап ВК и соавт. [36] сообщили о статистически более высокой частоте достижения большого молекулярного ответа (БМО) на 6-м месяце терапии ИТК в группе с вмешательством по сравнению с контрольной группой (58,5% против 35,9%; $p = 0,01$) и значительно более высокой скоростью достижения полного молекулярного ответа (ПМО) на 12-м месяце терапии ИТК (24,6% против 10,9%;

$p = 0,042$). В тоже время некоторые работы не показали значительного улучшения показателей приверженности после интервенции, вероятно это было связано с высоким базовым уровнем [34].

Российские авторы, Чельшева Е.Ю. и соавт. [16] в публикации, подготовленной совместно гематологами и психологом, рассматривают причины нарушения приверженности терапии, связанные с характером самого лечения, а также с психологическими особенностями у пациентов с ХМЛ. На приверженность терапии, по мнению гематологов, может повлиять: сложность режима приема препарата, побочные эффекты, недостаток информации о заболевании, стоимость терапии. К психологическим причинам авторы отнесли: недисциплинированность пациента, тревожные и депрессивные расстройства, отсутствие доверительных отношений «врач-пациент», наличие когнитивных нарушений, наличие образования и профессии, которые несопоставимы с вероятной физической инвалидизацией, а также употребление алкоголя.

Авторы из Санкт-Петербурга, Ионова Т.И. и соавт. [15] отметили связь между качеством жизни и результатами лечения пациентов с ХМЛ. Через 24 мес. после начала терапии у 83% больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации состояния. Иными словами, пациенты с высоким качеством жизни более привержены терапии.

1.3 Приверженность в трансплантации солидных органов и влияние на исходы²

С середины 20 века начал возрастать интерес к трансплантации солидных органов. К 21 веку трансплантации стали иметь положительный результат во многом благодаря применению иммуносупрессивных средств. Наиболее очевидным и тяжелым последствием несоблюдения режима лечения является

² Материалы из этого раздела частично опубликованы в статье: Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э. Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей. *Онкогематология*. 2023;18(1):132-141. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141>

отторжение аллогенного трансплантата. Однако не только иммуносупрессивная и сопроводительная терапия являются обязательными. Ранний посттрансплантационный период также немаловажен без частого мониторинга функции трансплантата и оценки общего состояния здоровья пациента.

С течением времени частота врачебных посещений уменьшается, однако возрастают и требования к автономности пациента - его способности отслеживать и выполнять предписания врача. Приверженность терапии является одним из тех ключевых моментов, который обеспечивает минимизацию возможных осложнений, в том числе отторжение трансплантата.

По данным публикаций распространенность несоблюдения режима лечения у пациентов, перенесших трансплантацию, колеблется от 15% до 30%, в зависимости от трансплантированного органа [19]. Наиболее изучена приверженность терапии у реципиентов почечного трансплантата. Специалистами из Франции, Villeneuve C и соавт., выполнено многоцентровое продольное исследование [19]. Авторы проанализировали данные, собранные у взрослых реципиентов почечного трансплантата, которые были включены в два проспективных исследования: «EPIGREN», проведенное в период с 2007 по 2011 год в 3 французских центрах трансплантации почек и «EPHEGREN», проведенное в период с 2012 по 2017 год в тех же центрах [39]. В анализ были включены 345 реципиентов из группы EPIGREN, и 367 из группы EPHEGREN. Визиты для исследования определялись следующим образом: через один месяц - M1, M3, M6, M12, M18, M24 и M36 после трансплантации. Приверженность оценивали с использованием шкалы MMAS-4. В исследование включали пациентов, которые заполняли отчетные формы не менее 2-х раз. Большинство пациентов (89,9% и 97,5% соответственно) заполняли анкеты не менее 4-х раз за период наблюдения.

Уровень неприверженных пациентов через месяц после трансплантации для реципиентов из групп EPIGREN и EPHEGREN составлял 6,8% и 4,8%

соответственно ($p < 0,001$). Несоблюдение режима лечения постепенно увеличивалось с течением времени и достигло 20,5% в группе EPIGREN и 13,1% в группе EPHEGREN через 2 года после трансплантации. У молодых пациентов, а также пациентов, которые сообщали о частых эпизодах депрессии и низком уровне качества жизни, исследователи отмечали более низкие значения приверженности ($p < 0,001$).

Большинство опубликованных исследований у пациентов после трансплантации оценивают приверженность лишь однократно. Такие исследования не позволяют рассмотреть последовательность событий во времени. Более того, при таком типе исследований пациенты, которые пропускают лишь одну дозу препарата, также считаются не соблюдающими режим лечения, в то время как их приверженность впоследствии может быть адекватной. Кроме того, единичный эпизод несоблюдения режима лечения не имеет ни тех же причин, ни такого же влияния на исход лечения, как повторные эпизоды, что оправдывает большую значимость длительных наблюдений за данной категорией пациентов.

Rodrigue JR и соавт., специалисты из нескольких штатов США, провели исследование по изучению приверженности у реципиентов печени [57]. В анализ были включены 236 взрослых реципиентов печеночного трансплантата из 2-х трансплантационных центров США. С участниками исследования проводили телефонные интервью по поводу приверженности иммуносупрессивной терапии через 6 - 24 месяца после трансплантации. В результате 35% реципиентов трансплантата периодически пропускали прием препаратов, 14% - принимали измененную дозу. Пропуск препаратов был ассоциирован с мужским полом ($p = 0,01$), более длительным периодом с момента трансплантации ($p = 0,01$), депрессивными расстройствами ($p = 0,004$) и слабой социальной поддержкой ($p = 0,03$). Изменение дозы принимаемой иммуносупрессии было связано с депрессией ($p = 0,04$) и недостаточной социальной поддержкой ($p = 0,03$).

Показательная работа была проделана немецкими трансплантологами, Bertram A и соавт. [18]. Авторы проанализировали связь уровня приверженности с исходами после трансплантации легких. Приверженность была оценена у 427 пациентов, перенесших трансплантацию легких в Ганноверской клинике. На протяжении 3-х лет приверженность оценивали при посещении клиники по поводу очередного осмотра, используя шкалу Likert. Медиана приверженности составила 86%. Пациенты с хорошим уровнем в течение первых трех лет показали лучшее приживание аллотрансплантата (74% против 60%, $p = 0,003$), лучшую выживаемость (79% против 64%, $p < 0,001$) и более низкую распространенность хронической дисфункции трансплантата (33% против 45%, $p = 0,011$).

1.4 Приверженность в трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток и влияние на исходы³

Исследований приверженности терапии у пациентов после алло-ТГСК не так много. Хотя для этой категории пациентов длительная иммуносупрессия еще более принципиальна и значима.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток предполагает интенсивный режим лечения, который включает в себя длительное пребывание в стационаре, частые амбулаторные визиты, обширную поддерживающую терапию. Пациентам также рекомендуют лекарственные средства, прием которых строго обязателен. Режим приема лекарств достаточно сложный не только из-за количества препаратов, но и из-за различных сроков применения каждого лекарства (т.е. один раз в день, два раза в день и т.д.), также набор препаратов периодически изменяется. В текущей модели сотрудничества после выписки пациенты становятся сами ответственны за свой режим приема лекарственных средств. Следовать сложной схеме лечения имеет важное значение для предотвращения инфекционных, иммунных и других осложнений в

³ Материалы из этого раздела частично опубликованы в статье: Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э. Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей. *Онкогематология*. 2023;18(1):132-141. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141>

посттрансплантационном периоде. Помимо индивидуальных характеристик, психического и социального статуса пациента, на приверженность терапии в рамках алло-ТГСК будут влиять тяжесть основного заболевания, коморбидность, вид трансплантации, развившиеся осложнения, в том числе острая и хроническая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ).

В 2017г. опубликован американский обзор литературы [50], в котором авторы, Morrison C.F. и соавт., изучили приверженность лекарственной терапии у пациентов после алло-ТГСК. Описано 5 научных исследований, 2 исследования проведены на взрослых пациентах, 2 - на педиатрических и одна работа включала и взрослых, и детей. Приверженность в основном оценивали с помощью объективных методов (подсчет таблеток), в одном исследовании оценку проводили с помощью анкеты D. Morisky. Phipps и DeCuir-Whalley изучали приверженность у стационарных пациентов [58], Hoodin, (1993) и Martin и соавт., (2012) работали с пациентами на стационарном и амбулаторных этапах [37, 43], в работах Chieng и соавт., (2013) и McGrady и соавт., (2014) описаны только амбулаторные пациенты [21, 46]. Все работы за исключением одной носили проспективный характер. По данным обзора приверженность лекарственной терапии в указанных исследованиях варьировала от 33% до 94,7%. Однако, сложно сделать выводы по обзору, так как дизайн исследований и методы оценки достаточно изменчивы. Ни в одном исследовании не проводили оценку приверженности модификации образа жизни, медицинскому сопровождению. Не были также озвучены предикторы неприверженности.

Более крупное исследование провели специалисты из клиники Мейо, Ice LL и соавт. [17]. В 2020г. авторы опубликовали данные по 200 пациентам. Работа носила проспективный характер, авторы работали с амбулаторными пациентами, опрашивали пациентов на срок от +3 месяца после алло-ТГСК. В исследовании использовали анкету D. Morisky (MMAS) и шкалу, с помощью которой оценивают приверженность иммуносупрессивной терапии (ITAS) [31]. В результате 51% реципиентов алло-ГСК оказались неприверженными какой-либо лекарственной

терапии, а более трети (38%) пациентов - неприверженными конкретно к иммуносупрессивным препаратам. Основными предикторами неприверженности были молодой возраст ($p=0,009$), тревожное и депрессивное расстройства ($p=0,59$). Также авторы обнаружили связь между развитием хрРТПХ и низкой приверженностью лечению ($p=0,042$).

Многоцентровое исследование провели французские специалисты, Belaiche S и соавт. [51]. В исследовании участвовали 19 центров во Франции, осуществляющие алло-ТГСК. Было включено 242 реципиента, 203 - взрослых и 39 - детей. В своей работе авторы использовали разработанный тест оценки комплайенса (Compliance Evaluation Test), рекомендованный французской системой здравоохранения. Опрашивали пациентов через 3-6 месяцев после алло-ТГСК, которые получали иммуносупрессивную терапию. В результате у 18,8% взрослых реципиентов приверженность лечению была оценена как хорошая, у 72,4% как умеренная и у 8,9% - плохая. При этом у несоблюдающих режим пациентов наблюдалось значительно больше побочных эффектов, чем в группе приверженных (46,3% (неприверженные) против 22,2%(приверженные) соответственно, $p = 0,009$). Гораздо больше пациентов, не соблюдающих режим, лечились циклоспорином (87,3% против 69%, $p = 0,023$), валацикловиrom/ацикловиrom (89,6% против 73,6%, $p = 0,023$). Ограниченный размер педиатрической популяции не позволил сделать какой-либо вывод.

Связь между приверженностью и хрРТПХ показала швейцарская команда исследователей, Gresch B и соавт. [52]. Проспективная работа, в которую было включено 99 пациентов. Оценку проводили с помощью Базельской шкалы приверженности иммуносупрессивной терапии (BAASIS) [73]. Среди пациентов с легким течением РТПХ 48,1% были неприверженны иммуносупрессивной терапии. В группе пациентов со средним течением доля неприверженных составила 37%, среди пациентов с тяжелым течением - 14,8%. Статистический анализ показал связь между неприверженностью и более тяжелыми степенями хрРТПХ ($p = 0,012$).

1.5 Факторы, связанные с приверженностью

Приверженность - это сложный поведенческий процесс, определяемый несколькими взаимодействующими факторами. К ним относятся факторы, характеризующие пациента, социально-демографические, факторы системы здравоохранения, факторы, которые характеризуют заболевание и его лечение, и другие.

В докладе ВОЗ [79] описывают 5 аспектов, которые влияют на приверженность терапии:

Факторы состояния/болезни

1. Тяжесть состояния
2. Степень физической, психологической, социальной, образовательной или трудовой недостаточности
3. Наличие сопутствующих заболеваний
4. Наличие доступных методов лечения

Факторы пациента

1. Забывчивость
2. Негативные чувства, такие как стресс, безнадежность или беспокойство по отношению к лечению или состоянию
3. Уровень мотивации
4. Восприятие терапевтических ожиданий, эффективности или потребности в лечении

Социальные/экономические факторы

1. Возраст, раса и пол
2. Уровень дохода и занятость
3. Образование

4. Социальная и семейная поддержка
5. Место жительства и доступ к транспорту
6. Стоимость лечения
7. Культура или социальные убеждения о лечении или болезни

Факторы системы здравоохранения

1. Отношения между пациентом и лечащим врачом
2. Доступность терапии
3. Дополнительное образование врачей, рабочая нагрузка, стимулирование труда медицинских работников
4. Ограничения по времени врачебных приемов
5. Системное обучение пациентов
6. Создание программ самоотчетов пациентов

Терапевтические факторы

1. Сложность протокола
2. Продолжительность терапии
3. Неудача предыдущего лечения
4. Частота коррекции терапии
5. Скорость развития терапевтических эффектов
6. Нежелательные реакции
7. Наличие медицинской поддержки при нежелательных реакциях

Характеристики пациентов были в центре внимания многочисленных исследований приверженности. В 2017г. опубликовано крупное поперечное исследование, выполненное на базе университетской клиники в Амстердаме [62]. В анализ было включено 259 пациентов в основном с диагнозом острый лейкоз, также пациенты с хроническим лейкозом, неходжкинскими лимфома, множественной миеломой. Авторы использовали 5 опросников: MARS-5 [75] для оценки лекарственной приверженности или неприверженности пациентов, BMQ

[71], который позволяет оценить убеждения пациентов в необходимости приема лекарственного средства для контроля их заболевания, HADS [81], шкала, которая измеряет тревогу и депрессию, ICQ [38] отражает, как хорошо пациент знает о своем заболевании и EORTC QLQ-C30 [72] - для оценки качества жизни. Исследование проводили на амбулаторных пациентах. В результате 50% опрошенных оказались приверженными лекарственной терапии. В одномерном анализе были обнаружены связи между неприверженностью и молодым возрастом ($p = 0,002$), высшим уровнем образования ($p = 0,062$), отсутствием семьи ($p = 0,164$), занятостью ($p = 0,197$), недостаточной социальной поддержкой ($p = 0,073$), депрессией ($p = 0,099$), усталостью ($p = 0,032$).

Исследование влияния различных факторов на приверженность терапии проводили и у посттрансплантационных пациентов. Авторы из Франции опубликовали обзор литературы, в котором описали факторы, влияющие на приверженность, у реципиентов почечного трансплантата [40]. В обзор включены 37 исследований, размер когорт варьировал от 15 до 32 757 пациентов. Приверженность измеряли в разное время после трансплантации, от дня 0 до более чем 25 лет, в основном через 46 месяцев после трансплантации. Приверженность оценивали с помощью электронного мониторинга, концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови, интервью с пациентами, анкетирования, подсчета оставшихся таблеток, в некоторых исследованиях использовали сочетание методов.

В результате уровень неприверженности зависел от метода измерения и составил от 1,6 до 58,7%. Такие факторы, как молодой возраст, мужской пол, низкая социальная поддержка, низкий уровень образования, безработица, более 3-х месяцев после трансплантации, повторная трансплантация наличие сопутствующих заболеваний, прием более 5 лекарственных препаратов, прием препаратов более 2-х раз в день, негативные убеждения, депрессия, тревога, в значительной степени были связаны с неприверженностью.

Большую роль в формировании приверженности играют психо-социальные факторы. Психологические и психические проблемы часто являются коморбидными онкологическим и онкогематологическим заболеваниям. Раннее выявление пациентов с психологическими проблемами и обеспечение надлежащего наблюдения могут улучшить поведение в отношении здоровья и приверженность медицинской терапии.

В 2019 году в журнале Blood была опубликована работа индийских авторов, посвященная влиянию депрессии и качества жизни на приверженность терапии у пациентов с ХМЛ [35]. В исследование вошли 98 пациентов с минимальной продолжительностью лечения ИТК 6 месяцев. Оценку проводили при помощи анкетирования. Применяли анкету PHQ-9 для оценки депрессии, SF-36 для определения качества жизни и рейтинговую шкалу приверженности лекарств (MARS). Было установлено, что приверженность у пациентов составляет 86%, а депрессивные состояния отрицательно коррелируют с качеством жизни и приверженностью терапии ($p < 0,05$). Авторы отметили, что менее депрессивное состояние приводит к лучшему качеству жизни и большей приверженности, что косвенно приводит к быстрому ответу на терапию ИТК.

Исследования показали, что более 20% реципиентов алло-ГСК, испытывают клинически значимую депрессию перед трансплантацией [66]. Помимо негативного влияния на качество жизни, депрессия также связана с плохими результатами выживания после алло-ТГСК. Различные прогностические системы оценки признают депрессию важным фактором риска посттрансплантационной смертности [64]. Большинство центров трансплантации стволовых клеток рекомендуют, чтобы пациенты получали комплексную психиатрическую оценку в рамках подготовки к трансплантации [29].

Продольное исследование о влиянии депрессии на долгосрочную выживаемость после алло-ТГСК провели трансплантологи из Южной Кореи [60]. В период с января 2002 года по декабрь 2018 года было включено 7170 взрослых

реципиентов алло-ГСК. Из них у 13,3% ($n = 956$) было диагностировано тревожное и/или депрессивное состояние до трансплантации.

В результате исследования в группе реципиентов с депрессией было больше людей старшего возраста ($p < 0,0001$), женщин ($p < 0,0001$), пациентов с диагнозом «острый лейкоз» ($p < 0,0001$), тех, кто получил в качестве источника трансплантата ГСК ($p < 0,0001$), а также тех, кто в анамнезе имел негематологические злокачественные новообразования ($p = 0,006$).

После наблюдения в среднем 29,1 месяца показатель общей выживаемости в течение 5 лет составил 63,1%. Пациенты с предтрансплантационной депрессией и тревогой имели более низкую 5-летнюю общую выживаемость, чем те, у кого не было ни депрессии, ни тревоги. Самая низкая общая выживаемость была среди пациентов, имеющих как депрессию, так и тревогу ($p = 0,014$).

Патофизиологическая основа предтрансплантационной депрессии, оказывающей негативное влияние на общую выживаемость реципиентов алло-ТГСК, не ясна. Однако, исследования показали, что депрессия часто сопровождается воспалительными заболеваниями, включая синдром раздраженного кишечника, диабет II типа, артрит и аутоиммунные расстройства [21]. То есть депрессия может быть связана с дисрегуляцией иммунной системы.

Психиатрами из Тайваня опубликована интересная работа [44]. Авторы исследовали взаимосвязь между дисбалансом цитокинов и клиническими фенотипами острой фазы депрессии. В исследование было включено 82 человека (27 мужчин, 55 женщин), из них 42 человека с депрессией (12 мужчин, 30 женщин) и 40 здоровых (15 мужчин, 25 женщин). Результаты показали, что у пациентов с депрессивным расстройством были значительно более высокие уровни TNF- α , чем у здоровой контрольной группы ($p = 0,045$).

Другое исследование, выполненное большим коллективом авторов, показало, что депрессия и ОРТПХ имеют общие воспалительные реакции, а также

увеличение частоты оРТПХ у депрессивных пациентов [45]. Авторы проанализировали данные из реестра CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), чтобы сравнить результаты между реципиентами алло-ГСК, у которых было депрессивное расстройство и реципиентов без депрессии. Основная цель исследования заключалась в сравнении общей выживаемости между пациентами. Вторичные исходы включали продолжительность пребывания в течение первых 100 дней и заболеваемость острой и хронической РТПХ.

Среди 7433 включенных пациентов у 1116 (15%) была депрессия, требующая лечения. Среди пациентов с предтрансплантационной депрессией было больше женщин ($p < 0,001$), у пациентов с депрессией была более высокая распространенность ожирения ($p < 0,02$), курения ($p < 0,001$), сердечно-сосудистых заболеваний ($p < 0,001$) и заболеваний дыхательной системы ($p < 0,001$). Не было отмечено никаких различий между двумя группами с точки зрения основного диагноза, риска заболевания, времени от диагностики до алло-ТГСК, источника трансплантата, типа донора, вида предтрансплантационного кондиционирования, профилактики РТПХ.

Пациенты с предтрансплантационной депрессией имели более низкую общую выживаемость по сравнению с участниками без депрессии. 3-летняя общая выживаемость составляла 40% для пациентов с депрессией по сравнению с 45% для пациентов без депрессии ($p = 0,002$). У пациентов с депрессией также была более высокая заболеваемость оРТПХ 2-4 степени (46% против 39%; $p < 0,001$), но не было разницы в развитии хрРТПХ в течение 3 лет ($p = 0,80$).

Заключение

Приверженность лечению является важной характеристикой пациента, которая определяется множеством факторов. Исследований по изучению приверженности лечению немного, особенно в области трансплантации алло-ГСК. Перспективно изучать не только уровень приверженности у реципиентов, но

и факторы, влияющие на нее, вероятность возникновения осложнений и результаты трансплантации у неприверженных пациентов.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование включены 100 пациентов с диагнозом острый лейкоз, которым выполнена алло-ТГСК с 2021 по 2023 годы. С диагнозом острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – 58% пациентов, с диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 42%. Все пациенты были в полной ремиссии.

Критериями включения были предстоящая алло-ТГСК по поводу ОМЛ или ОЛЛ, согласие пациента.

Пациенты наблюдались в отделении химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (заведующий отделением, к.м.н. Кузьмина Л.А.), отделении химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (заведующий отделением, к.м.н. Фидарова З.Т.), а также отделении дневного стационара иммунохимиотерапии после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (заведующий отделением, к.м.н. Васильева В.А.), лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови (заведующий лабораторией, д.м.н. Выборных Д.Э.), секторе научных исследований гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга (руководитель сектора, к.м.н. Дроков М.Ю.).

Медиана возраста пациентов составила 38 лет (18-61). Большая часть пациентов были молодого возраста (до 45 лет включительно, классификация ВОЗ) – 73%, 27% пациентов были старше 45 лет. Среди исследуемых преобладали женщины – 55%. Больше половины – 75% пациентов состояли в браке, 57% пациентов были с высшим образованием.

По литературным данным удаленность трансплантационного центра от места жительства пациента может быть ассоциирована с результатами лечения

[65, 78]. В связи с чем в исследовании выделено две группы пациентов: пациенты из Москвы и Московской области – 45%, пациенты из других регионов РФ – 55%.

Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 3. В связи с тем, что исследование было продольным (см. 2.2 Дизайн исследования), в таблице приведены сводные данные демографических характеристик относительно числа пациентов на каждой контрольной точке (перед алло-ТГСК, на +30, +180, +365).

Таблица 3 - Демографические характеристики пациентов

Характеристики		до алло-ТГСК	+30 (n = 71)		+180 (n = 30)		+365 (n = 23)	
		(n = 100)	Число	%	Число	%	Число	%
Возраст	До 45 лет	73	48	67,6	23	76,7	18	78,3
	Старше 45 лет	27	23	32,4	7	23,3	5	21,7
Пол	Муж.	45	30	42,3	9	30,0	9	39,1
	Жен.	55	41	57,7	21	70,0	14	60,9
Уровень образования	Высшее	57	39	54,9	17	56,7	13	56,5
	Среднее	43	32	45,1	13	43,3	10	43,5
Семейное положение	Состоит в браке	75	52	73,2	21	70,0	19	82,6
	Не замужем/ не женат	25	19	26,8	9	30,0	4	17,4
Место жительства	Москва/ Московская область	45	35	49,3	12	40,0	14	60,9
	Регионы РФ	55	36	50,7	18	60,0	9	39,1

Предтрансплантационное кондиционирование

Большей части пациентов – 92% (медиана возраста 38 лет (19-61)) - предтрансплантационное кондиционирование проводили в режиме пониженной интенсивности (Reduced intensity conditioning - RIC), 8% больным (медиана

возраста 25 лет (18-31)) – в миелоаблативном режиме (Myeloablative conditioning - MAS).

Самым частым по применению среди режимов пониженной интенсивности был режим: флударабин 180 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг (Flu180мг/м²Bu8мг/кг) – он применялся у 77% пациентов; для 11% пациентов использовали режим: флударабин 150 мг/м² + треосульфат 42 г/м² (Flu150мг/м²Treo42г/м²), 4% пациентов в качестве RIC получили: флударабин 150 мг/м² + треосульфат 42 г/м² + мелфалан 140 мг/м² (Flu150мг/м²Treo42г/м²Mel140мг/м²).

Миелоаблативный режим кондиционирования включал тиотепу 10 мг/кг + флударабин 180 мг/ + бусульфан 8 мг/кг у 1 пациента (Tio10мг/кгFlu180мг/м²Bu8мг/кг); бусульфан 12 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг - у 7% пациентов (Bu12мг/кгCy120мг/кг).

В качестве источника трансплантата стволовые клетки периферической крови использовались у 92% пациентов, костный мозг у – 8%.

Вариант алло-ТГСК и схема профилактики РТПХ

В качестве донора почти для половины пациентов выступал родственный гаплоидентичный донор – 44%. Остальным алло-ТГСК выполняли от родственного совместимого донора (Matched related donor - MRD) – 19% пациентов и неродственного донора – 37% пациентов, от неродственного совместимого донора (Matched unrelated donor - MUD) – 26%, от неродственного частично-совместимого донора (Mis-matched unrelated donor - MMUD) – 11%.

В качестве профилактики развития РТПХ 74% пациентов получили схемы, основой которых выступал циклофосфамид в дозе 50мг/кг/сут в дни +3 и +4 дни после алло-ТГСК, в сочетании с циклоспорином в дозе 3мг/кг/сут и микофенолата мофетиллом в дозе 30-45мг/кг/сут с +5 дня (PTCy50мг/кгCsA3мг/кгMMF30-45мг/кг). Часть пациентов - 13% – в силу перенесенных тяжелых инфекционных

осложнений, отягощенного соматического статуса получила ЦФ в сниженной дозе - 25мг/кг/сут в +3 и +4 дни после алло-ТГСК, в сочетании с циклоспорином в дозе 3мг/кг/сут и микофенолата мофетиллом в дозе 30-45мг/кг/сут с +5 дня (PTCy25мг/кгCsA3мг/кгMMF30-45мг/кг).

Четыре пациента (4%) получили трансплантат после ex vivo TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции в сочетании с иммуносупрессивной терапией по схеме: ритуксимаб 100 мг/м² в -1 день, бортезомиб 1,3 мг/м² /сут в -5, -2, +2, +5 дни, тоцилизумаб 8 мг/кг в -1 день, абатацепт 10 мг/кг/сут в -1, +7, +14, +28 дни.

У одного пациента (1%) режим профилактики РТПХ включал АТГ (ATG Antithymocyte globulin) 10 мг/кг с -4 по -1 день кондиционирования, циклоспорин 3 мг/кг с +5 дня, микофенолата мофетил 30мг/кг с +5 дня (ATG10мг/кгCsA3мг/кгMMF).

Один пациент (1%) был включен в протокол профилактики РТПХ с включением руксолитиниба: циклофосфамид в дозе 50мг/кг/сут в дни +3 и +4 дни после алло-ТГСК, далее руксолитиниб 15мг/сут с +5 дня.

У одного пациента (1%) профилактика включала только циклофосфамид 50мг/кг в +3 и +4 дни после трансплантации.

Шесть пациентов (6%) получили схему циклофосфамид 50мг/кг в -3 и -2 день предтрансплантационного кондиционирования, циклоспорин 3мг/кг с -1 дня и метотрексат 15мг/м² в +1 день, 10мг/м¹ в +3, +6, +11 день алло-ТГСК (PTCy50мг/кгCSA3мг/кгMTX).

Недостаточность трансплантата

У 12% пациентов впоследствии развилась первичная или вторичная гипофункция трансплантата. У пяти пациентов (5%) констатирована несостоятельность трансплантата.

Первичная гипофункция трансплантата устанавливалась при двух- или трехростковой цитопении (нейтрофилы $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<20 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин <70 г/л) длительностью не менее 2 недель, которая развилась после +28 дня алло-ТГСК, на фоне донорского кроветворения 95-100%. Вторичная гипофункция устанавливалась при наличии цитопении (критерии соответствуют первичной гипофункции), развившейся после констатированного приживания трансплантата. Критериями несостоятельности трансплантата служили трехростковая цитопения (нейтрофилы $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $<20 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин <70 г/л) и донорское кроветворение 0-5% к +28 дню алло-ТГСК [3].

Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Клинические характеристики пациентов (n = 100)

Характеристики		%
Диагноз	ОМЛ	58
	ОЛЛ	42
Предтрансплантационное кондиционирование	RIC	
	Flu180мг/м2Bu8мг/кг	77
	Flu150мг/м2Treo42г/м2	11
	Flu150мг/м2Treo42г/м2 Mel140мг/м2	4
	MAC	
	Thio10мг/кгFlu180мг/м2 Bu8мг/кг	1
	Bu12мг/кгCF120мг/кг	7
Источник трансплантата	СКК	92
	КМ	8
Донор	гаплоидентичный	44
	MRD	19
	MUD	26
	MMUD	11
Профилактика РТПХ	PTCy50мг/кгCsA3мг/кгMMF30- 45мг/кг	74
	PTCy25мг/кгCsA3мг/кгMMF30- 45мг/кг	13
	TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции	4
	ATG10мг/кгCsA3мг/кгMMF	1
	ЦФ + Руксолитиниб	1
	МоноЦФ	1
	PTCy50мг/кгCSA3мг/кгMTX	6
Гипофункция		12
Несостоятельность		5
Рецидив		22
Смерть		35
<p>Примечание – КМ – костный мозг. ОЛЛ- острый лимфобластный лейкоз. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз. СКК – стволовые клетки крови. ATG - antithymocyte globulin – антиtimoцитарный иммуноглобулин. Bu- busulfan - бусульфан. Cy (ЦФ) – cyclophosphamide - циклофосфамид. CsA- cyclosporine – циклоспорин А. Flu- fludarabine - флударабин. aGVHD- acute graft-versus-host disease - острая реакция трансплантат против хозяина. cGVHD- chronic graft-versus-host disease - хроническая реакция трансплантат против хозяина. MAC- myeloablative conditioning - миелоаблативный режим кондиционирования. Mel- melphalan - мелфалан. MMF - mycophenolate mofetil – микофенолата мофетил. MMUD- mis-matched unrelated donor - частично совместимый неродственный донор. MRD - matched related donor - совместимый родственный донор. MTX - methotrexate – метотрексат. MUD- matched unrelated donor - совместимый неродственный донор. RIC- reduced intensity conditioning - режим кондиционирования пониженной интенсивности. PTCy- posttransplant cyclophosphamide – посттрансплантационный циклофосфамид. Thio- thiotepa - тиотепа. Treo- treosulfan - треосульфан.</p>		

Реакция трансплантат против хозяина

Острая РТПХ диагностирована у 22 пациентов, среди них с поражением кожи – 16 пациентов (72,7%), кишечника – 7 пациентов (31,8%), печени – 2 пациента (9,09%), у одного пациента отмечено сочетанное поражение кожи и кишечника, также у одного – кожи и печени и у одного – кишечника и печени (сочетанное поражение у 13,6%). У 14 пациентов (63,64%) установлена 2-я или 3-я степень оРТПХ, что потребовало назначения системных ГКС. На терапии метилпреднизолоном в дозе 1-2 мг/кг полный ответ (ПО) получен у 15 пациентов (68,18%), пяти пациентам (27,32%) была назначена вторая линия терапии оРТПХ (руксолитиниб 15-20 мг/сут или процедуры экстракорпорального фотофереза), на которой был получен ПО или ЧО. У одного пациента (4,5%) ответ на терапию не был достигнут ни после третьей линии терапии, ни после четвертой.

Хроническая РТПХ диагностирована у 21 пациента. Тяжелая или умеренная степень установлена у 10 пациентов (47,62%). Среди пораженных органов: кожа и слизистые у 20 пациентов (86,36%), кишечник у одного пациента (4,54%), легкие у двух (9,09%), печень у трех больных (13,63%) и поражение половых органов диагностировано у двух пациентов (9,09%). Сочетанное поражение органов отмечено у шести пациентов (27,27%).

За время исследования 35% пациентов умерли. У 22% пациентов диагностирован рецидив основного заболевания.

Сводные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Реакция трансплантат против хозяина у изученных пациентов

Характеристики		Число	%
oРТПХ n= 22			
степень	1	8	36,36
	2-3	14	63,64
пораженный орган	Кожа	16	72,7
	Кишечник	7	31,8
	Печень	2	9,09
	сочетанное поражение	3	13,6
ответ на терапию	ответ на 1 линию	15	68,18
	ответ на 2 линию	5	27,32
	нет ответа	1	4,5
хрРТПХ n=21			
степень	Легкая	11	52,38
	умеренная/тяжелая	10	47,62
пораженный орган	кожа/слизистые	20	86,36
	Кишечник	1	4,54
	Печень	3	13,63
	Легкие	2	9,09
	половые органы	2	9,09
	сочетанное поражение	6	27,27

2.2 Дизайн исследования

Проспективное, наблюдательное исследование. Дизайн исследования показан на рисунке 1.

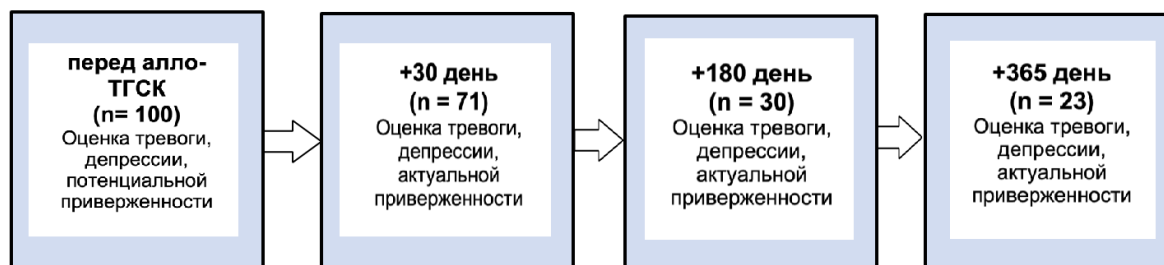


Рисунок 1 - Дизайн исследования

В исследовании было 4 контрольных точки: перед алло-ТГСК, +30, +180, +365 день после трансплантации.

В указанные контрольные точки пациентам, включенным в исследование, было предложено заполнить опросники: Шкалу тревоги Бека (ШТБ), Шкалу депрессии Бека (ШДБ), Российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25.

Для оценки уровня приверженности терапии все пациенты заполняли КОП-25. С помощью опросника были определены четыре показателя: приверженность лекарственной терапии (Cd), медицинскому сопровождению (Cm), модификации образа жизни (Cc) и интегральный показатель приверженности лечению (C).

Впервые пациенты заполняли анкеты перед трансплантацией, до начала терапии, в этот период оценивали потенциальную приверженность пациентов. Далее оценку проводили на +30, +180, +365 день алло-ТГСК, в эти сроки определяли актуальную приверженность.

Для оценки тревоги у пациентов использовали ШТБ. По результатам анкетирования пациенты были разделены на две группы: 1-я – до 15 баллов включительно или пациенты с минимальными и легкими симптомами тревоги и 2-я – пациенты, набравшие 16 и более баллов, или те у которых отмечен средний или высокий уровень тревоги.

Для оценки депрессии использовали ШДБ. По результатам анкетирования пациентов также делили на две группы: 1-я группа – до 9 баллов включительно или пациенты без признаков депрессии, 2-я - с результатом более 10 баллов, или те у которых отмечены симптомы депрессии.

Необходимо отметить, что психометрический мониторинг, а также оценка приверженности лечению прекращались, в случае возникновения у пациентов серьезных осложнений, таких как рецидив основного заболевания,

несостоятельность трансплантата, смерть либо отказ пациента от заполнения опросников. Такая тактика была избрана на основании предыдущих исследований [1, 19, 39]. При этом не прекращали наблюдение за физическим и психическим состоянием пациентов, посттрансплантационными осложнениями (по данным медицинской документации).

2.3 Используемые опросники

2.3.1 Шкала тревоги Бека - ШТБ (англ. The Beck Anxiety Inventory, сокр. ВАИ) [23]

Клиническая тестовая методика, предназначенная для скрининга тревожных расстройств и оценки степени их выраженности.

Опросник состоит из 21 вопроса, каждый из которых описывает один из характерных симптомов тревоги, как физических, так и психических. Респондент должен оценить каждый вопрос по шкале от 0 (симптом не беспокоил) до 3 баллов (симптом беспокоил очень сильно).

Подсчёт производили простым суммированием баллов по всем пунктам шкалы.

- Значение от 0 до 7 баллов включительно указывает на минимальный уровень тревоги
- Значение от 8 до 15 баллов включительно соответствует легкой степени тревоги
- Значение от 16 до 25 баллов свидетельствует о средней степени тревоги
- Значение выше 26 баллов (при максимуме в 63 балла) указывает на очень высокий уровень тревоги

Опросник представлен в приложении А.

2.3.2 Шкала депрессии Бека - ШДБ (англ. The Beck Depression Inventory, сокр. BDI) [24]

Тестовая методика, предназначенная для скрининга депрессивных состояний и оценки степени их выраженности.

Опросник состоит из 21 категории симптомов и жалоб, каждая категория включает 4 утверждения, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. В зависимости от степени выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 баллов (максимальная выраженность симптома).

При интерпретации результатов учитывали суммарный балл по всем категориям.

- 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов
- 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия)
- 16-19 – умеренная депрессия
- 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести)
- 30-63 – тяжелая депрессия

Опросник представлен в приложении Б.

2.3.3 Российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25 [10, 11]

Оценка приверженности лечению в исследовании выполнена с помощью опросника количественной оценки – КОП25. Количественная оценка предполагает числовое значение показателя приверженности, выраженное в процентах. В свою очередь качественная оценка предполагает только две градации – приверженный либо неприверженный пациент. Количественная оценка является более информативной.

КОП25 разработан в 2008 году для оценки приверженности лечению у пациентов с артериальной гипертензией. Позже опросник был адаптирован для более широкого применения. В 2020 году группа российских исследователей предложила использовать этот инструмент для мониторинга уровня приверженности реципиентов после трансплантации солидных органов [9].

В конце 2022 года были опубликованы рекомендации российских авторов по вопросам приверженности лечению, в том числе на английском языке [11].

С помощью КОП25 возможно оценить не только лекарственную приверженность, но и приверженность медицинскому сопровождению и модификации образа жизни, что особенно важно для реципиентов алло-ГСК.

Опросник представляет собой анкету, включающую 25 вопросов с различными вариантами ответов (см. приложение В). Для каждого вопроса предусмотрено 6 оценочных вариантов ответов, соответствующее количество баллов указано в таблице 6.

Таблица 6 - Бальная оценка ответов

Баллы	Ответы на вопросы		
	1, 6, 7, 10, 11, 12	2, 3, 4, 5, 8, 9, 13, 14, 15	16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
1	Совершенно не важно	Очень сложно	Ни за что не буду
2	Почти не важно	Достаточно сложно	Вероятнее всего буду
3	Скорее не важно, чем важно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее не буду, чем буду
4	Скорее важно, чем не важно	Скорее не сложно, чем сложно	Скорее буду, чем не буду
5	Достаточно важно	Почти не сложно	Вероятнее всего буду
6	Очень важно	Совершенно несложно	Обязательно буду

Обработку результатов проводили в два этапа.

На первом этапе рассчитывали технические показатели: «важность лекарственной терапии», «важность медицинского сопровождения», «важность модификации образа жизни» и «готовность к лекарственной терапии»,

«готовность к медицинскому сопровождению», «готовность к модификации образа жизни».

Каждый технический показатель представляет собой сумму баллов, набранных по соответствующим вопросам (таблица 7). Таким образом, минимальное значение каждого технического показателя составляет 5 баллов, а максимальное – 30 баллов.

Таблица 7 - Технические показатели

Показатель	Обозначение	Номера вопросов (сумма баллов)
Важность лекарственной терапии	M_d	2, 3, 4, 6, 14
Важность медицинского сопровождения	M_m	1, 5, 10, 11, 13
Важность модификации образа жизни	M_c	7, 8, 9, 12, 15
Готовность к лекарственной терапии	G_d	16, 17, 18, 20, 21
Готовность к медицинскому сопровождению	G_m	16, 19, 20, 24, 25
Готовность к модификации образа жизни	G_c	19, 22, 23, 24, 25

На втором этапе рассчитывали показатели приверженности, включая «приверженность лекарственной терапии», «приверженность медицинскому сопровождению», «приверженность модификации образа жизни» и их интегральный показатель: «приверженность лечению» (таблица 8).

Таблица 8 - Расчет приверженности

Показатель	Расчет показателя
Приверженность лекарственной терапии	$C_d = 1 \times \frac{(30 \div M_d) \times (60 \div G_d)}{2} \times 100,$ <p>где C_d – приверженность к лекарственной терапии, %, M_d - важность лекарственной терапии, баллов, G_d- готовность к лекарственной терапии, баллов</p>
Приверженность медицинскому сопровождению	$C_m = 1 \times \frac{(30 \div M_m) \times (60 \div G_m)}{2} \times 100,$ <p>где C_m – приверженность к медицинскому сопровождению, %, M_m - важность медицинского сопровождения, баллов, G_m- готовность к медицинскому сопровождению, баллов</p>
Приверженность модификации образа жизни	$C_c = 1 \times \frac{(30 \div M_c) \times (60 \div G_c)}{2} \times 100,$ <p>где C_c – приверженность к модификации образа жизни, %, M_c - важность модификации образа жизни, баллов, G_c- готовность к модификации образа жизни, баллов</p>
Приверженность лечению	$C = \frac{C_m + 2C_c + 3C_d}{6},$ <p>где C – приверженность лечению, %, C_m – приверженность к медицинскому сопровождению, %, C_c- приверженность к модификации образа жизни, %, C_d- приверженность к лекарственной терапии, %</p>

Каждый из этих показателей является значением, рассчитанным для отдельного респондента, и выражается в процентах от теоретически возможного максимума, который принят за 100%. Уровень значений для всех показателей приверженности интерпретируется следующим образом: до 50 % - как «низкий», от 51 до 75 % – как «средний», и 75 % и выше – как «высокий». Интерпретация уровней приверженности представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Уровни приверженности

Уровень приверженности	Значение показателя	Прогноз эффективности вмешательств
Высокий	75% и более	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться будут или скорее будут
Средний	51 – 74%	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут
Низкий	50% и менее	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться не будут или скорее не будут

Согласно Российскому Национальному руководству по приверженности лечению при заболеваниях и состояниях, требующих длительной или постоянной лекарственной терапии, и (или) медицинского сопровождения, в качестве минимально приемлемого следует использовать значение показателя приверженности, превышающее 75% (соответствует высокому уровню приверженности). Значения, меньшие указанного уровня, следует расценивать как недостаточные [11].

2.4 Статистический анализ

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, США) и «Python 3.12.0». Результаты считали достоверными при значении $p < 0,05$.

При изучении ассоциации клинико-демографических показателей с интенсивностью симптомов тревоги и депрессии, а также актуальной приверженностью у пациентов в трансплантационный период рассматривались такие параметры, как возраст, пол, семейный статус, место жительства, уровень образования. Параметрические данные были представлены в виде средних значений или медианы. Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и корреляционный анализы. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат. Для анализа непрерывных параметров применяли критерий Стьюдента.

Временную динамику интенсивности симптомов тревоги и депрессии, а также актуальной приверженности оценивали с помощью процедур многомерного ковариационного анализа и регрессионного анализа повторных измерений.

Глава 3 Результаты

3.1 Оценка потенциальной приверженности лечению

При оценке интегральной потенциальной приверженности до трансплантации получены следующие результаты: показатель потенциальной интегральной приверженности (C) среди респондентов составил 74,35% (64,83-81,3%). У 40,6% пациентов был отмечен высокий уровень приверженности, у 52,1% – средний и у 7,3% - низкий (рисунок 2).

Далее определена приверженность лекарственной терапии (Cd). Показатель потенциальной приверженности составил 80,89% (66,67-90,0%). У 58,8% пациентов отмечен высокий уровень приверженности, у 33% – средний и у 8,2% - низкий (рисунок 2).

Следующий показатель – приверженность модификации образа жизни (Cc). Медиана потенциальной приверженности модификации образа жизни у респондентов перед трансплантацией составила 62,78% (53,67-73,72%). Распределение было следующее: у 21,9% пациентов был отмечен высокий уровень приверженности, у 22,9% – средний и у 55,2% - низкий (рисунок 2).

Последний показатель, характеризующий приверженность лечению – приверженность медицинскому сопровождению (Cm). Медиана потенциальной приверженности медицинскому сопровождению среди пациентов перед алло-ТГСК составила 76,67% (64,44-84,0%). Пятьдесят один процент пациентов обладали высоким уровнем приверженности, 43,9% – средним и 5,1% - низким (рисунок 2).

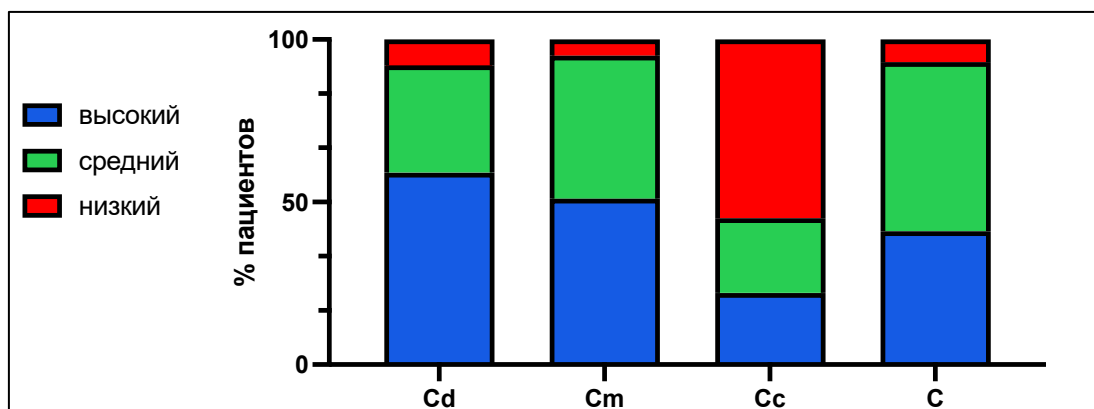


Рисунок 2 - Потенциальная приверженность лечению у реципиентов алло-ГСК
(n = 100)

C – интегральная приверженность, Cd – приверженность лекарственной терапии, Cc – приверженность модификации образа жизни, Cm – приверженность медицинскому сопровождению

3.1.1 Ассоциация потенциальной приверженности с возрастом

Далее была выполнена оценка ассоциации потенциальной приверженности лечению с социо-экономическими факторами.

С помощью кривой регрессии была показана зависимость между возрастом пациентов и потенциальной приверженностью лечению (рисунок 3). Исходя из полученных данных отмечено, что с возрастом снижается приверженность лечению по всем индексам.

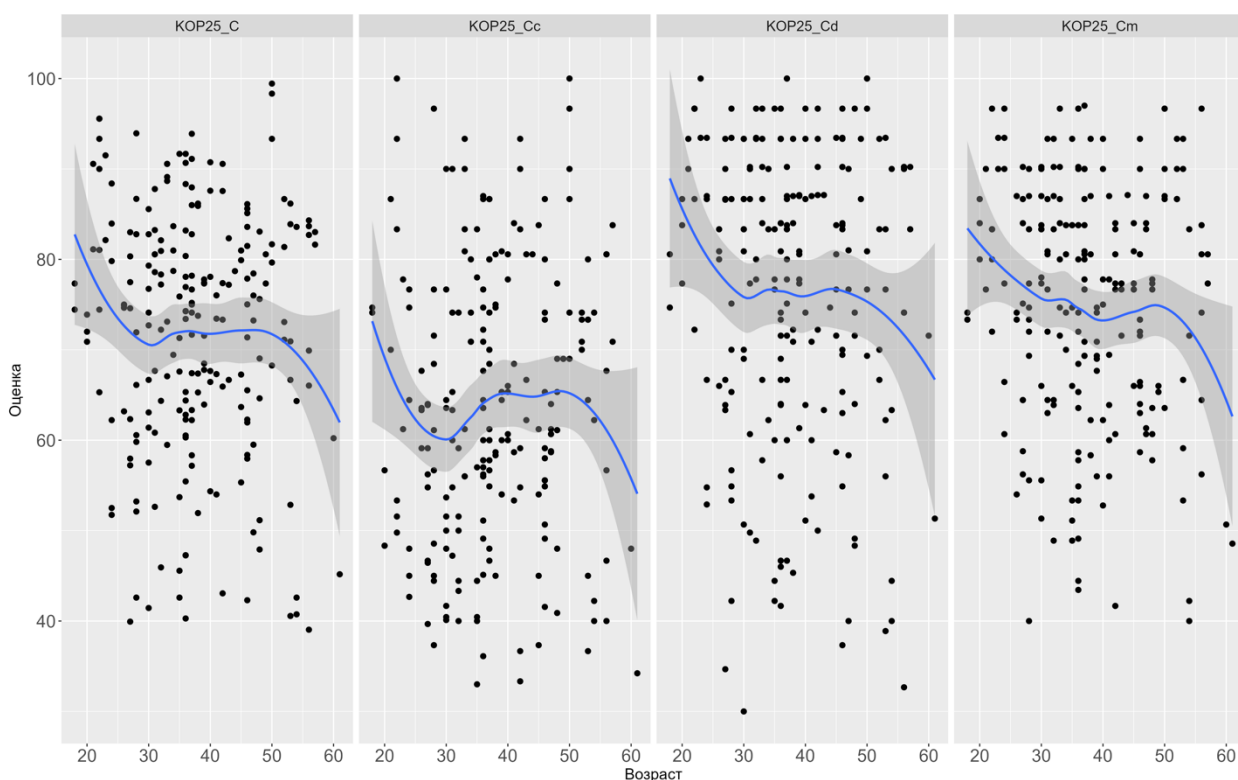


Рисунок 3 - Ассоциация потенциальной приверженности с возрастом. Кривая регрессии
 С – интегральная приверженность, Cd – приверженность лекарственной терапии,
 Сс – приверженность модификации образа жизни, Cm – приверженность медицинскому сопровождению

3.1.2 Ассоциация потенциальной приверженности с полом

Потенциальная приверженность лекарственной терапии и среди женщин, и среди мужчин была на приемлемом уровне, 62% женщин и 55% мужчин в результате анкетирования имели высокий уровень приверженности ($p=0,74$).

Около половины пациентов в обеих группах также имели оптимальный уровень потенциальной приверженности медицинскому сопровождению, 59% женщин и 41% мужчин ($p=0,2$).

Тогда как потенциальная приверженность модификации образа жизни была недостаточной, оптимальный уровень отмечен только у 19% пациенток, и у 25% мужчин ($p=0,39$).

Интегральная приверженность также была недостаточной меньше половины пациентов достигали должного уровня, 42% женщин и 39% мужчин ($p=0,39$).

Статистически значимых различий в группах не было получено.

3.1.3 Ассоциация потенциальной приверженности с семейным статусом

Отмечен достаточный уровень потенциальной приверженности лекарственной терапии у пациентов, состоявших в браке – 53% и у незамужних – 73% ($p=0,14$). Различия в группах не были значимы.

Значимые результаты были получены при сравнении групп при оценке приверженности модификации образа жизни (рисунок 4). У пациентов в браке высокий уровень был отмечен в 28% случаев, средний – в 47% и низкий – в 25%. Среди холостых не было пациентов с высокой приверженностью, средним уровнем обладали 81% респондентов и низким – 19% ($p=0,004$).

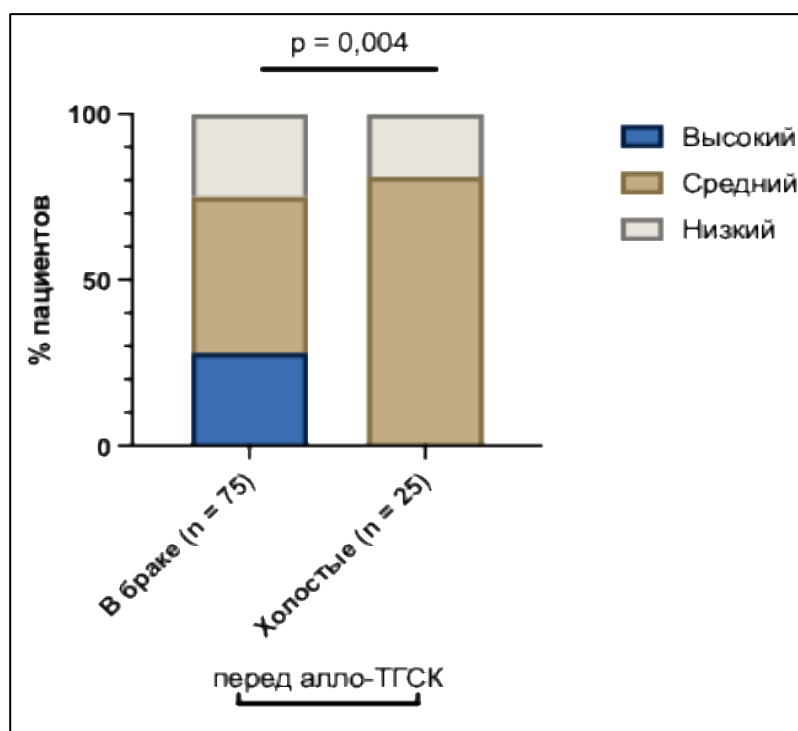


Рисунок 4 - Ассоциация потенциальной приверженности (модификации образа жизни (Сс)) с семейным положением

Приверженность медицинскому сопровождению имела достаточный уровень у больше половины холостых пациентов – 57%. В группе пациентов в браке 47% опрошенных обладали высоким уровнем потенциальной приверженности модификации образа жизни ($p= 0,54$). При этом различия в группах были статистически незначимые.

Оценивая интегральную приверженность, было отмечено, что приемлемый уровень у пациентов в браке получен в 42% случаев, у одиноких пациентов – в 33% ($p= 0,21$).

В результате семейное положение было ассоциировано с потенциальной приверженностью модификации образа жизни.

3.1.4 Ассоциация потенциальной приверженности с уровнем образования

Достаточный уровень потенциальной приверженности лекарственной терапии был отмечен у большинства пациентов при оценке связи с уровнем образования. Среди респондентов с высшим уровнем образования высоким уровнем приверженности лекарственной терапии обладали 54% опрошенных, среди пациентов со средним образованием – 62% ($p= 0,73$).

Уровень потенциальной приверженности модификации образа жизни был недостаточным, только у 23% с высшим уровнем и у 20% пациентов со средним образованием наблюдали высокий уровень приверженности ($p= 0,82$).

Пациенты со средним уровнем образования были более привержены медицинскому сопровождению, высокий уровень отмечен у 60% опрошенных. В свою очередь среди пациентов с высшим уровнем оптимальный уровень отмечен только у 40% ($p= 0,15$). При этом различия были незначимые.

Интегральная потенциальная приверженность в обеих группах была недостаточной. Высокий уровень приверженности получили у 38% пациентов с высшим образованием и у 41% пациентов со средним образованием ($p=0,95$).

В результате анализа уровень образования пациентов не был связан с их потенциальной приверженностью.

3.1.5 Ассоциация потенциальной приверженности с регионом проживания

У больше половины пациентов из Москвы и МО, а также у пациентов из других регионов РФ был отмечен оптимальный уровень приверженности лекарственной терапии – 55% и 60% соответственно ($p=0,86$).

Приверженность медицинскому сопровождению была оптимальной у половины пациентов в обеих группах ($p=0,66$).

Только 23% пациентов из Москвы и МО и 20% жителей других регионов РФ показали высокий уровень приверженности модификации образа жизни ($p=0,93$).

Высокий уровень интегральной приверженности был отмечен у 40% жителей регионов РФ и также у 40% жителей Москвы и ее области ($p=0,99$).

Место жительства пациентов не было связано с их потенциальной приверженностью по всем показателям.

3.2 Оценка актуальной приверженности лечению

На +30 день алло-ТГСК интегральный показатель С составил 74,11% (60,56-83,59%). У 45,1% пациентов был отмечен высокий уровень приверженности, у 42,3% – средний и у 12,6% - низкий.

Показатель Cd среди опрошенных был 80,56% (63,89-90,0%). Высокий уровень приверженности отмечали у 55% пациентов, средний - у 28% и у 17% - низкий уровень.

Затем выполнена оценка показателя Cc, уровень которого составил 64,17% (53,5-75,84%). У 25% пациентов выявлен высокий уровень приверженности, у 52,8% – средний, у 22,2% - низкий.

На +30 день алло-ТГСК приверженность Cm среди респондентов была 76,67% (66,0-84,0%). Распределение было следующим: у 52% пациентов выявлен высокий уровень приверженности, у 43,8% – средний и у 4,2% - низкий.

Результаты показаны на рисунке 5.

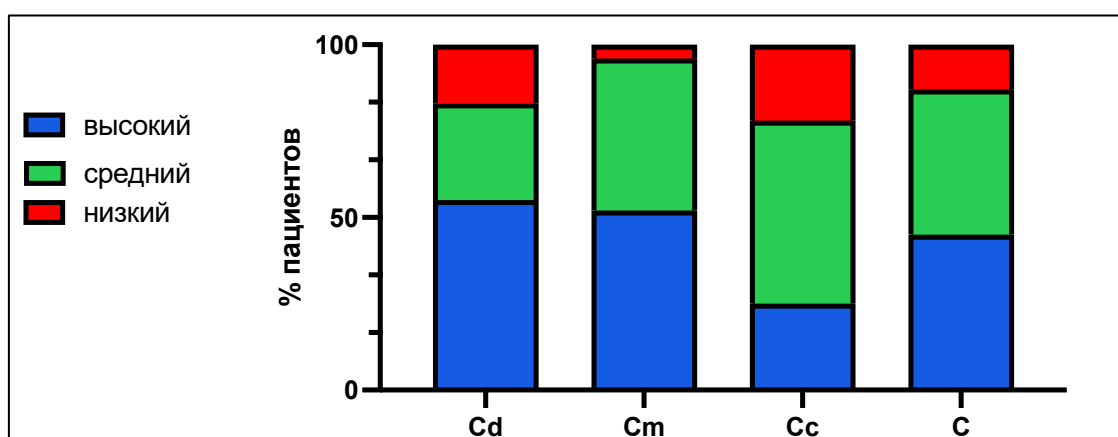


Рисунок 5 - Приверженность лечению у реципиентов алло-ГСК на +30 день (n = 71)

C – интегральная приверженность, Cd – приверженность лекарственной терапии, Cc – приверженность модификации образа жизни, Cm – приверженность медицинскому сопровождению

Через полгода после трансплантации интегральный показатель C среди респондентов составил 72,73% (63,07-81,04%). У 43,3% пациентов уровень приверженности был высокий, у 56,7% – средний, пациентов с низким уровнем интегральной приверженности не было.

На +180 день алло-ТГСК показатель Cd был 78,34% (61,33-90,22%). У 60% пациентов преобладал высокий уровень приверженности лекарственной терапии, у 40% - средний.

Показатель Cc среди респондентов составил 60,11% (49,78-74,11%). У 16,7% пациентов уровень приверженности был высокий, у 53,3% – средний, у 30% - низкий.

Через полгода после алло-ТГСК показатель Cm среди опрошенных составил 79,17% (72,0-87,0%). У 66,7% пациентов уровень приверженности был высокий, у 30% – средний и у 3,3% - низкий.

Результаты изображены на рисунке 6.

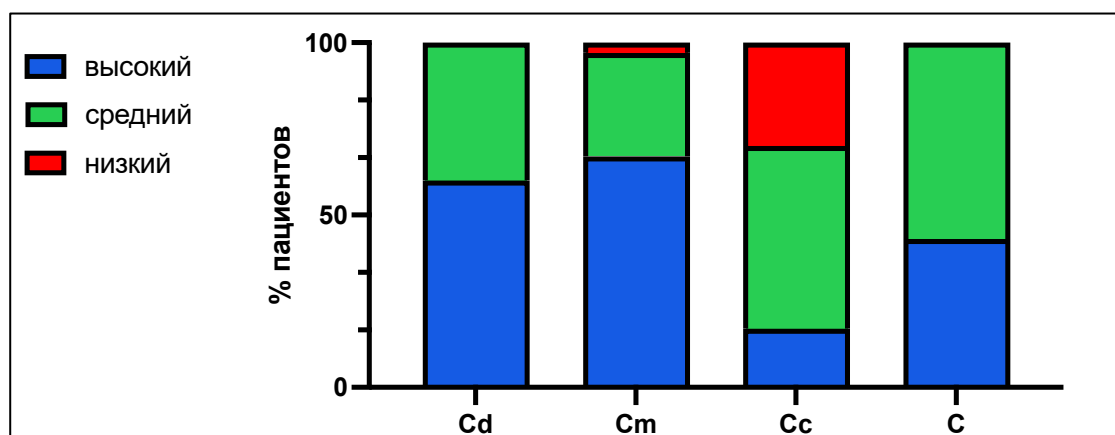


Рисунок 6 - Приверженность лечению у реципиентов алло-ГСК на +180 день (n = 30)

C – интегральная приверженность, Cd – приверженность лекарственной терапии, Cc – приверженность модификации образа жизни, Cm – приверженность медицинскому сопровождению

На +365 день алло-ТГСК интегральная приверженность составила 76,02% (62,22-83,59%). У 52,2% пациентов был отмечен высокий уровень приверженности, у 39,1% – средний и у 8,7% - низкий.

Показатель приверженности лекарственной терапии среди пациентов через год после трансплантации был 83,33% (63,0-90,22%). У 70% пациентов отмечали высокий уровень приверженности, у 21% – средний и у 9% - низкий.

Показатель Сс достигал 60,67% (54,0-74,11%). У 21,7% пациентов был отмечен высокий уровень приверженности, у 60,9% – средний и у 17,4% - низкий.

В то время приверженность медицинскому сопровождению достигала 77,78% (63,89-84,0%). У 52,2% пациентов отмечали высокий уровень приверженности, у 39,1% – средний и у 8,7% - низкий.

Результаты можно увидеть на рисунке 7.

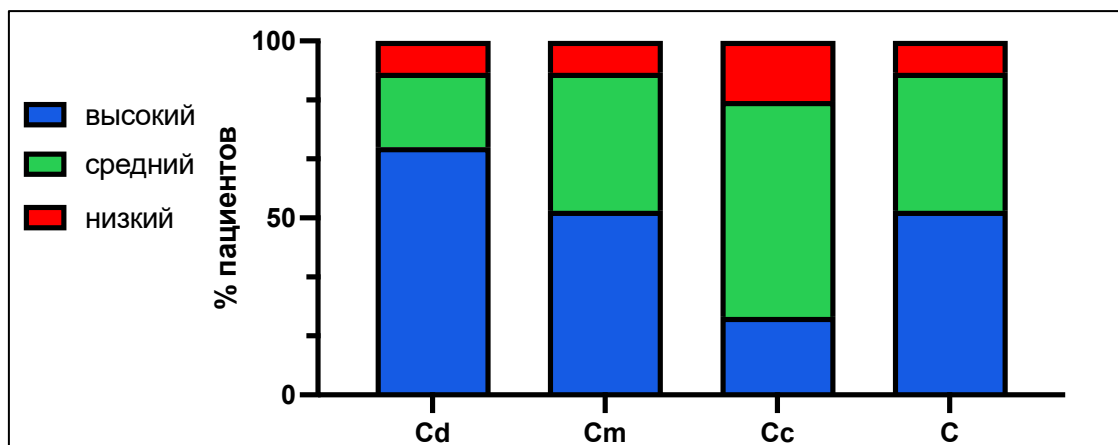


Рисунок 7 - Приверженность лечению у реципиентов алло-ГСК на +365 день (n = 23)

С – интегральная приверженность, Cd – приверженность лекарственной терапии, Cc – приверженность модификации образа жизни, Cm – приверженность медицинскому сопровождению

3.2.1 Динамика полученных результатов при оценке по КОП25

Следующим этапом выполнена оценка временной динамики приверженности лечению по всем показателям.

В результате отмечена значимая динамика только по показателю - приверженность лекарственной терапии (Cd) ($p = 0,02$). Явное снижение

приверженности можно увидеть через один месяц после алло-ТГСК ($p = 0,04$).
Результаты показаны на рисунке 8.

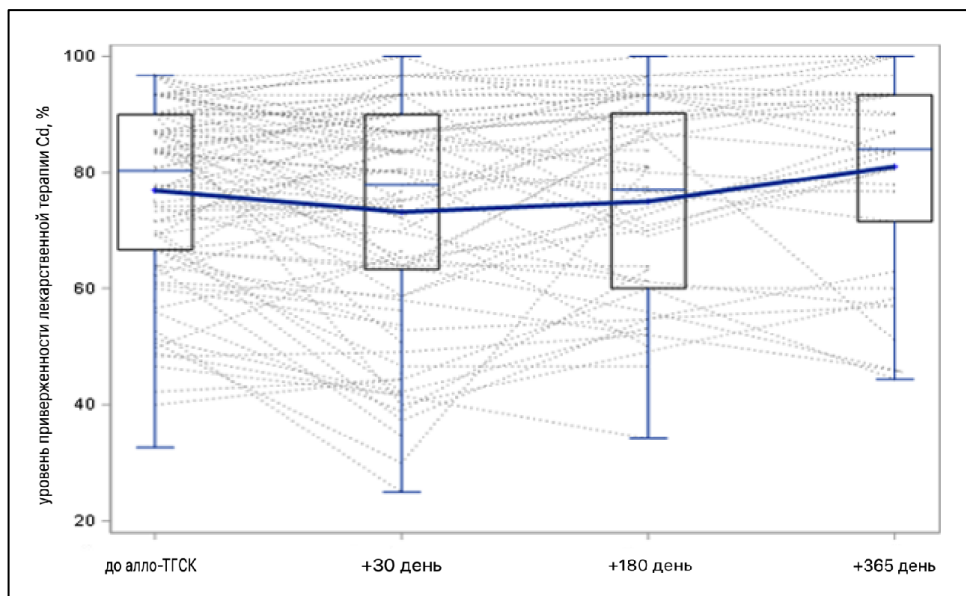


Рисунок 8 - Динамика приверженности лекарственной терапии (Cd)

3.2.2 Ассоциация актуальной приверженности с полом

В результате оценки пациентов относительно пола на +30 день алло-ТГСК интегральный показатель высокого уровня был отмечен у 53% мужчин и у 47% женщин ($p = 0,21$). Приверженность лекарственной терапии вновь у женщин была недостаточной, только 46% пациенток обладали высоким уровнем. В то же время больше половины мужчин были приверженными – 66% ($p = 0,1$). Половина респондентов в обеих группах показали высокую приверженность медицинскому сопровождению ($p = 0,19$).

При оценке приверженности модификации образа жизни на +30 день алло-ТГСК были отмечены значимые различия. Среди женщин у 65% был диагностирован средний уровень приверженности модификации образа жизни, у 20% - низкий и у 15% - высокий. Среди мужчин в этот же период у 38% был выявлен средний уровень приверженности модификации образа жизни, у 24% - низкий и у 38% - высокий ($p = 0,042$). Результаты показаны на рисунке 9.

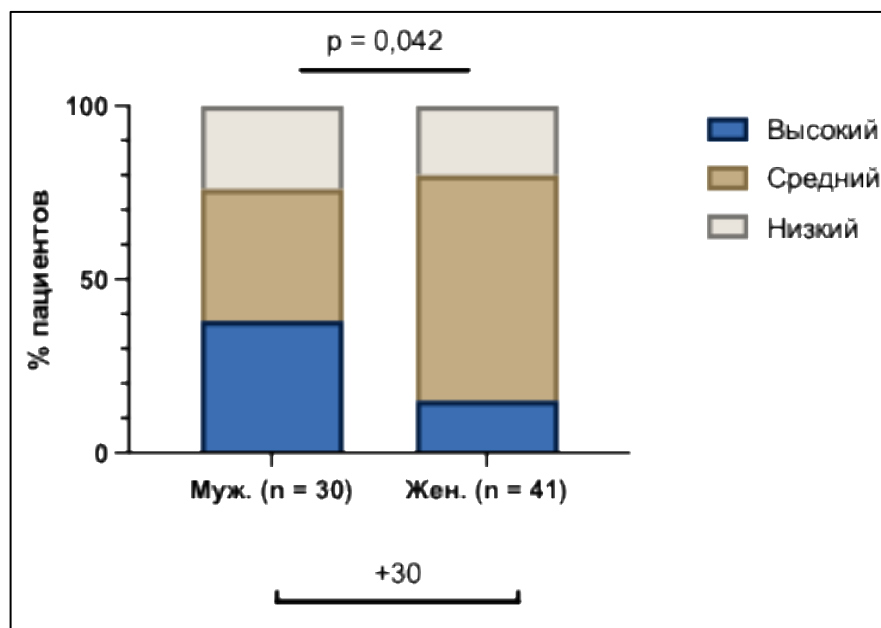


Рисунок 9 - Ассоциация пола с приверженностью (модификации образа жизни (Сс)) пациентов на +30 день алло-ТГСК

Далее оценка выполнена на +180 день алло-ТГСК. Интегральный показатель и у женщин, и у мужчин на высоком уровне был отмечен меньше, чем у половины пациентов – 43% и 44% соответственно ($p= 0,94$). Приемлемый уровень приверженности лекарственной терапии - у 62% женщин, у 56% мужчин ($p= 0,74$). Медицинское сопровождение было достаточным в 72% случаев среди женщин и в 56% среди мужчин ($p= 0,34$). При оценке модификации образа жизни вновь были обнаружены низкие результаты: только 10% женщин и 33% мужчин обладали высокой приверженностью ($p= 0,34$).

Таким образом, при сравнении групп пациентов через полгода после трансплантации значимых различий не было отмечено.

Через год после алло-ТГСК у 21% пациенток был отмечен средний уровень приверженности медицинскому сопровождению, у 7% - низкий и у 72% - высокий. У мужчин в этот период были противоположные результаты, у 67% - средний уровень приверженности медицинскому сопровождению, у 11% - низкий и у 22% - высокий ($p= 0,047$) (рисунок 10).

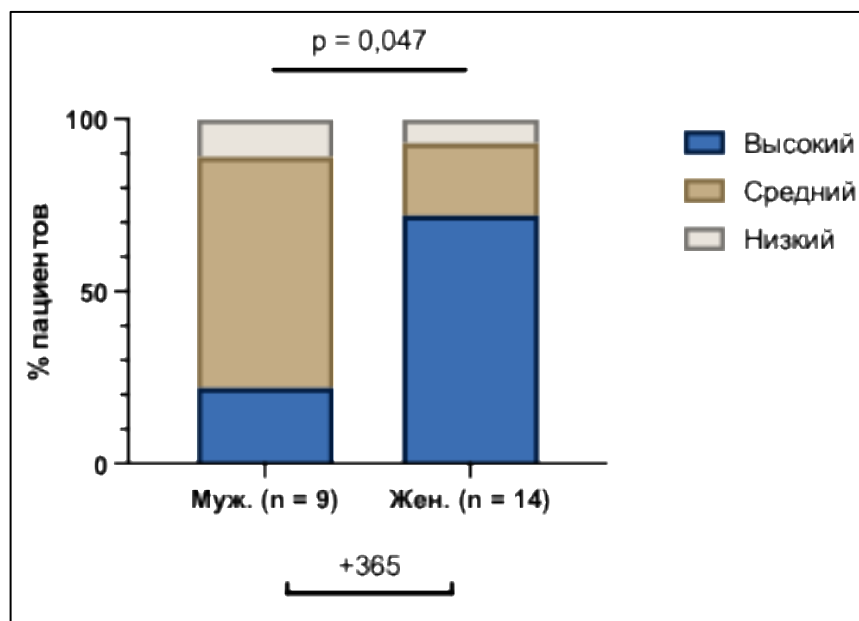


Рисунок 10 - Ассоциация пола с приверженностью (медицинскому сопровождению (См)) пациентов на +365 день алло-ТГСК

Оценивая остальные показатели приверженности, значимых различий в группах не было отмечено. Высокий уровень приверженности лекарственной терапии был получен у 64% женщин и у 78% мужчин ($p=0,8$). Приверженность модификации образа жизни только у 21% женщин и у 22-х% мужчин была достаточной ($p=0,99$). В свою очередь интегральную приверженность высокого уровня отмечали у половины пациентов в обеих группах ($p=0,99$).

3.2.3 Ассоциация актуальной приверженности с семейным статусом

На +30 день алло-ТГСК значимых различий между состоявшими в браке и холостыми не было отмечено. Половина пациентов в браке и чуть больше половины (68%) холостых пациентов обладали высокой приверженностью лекарственной терапии ($p=0,22$). Приверженность медицинскому сопровождению была достаточной в группе замужних – у 57% пациентов и недостаточной в группе холостых – только у 40% респондентов был отмечен высокий уровень ($p=0,42$). Приверженность модификации образа жизни на должном уровне была отмечена у 30% пациентов в браке и у 11% одиноких пациентов ($p=0,11$). В итоге

интегральная приверженность в обеих группах была недостаточной, только 48% замужних респондентов и 37% холостых показали высокий уровень ($p=0,27$).

На +180 день алло-ТГСК ситуация не изменилась, приверженность на этом сроке также не была ассоциирована с семейным статусом. У 62% пациентов в браке и у 56% пациентов не в браке был отмечен высокий уровень приверженности лекарственной терапии ($p=0,99$). Приверженность медицинскому сопровождению у больше половины опрошенных была достаточной в обеих группах – 67% ($p=0,99$). В исследовании не было ни одного пациента с высоким уровнем приверженности модификации образа жизни среди холостых пациентов, и только четверть пациентов, показывающих высокий уровень, отмечали среди замужних ($p=0,093$). Последний показатель – интегральная приверженность была также недостаточной, как и на предыдущей контрольной точке. Меньше половины пациентов среди пациентов в браке и холостых обладали высоким уровнем – 48% и 33% соответственно ($p=0,69$).

Через год после алло-ТГСК также статистически значимых различий не получено. Приверженность лекарственной терапии высокого уровня была отмечена у 74% пациентов в браке и у 50% пациентов холостых ($p=0,48$). Приверженность медицинскому сопровождению выше среднего отмечена у 75% холостых пациентов, тогда как у пациентов в браке только у 47% был отмечен высокий уровень ($p=0,73$). Как и на сроке +180 день алло-ТГСК, не было ни одного пациента с высокой приверженностью модификации образа жизни среди холостых, в то же время 26% респондентов среди замужних показали высокий уровень ($p=0,42$). Интегральная приверженность была достаточной у пациентов в браке – у 58% пациентов, и недостаточной среди холостых – только у 25% был отмечен высокий уровень ($p=0,37$).

3.2.4 Ассоциация актуальной приверженности с уровнем образования

Далее выполнена оценка связи актуальной приверженности с уровнем образования пациентов.

На +30 день алло-ТГСК приверженность лекарственной терапии в обеих группах была на одном уровне – 56% пациентов с высшим образованием и 54% пациента со средним имели высокую приверженность ($p= 0,09$). Приверженность медицинскому сопровождению также не отличалась – 54% пациента с высшим образованием и 50% пациентов со средним имели высокую приверженность ($p= 0,19$). В очередной раз приверженность модификации образа жизни оказалась ниже должного уровня – только четверть пациентов в обеих группах обладали высоким уровнем приверженности ($p= 0,73$). Интегральный показатель был недостаточным также в обеих группах – 47% опрошенных с высшим образованием и 43% пациентов со средним показали высокую интегральную приверженность ($p= 0,13$).

На +180 день алло-ТГСК в обеих группах не было пациентов с низкой приверженностью лекарственной терапии, должным уровнем обладали 56% пациентов с высшим образованием и 64% пациентов со средним ($p= 0,65$). Противоположные результаты были отмечены при оценке приверженности медицинскому сопровождению – 62% респондентов с высшим образованием и 71% со средним показали высокий уровень приверженности ($p= 0,99$). Очень низкие результаты увидены при оценке модификации образа жизни – только 12% респондентов с высшим образованием и 21% пациентов со средним обладали должным уровнем ($p= 0,62$). В результате интегральный показатель был высокого уровня среди пациентов без высшего образования – не отмечено пациентов с низким уровнем приверженности, больше половины обладали высоким уровнем (57%) ($p= 0,15$). Среди пациентов с высшим образованием также не было респондентов с низким уровнем, однако процент приверженных пациентов был ниже среднего – 31% ($p= 0,15$).

На последней контрольной точке приверженность лекарственной терапии была достаточной в обеих группах – 77% пациентов с высшим образованием и 60% со средним показали высокий уровень приверженности ($p= 0,8$). В этот период была отмечена недостаточная приверженность медицинскому

сопровождению у пациентов с высшим образованием, только 46% пациентов обладали высоким уровнем приверженности ($p=0,83$). В то же время пациенты со средним образованием в 60% случаев - высоким уровнем ($p=0,83$). Всего 23% опрошенных с высшим образованием и 20% со средним набрали более 75% в результате анкетирования при оценке модификации образа жизни. Интегральная приверженность была недостаточной у получивших высшее образование и приемлемой у пациентов, не оканчивающих ВУЗ. Должный уровень у пациентов с высшим образованием был отмечен в 46% случаев, у пациентов со средним – в 60% ($p=0,83$).

Статистически значимых различий между группами пациентов с высшим образованием и со средним при оценке актуальной приверженности лечению по всем показателям на всех контрольных точках не было отмечено.

3.2.5 Ассоциация актуальной приверженности с регионом проживания

На +30 день алло-ТГСК приверженность лекарственной терапии в группе пациентов из регионов РФ была приемлемой в 58% случаев, у пациентов из Москвы и ее области – в 52% случаев ($p=0,66$). Приверженность медицинскому сопровождению была отмечена как достаточная у 55% пациентов из регионов РФ и у 49% респондентов-москвичей и жителей МО ($p=0,79$). Модификация образа жизни только у четверти пациентов в обеих группах была высокого уровня ($p=0,57$). Пятьдесят процентов пациентов из регионов РФ и только 39% пациентов из Москвы и МО обладали приемлемым уровнем интегральной приверженности ($p=0,61$).

На +180 день алло-ТГСК приверженность лекарственной терапии и медицинскому сопровождению в обеих группах у более 60% пациентов была отмечена как достаточная ($p=0,99$ и $p=0,99$ соответственно). В свою очередь приверженность модификации образа жизни высокого уровня была получена только у 13% респондентов из регионов РФ и у 20% москвичей и жителей МО ($p=$

0,39). Последний показатель – интегральная приверженность была приемлемой у 40% пациентов из регионов РФ и у 47% москвичей и жителей МО ($p= 0,71$).

На последней контрольной точке приверженность лекарственной терапии высокого уровня была получена у больше половины пациентов – у 67% пациентов из регионов РФ и у 71% москвичей и жителей МО ($p= 0,42$). Медицинское сопровождение также было достаточным – у 56% респондентов жителей регионов РФ и у 50% жителей Москвы и МО ($p= 0,68$). Модификацию образа жизни высокого уровня увидели у 22% пациентов из регионов РФ и у 21% пациентов из второй группы ($p= 0,34$). В результате интегральная приверженность была достаточной у 57% москвичей и жителей МО и у 44% жителей регионов РФ ($p= 0,39$).

Актуальная приверженность, также как и потенциальная, не была ассоциирована с местом жительства пациентов.

3.3 Оценка тревоги

В первые дни госпитализации перед алло-ТГСК в результате анкетирования у 33% пациентов показатель тревоги составлял 16 и более баллов по шкале тревоги Бека, у 67% пациентов - до 15 баллов включительно.

По результатам анкетирования на +30 день алло-ТГСК тревога 16 и более баллов по ШТБ была отмечена у 36% пациентов, тревога менее 16 баллов – у 64%.

На третьей контрольной точке (+180 день) уровень тревоги 16 и более баллов по ШТБ был отмечен у 37% пациентов, а менее 16 баллов – у 63% опрошенных.

На последней контрольной точке (+365 день алло-ТГСК) тревога 16 баллов и более по ШТБ была у 43% пациентов, уровень тревоги менее 16 баллов – у 57%.

3.3.1 Динамика полученных результатов при оценке по ШТБ

При оценке временной динамики не было обнаружено существенного изменения выраженности симптомов тревоги, что свидетельствует о сильной вариабельности показателя ($p > 0,05$). Результаты изображены на рисунке 11.

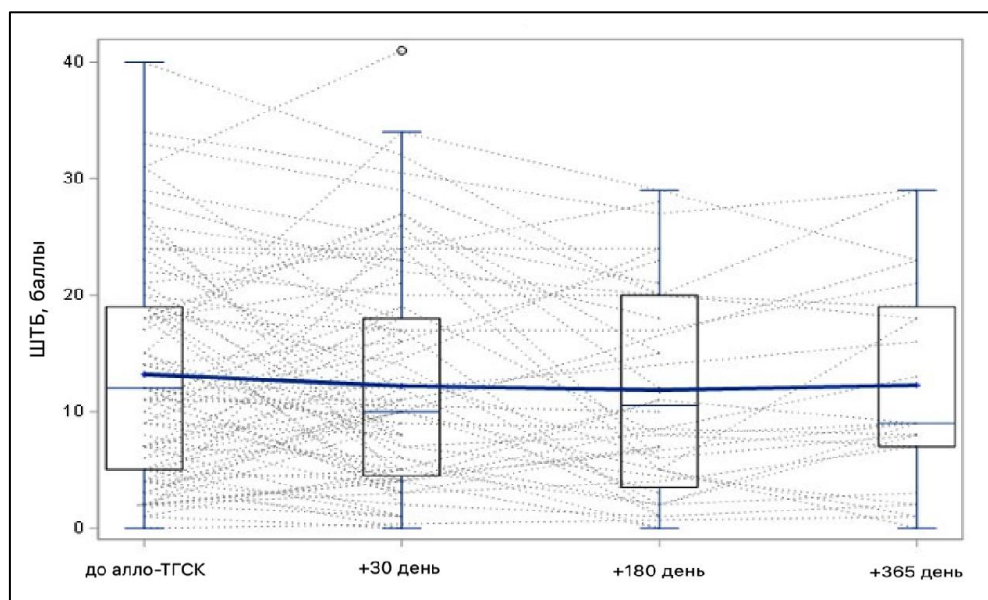


Рисунок 11 - Динамика симптомов тревоги
ШТБ – Шкала тревоги Бека

3.3.2 Ассоциация тревоги с возрастом

Далее рассмотрена связь тревоги с демографическими факторами.

При анализе перед трансплантацией в группе молодых пациентов у 32% опрошенных отмечена тревога 16 и более баллов по ШТБ. Среди пациентов старшего возраста - у 42% ($p = 0,39$).

На +30 день алло-ТГСК оценки находились на том же уровне. У молодых пациентов в 37% случаев отмечена тревога 16 и более баллов. Во второй группе пациентов в результате анкетирования 16 и более баллов набрали 33% опрошенных ($p = 0,8$).

Похожие результаты были через полгода после трансплантации. Среди молодых тревога 16 и более баллов была отмечена у 38%, во второй группе - у 33% ($p=0,99$).

На последней контрольной точке среди молодых с одинаковой частотой встречались пациенты с тревогой 16 и более баллов и пациенты с тревогой менее 16 баллов. Тогда как среди старших пациентов большинство были с тревогой менее 16 баллов – 80%, и у 20% отмечена тревога 16 баллов и больше ($p=0,34$).

На всех контрольных точках исследования не было отмечено значимых различий в группах. Таким образом, возраст пациентов не был ассоциирован с тревогой.

3.3.3 Ассоциация тревоги с полом

На первой контрольной точке по результатам анкетирования среди женщин с одинаковой частотой встречались пациентки с тревогой до 16 баллов и пациентки с тревогой 16 и более баллов – 50 и 50% соответственно ($p=0,001$). Среди мужчин в этот период большая часть респондентов были менее тревожные (менее 16 баллов) – 84% ($p=0,001$).

Также как и перед алло-ТГСК тревога 16 и более баллов на +30 день была ассоциирована с женским полом. У 49% пациенток была диагностирована тревога менее 16 баллов и у 51% - 16 и более баллов ($p=0,008$). Мужчины в этот период вновь были более спокойны, у 81% респондентов мужчин отмечена тревога менее 16 баллов и у 19% более 16 баллов ($p=0,008$).

Через полгода после трансплантации тревога у пациентов была связана с женским полом – у 52% респондентов ($p=0,006$). У всех опрошенных мужчин выявлялась тревога до 16 баллов – 100% ($p=0,006$).

Как и на предыдущих контрольных точках тревога более 16 баллов на +365 день алло-ТГСК была достоверно связана с женским полом – 64% ($p=0,029$),

большая часть мужчин по-прежнему были с тревогой менее 16 баллов – 89% (p=0,029).

Результаты показаны на рисунке 12.

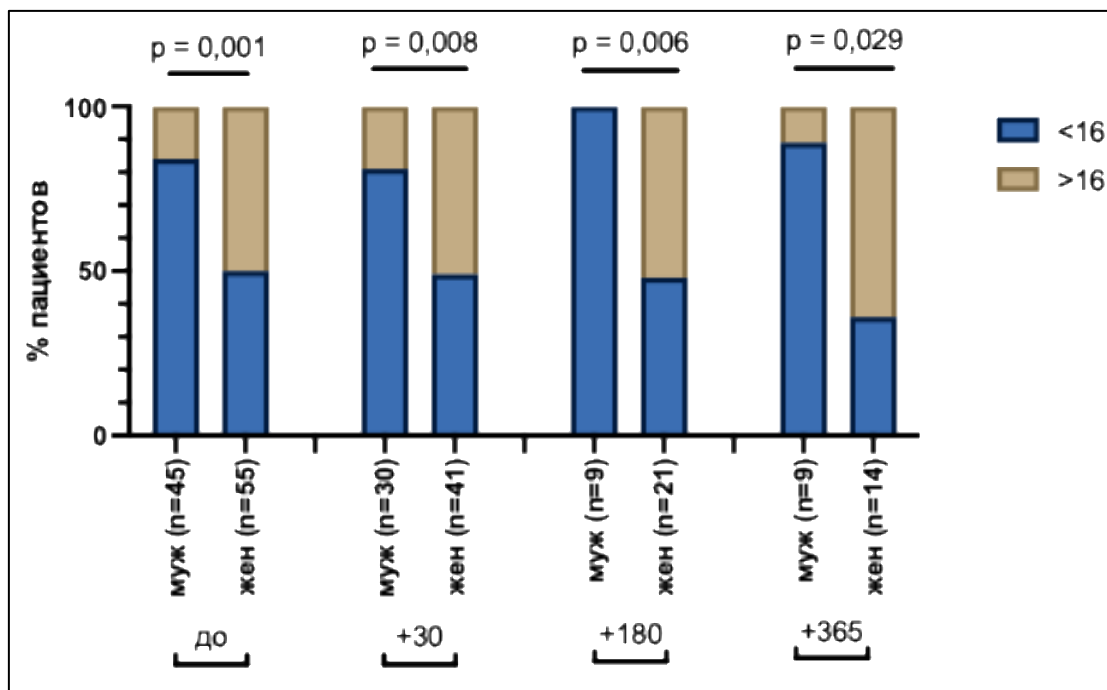


Рисунок 12 - Ассоциация тревоги с полом

Для достоверности полученных результатов также выполнена оценка симптомов тревоги в зависимости от базовых клинико-демографических параметров в динамике, было отмечено, что выраженность симптомов тревоги у женщин значимо выше, чем у мужчин (p = 0,0001). Показано на рисунке 13.

Таким образом, тревога статистически значимо связана с женским полом.

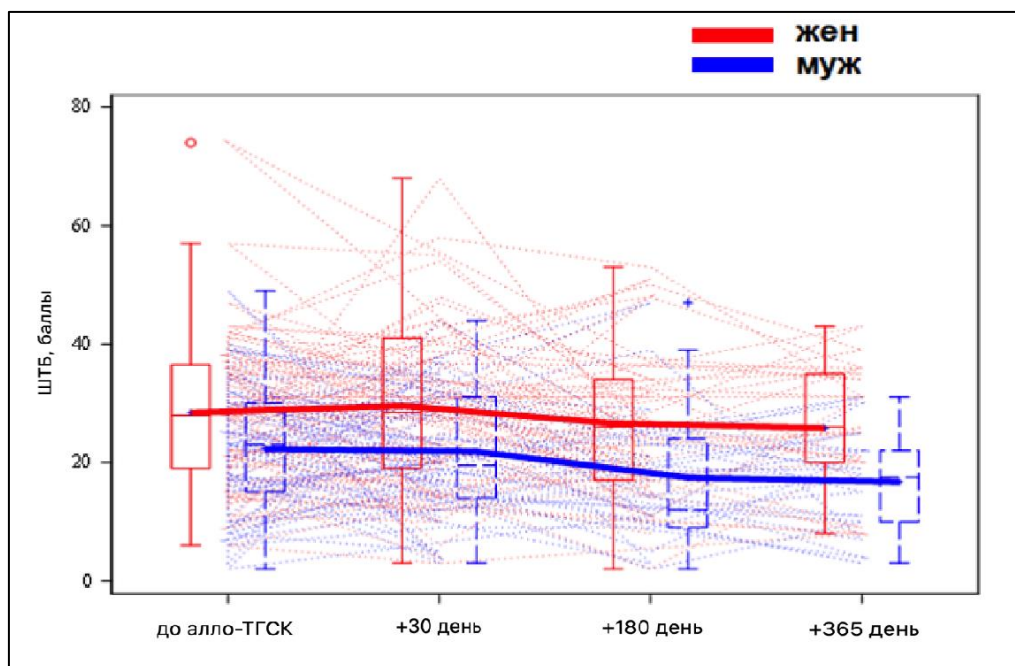


Рисунок 13 - Динамика выраженности симптомов тревоги в зависимости от пола
ШТБ – Шкала тревоги Бека

3.3.4 Ассоциация тревоги с семейным статусом

Перед алло-ТГСК у холостых пациентов в 35% случаев отмечена тревога 16 и более баллов и в 65% - менее 16 баллов. Аналогичные результаты были получены во второй группе – 35% и 65% соответственно ($p=0,99$).

На +30 день алло-ТГСК 38% холостых пациентов набрали по результатам анкетирования 16 и более баллов и 62% - меньше 16 баллов. Во второй группе распределение было следующее – 30% набрали 16 и более баллов и 70% - меньше 16 баллов ($p=0,54$).

На следующей контрольной точке, в первой группе пациентов 16 и более баллов набрали 29% опрошенных, меньше 16 баллов – 71%. Во второй группе 16 и более баллов набрали 56% пациентов и меньше 16 баллов – 44% ($p=0,23$).

Через год после трансплантации среди незамужних пациентов 42% опрошенных набрали более 16 баллов и 58% были менее тревожные. Замужние

пациенты в одинаковом проценте случаев были с тревогой более 16 баллов и менее 16 баллов по результатам анкетирования ($p=0,99$).

Статистически значимой ассоциации семейного положения с тревогой пациентов не было отмечено.

3.3.5 Ассоциация тревоги с уровнем образования

Перед алло-ТГСК пациенты с высшим образованием были в 35% случаев с тревогой более 16 баллов по шкале тревоги и в 65% с тревогой менее 16 баллов. Аналогичные результаты были в группе у пациентов со средним образованием ($p=0,98$).

На +30 день алло-ТГСК вновь 35% пациентов с высшим образованием набрали 16 и более баллов и 65% - меньше 16 баллов. Во второй группе распределение было следующее – 34% пациентов с более чем 16 баллов в результате анкетирования и 66% набрали меньше 16 баллов ($p=0,93$).

На +180 день алло-ТГСК 25% респондентов с высшим образованием были с результатом 16 баллов и более и 75% - с результатом менее 16 баллов. У пациентов со средним уровнем образования распределение было 50% на 50% ($p=0,26$).

На последней контрольной точке среди пациентов с высшим уровнем образования 38% респондентов были с тревогой более 16 баллов, 62% - с тревогой менее 16 баллов. У пациентов со средним уровнем, как и на предыдущей контрольной точке, распределение было 50% на 50% ($p=0,69$).

На всех контрольных точках уровень образования не был связан с тревогой респондентов.

3.3.6 Ассоциация тревоги с регионом проживания

Перед алло-ТГСК больше половины пациентов из регионов РФ набрали по результатам анкетирования менее 16 баллов – 71%, тогда как среди москвичей и жителей МО больше половины были более тревожные - 59% ($p=0,24$).

Через месяц после трансплантации у более, чем половины пациентов в обеих группах была выявлена тревога менее 16 баллов – 66% из первой группы, 63% из второй ($p=0,82$).

На +180 день алло-ТГСК распределение было следующее: в группе пациентов из регионов РФ 53% респондентов выявлена тревога менее 16 баллов по Беку, 47% - 16 и более баллов ($p=0,45$). В группе пациентов из Москвы и ее области – 73% с тревогой менее 16 баллов и 27% с тревогой 16 и более баллов ($p=0,45$).

На последней контрольной точке также значимых различий не отмечено. В первой группе 64% пациентов были менее тревожные, тогда как среди жителей Москвы и ее области только 44% набрали менее 16 баллов ($p=0,42$).

В результате место жительства пациентов не было связано с их тревогой.

3.4 Оценка депрессии

Перед трансплантацией у 38% пациентов показатель депрессии составлял 10 и более баллов по ШДБ, а у 62% пациентов - до 9 баллов включительно.

По результатам анкетирования через месяц после трансплантации депрессия по ШДБ отмечена у 49% пациентов, депрессия отсутствовала у 51% пациентов.

Через полгода после трансплантации депрессия более 10 баллов была выявлена у 47% пациентов, депрессия до 9 баллов включительно – у 53% больных.

На последней контрольной точке депрессия более 10 баллов по шкале Бека диагностирована у 43% пациентов, депрессия до 9 баллов включительно – у 57% больных.

3.4.1 Динамика полученных результатов при оценке по ШДБ

В ходе анализа были обнаружены значимые особенности временной динамики симптомов депрессии ($p = 0,0001$): наибольшее значение показателя отмечено через месяц после алло-ТГСК ($p = 0,0003$). Результаты показаны на рисунке 14.

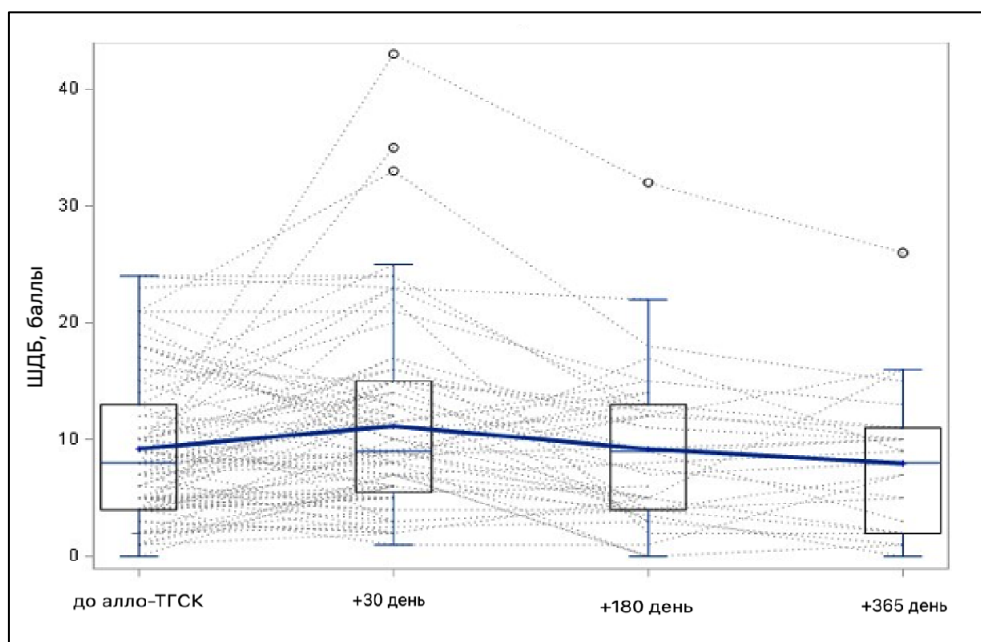


Рисунок 14 - Динамика симптомов депрессии ШДБ – Шкала депрессии Бека

3.4.2 Ассоциация депрессии с возрастом

Перед трансплантацией у 36% молодых респондентов была зарегистрирована депрессия более 10 баллов по ШДБ, у 64% признаков депрессии по результатам анкетирования не отмечено. В группе старших пациентов у 42% опрошенных уровень депрессии был 10 и более баллов, у 58% - депрессия отсутствовала ($p= 0,63$).

На +30 день алло-ТГСК пациенты вновь получили анкеты. У 46% пациентов моложе 45 лет уровень депрессии составил более 10 баллов по ШДБ. У пациентов старшего возраста процент был выше среднего – 57% ($p=0,4$).

На +180 день алло-ТГСК в обеих группах почти в одинаковом проценте случаев отмечали депрессию 10 и более баллов – 46% у молодых и 50% у старшей возрастной группы ($p=0,99$).

Через 12 месяцев после трансплантации у молодых пациентов уровень депрессии 10 и более баллов отмечен у 44%, у респондентов старшего – 40% ($p=0,99$).

В результате анализа возраст не был ассоциирован с депрессией респондентов.

3.4.3 Ассоциация депрессии с полом

Далее была оценена связь пола с депрессией. Перед трансплантацией, через месяц и год среди женщин преобладали пациентки с депрессией – 46% ($p=0,057$), 56% ($p=0,19$), 57% ($p=0,2$) соответственно. Среди мужчин наоборот преобладали набравшие менее 10 баллов по ШДБ – 73% ($p=0,057$), 59% ($p=0,19$), 78% ($p=0,2$) соответственно. Однако различия были не значимы.

Достоверное сочетание было отмечено через полгода после алло-ТГСК (рисунок 15). В этот период у большего процента женщин отмечена депрессия – 62% опрошенных. Тогда как среди мужчин депрессия диагностирована только у 11% пациентов ($p=0,011$).

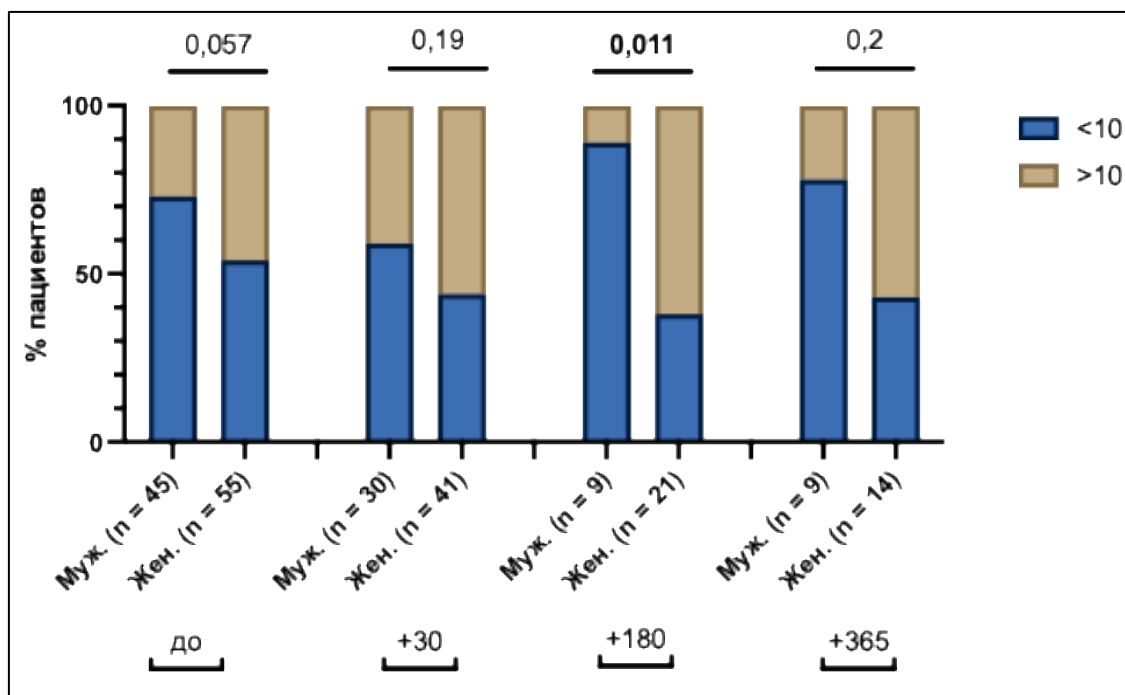


Рисунок 15 - Ассоциация депрессии с полом

Как и в случае с тревогой, при оценке в динамике выраженность симптомов депрессии у женщин значительно выше, чем у мужчин ($p = 0,0003$).

И у мужчин, и у женщин сохраняется видимое увеличение выраженности симптомов депрессии через месяц после трансплантации ($p = 0,004$). Рисунок 16.

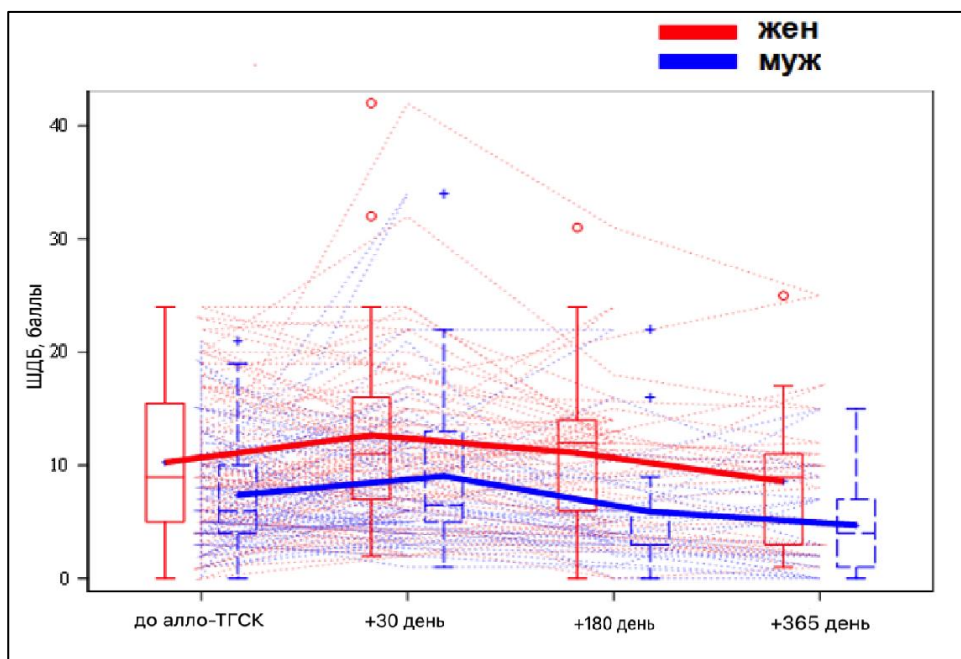


Рисунок 16 - Динамика выраженности симптомов депрессии в зависимости от пола
ШДБ – Шкала депрессии Бека

3.4.4 Ассоциация депрессии с семейным статусом

На первой контрольной точке депрессия 10 баллов и больше отмечена у 32% пациентов в браке, у холостых пациентов на этом этапе процент респондентов с депрессией был выше – 52% ($p=0,08$).

На +30 день алло-ТГСК вновь в группе незамужних процент опрошенных с депрессией был выше среднего – 65%, у пациентов, состоявших в браке, депрессия зафиксирована у 43% ($p=0,1$).

На +180 день алло-ТГСК у пациентов в браке депрессия более 10 баллов диагностирована в 33% случаев, у 67% депрессия отсутствовала. При этом у холостых чаще диагностировали депрессию более 10 баллов – 78% случаев ($p=0,046$). На третьей контрольной точке получены статистически значимые различия между группами (рисунок 17).

Через год депрессия 10 баллов и больше отмечена у 42% опрошенных в браке. В группе незамужних пациентов разделение было 50% на 50% (до 10 баллов, 10 и более баллов соответственно) ($p = 0,99$). Различия были не значимы.

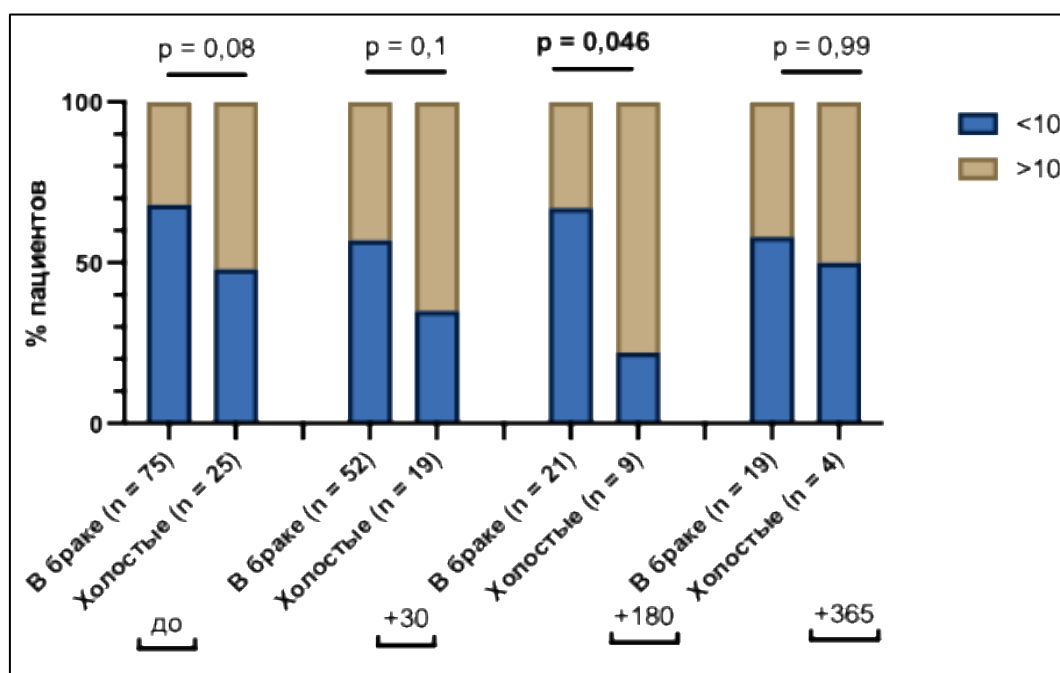


Рисунок 17 - Ассоциация депрессии с семейным положением

3.4.5 Ассоциация депрессии с уровнем образования

У пациентов как с высшим уровнем образования, так и со средним - процент пациентов с депрессией был одинаковым – 37% ($p = 0,95$). Различия в группах статистически не значимы.

На +30 день различия в группах также были не значимы. У пациентов с высшим образованием депрессия отмечена в 51% случаев, у пациентов со средним уровнем – в 47% ($p = 0,72$).

Через полгода и год после трансплантации получены похожие результаты. У респондентов с высшим образованием уровень депрессии 10 и более баллов отмечен в 38% случаев на обеих контрольных точках ($p = 0,28$, $p = 0,69$ соответственно). У пациентов со средним уровнем образования депрессия была в пределах средних значений – 57% через полгода после алло-ТГСК и 50% через

год ($p= 0,28$, $p= 0,69$ соответственно). На последних контрольных точках исследования уровень образования также не был связан с депрессией.

3.4.6 Ассоциация депрессии с регионом проживания

На первой контрольной точке распределение было почти одинаковым в обеих группах. Шестьдесят один процент пациентов из регионов РФ и 66% пациентов из Москвы и Московской области в результате анкетирования набрали менее 10 баллов ($p= 0,61$).

Через месяц после трансплантации половина пациентов в обеих группах показали депрессию менее 10 баллов ($p= 0,73$).

Через полгода после трансплантации результаты вновь были одинаковыми, 53% пациентов в обеих группах были без депрессии ($p= 0,99$).

На последней контрольной точке в группе пациентов жителей регионов РФ– 56% набрали менее 10 баллов, 44% - 10 и более ($p= 0,99$). В группе пациентов-москвичей и жителей МО 57% набрали менее 10 баллов и 43% - 10 и более ($p= 0,9$).

Статистически значимых различий в группах не отмечено.

3.5 Взаимные корреляции и синхронность изменения основных психометрических параметров на всех точках исследования

Для поиска ассоциаций между приверженностью лечению, тревогой и депрессией выполнен корреляционный анализ.

В результате анализа с учётом повторных измерений была обнаружена значимая ассоциация между тревогой и депрессией ($p < 0,0001$, $r=0,7$). То есть чем более выражены симптомы депрессии, тем более выражены симптомов тревоги (рисунок 18).

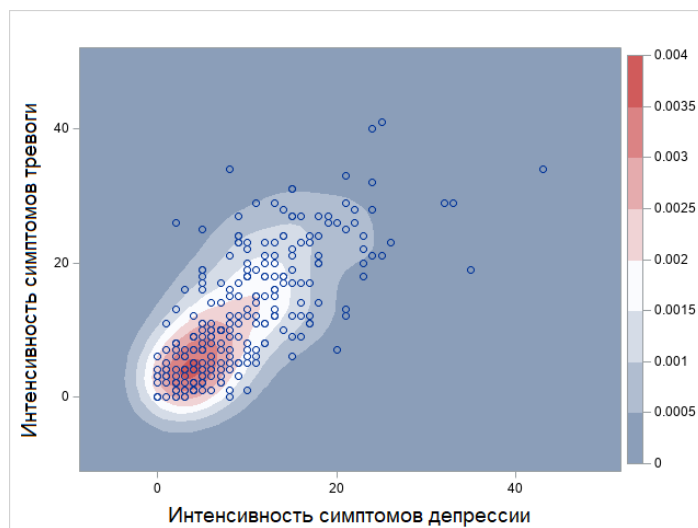


Рисунок 18 - Взаимные корреляции между выраженностью симптомов тревоги и выраженностью симптомов депрессии

Также была обнаружена связь между интегральной приверженностью лечению и депрессией ($p = 0,0006$, $r = -0,3$). Чем более выражены симптомы депрессии, тем ниже приверженность. Результаты показаны на рисунке 19.

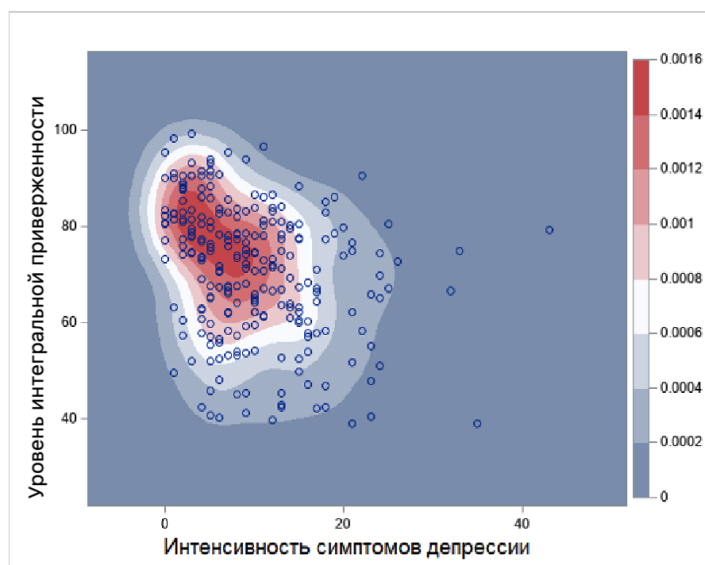


Рисунок 19 - Взаимные корреляции между интегральной приверженностью и выраженностью симптомов депрессии

В свою очередь значимой корреляции между выраженностью симптомов тревоги и приверженностью не обнаружено ($p = 0,11$, $r = -0,19$) (рисунок 20).

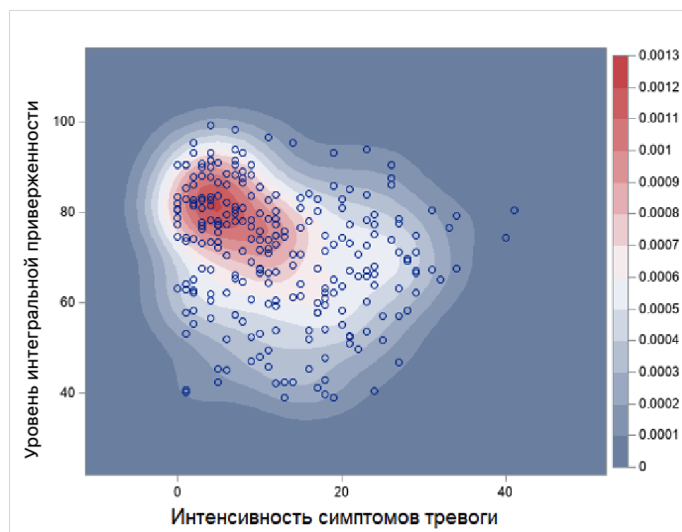


Рисунок 20 - Взаимные корреляции между интегральной приверженностью и выраженностью симптомов тревоги

3.6 Ассоциация приверженности лечению, тревоги и депрессии с посттрансплантационными осложнениями

Корреляционный анализ был также применен для оценки связи приверженности лечению и психометрических параметров с тяжестью состояния пациентов. Учитывались повторные измерения.

В таблице 10 приведены сводные данные по тяжести состояния исследуемых пациентов на каждой контрольной точке, полученные из медицинской документации.

Таблица 10 - Тяжесть состояния исследуемых пациентов на каждой контрольной точке

Точки исследования	Число пациентов с удовлетворительным состоянием	Число пациентов с состоянием средней тяжести	Число пациентов с тяжелым состоянием
Перед алло-ТГС (n = 100)	39	61	-
+30 день (n = 71)	38	21	12
+180 день (n = 30)	23	3	4
+365 день (n = 23)	20	3	-

В результате анализа была обнаружена значимая ассоциация между выраженностью симптомов депрессии и тяжестью состояния пациентов ($p = 0,035$, $r = 0,16$). То есть при ухудшении состояния пациентов в связи с посттрансплантационными осложнениями становятся более выражены симптомы депрессии (рисунок 21).

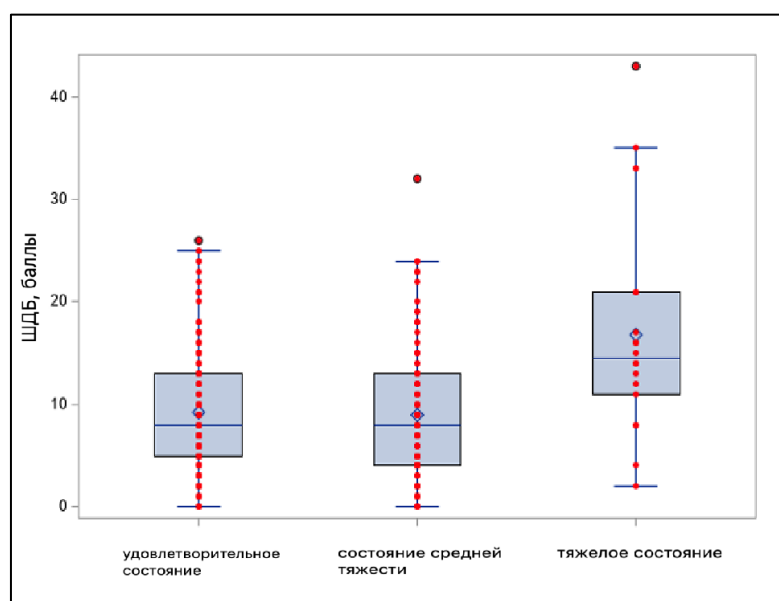


Рисунок 21 - Взаимные корреляции между симптомами депрессии и тяжестью состояния реципиентов
ШДБ – Шкала депрессии Бека

В свою очередь значимой корреляции между состоянием пациентов и приверженностью лечению (интегральный показатель (C)) не обнаружено ($p = 0,25$, $r = 0,05$), показано на рисунке 22.

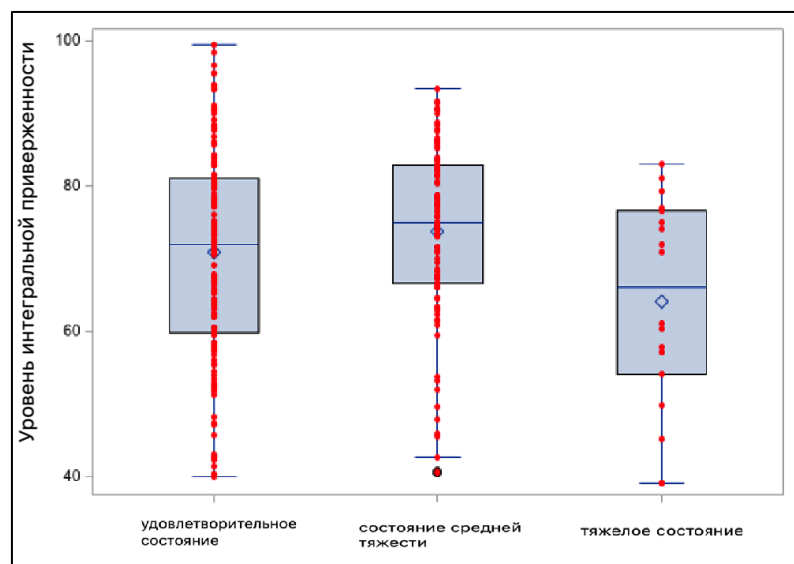


Рисунок 22 - Взаимные корреляции между приверженностью лечению (С) и тяжестью состояния реципиентов

Тревога реципиентов также никак не связана с их тяжестью состояния ($p = 0,45$, $r = 0,08$) (рисунок 23).

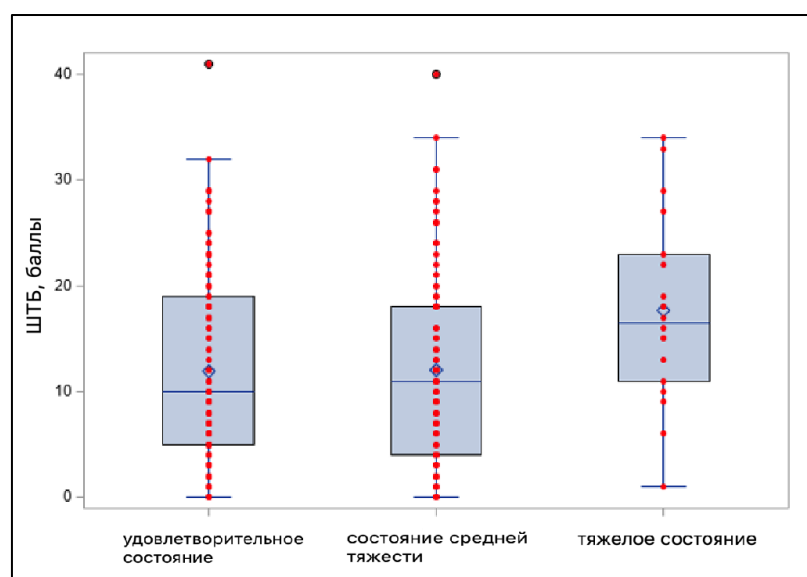


Рисунок 23 - Взаимные корреляции между симптомами тревоги и тяжестью состояния реципиентов
ШТБ – Шкала тревоги Бека

При оценке ассоциации аллоиммунных осложнений (острая и хроническая РТПХ) с приверженностью лечению и психометрическими параметрами было обнаружено, что пациенты с диагностированной оРТПХ ($n = 22$, Глава 2

Материалы и методы, таблица 5) имеют повышенный уровень тревоги в отличии от пациентов без оРТПХ ($p = 0,095$) (рисунок 26), вероятно поэтому они также более привержены терапии ($p = 0,03$) (рисунок 24).

В свою очередь пациенты с хрРТПХ ($n = 21$ Глава 2 Материалы и методы, таблица 5) оказались недостаточно приверженными в отличии от пациентов без хрРТПХ ($p = 0,06$), что могло повлиять на манифестацию симптомов. Показано на рисунке 25.

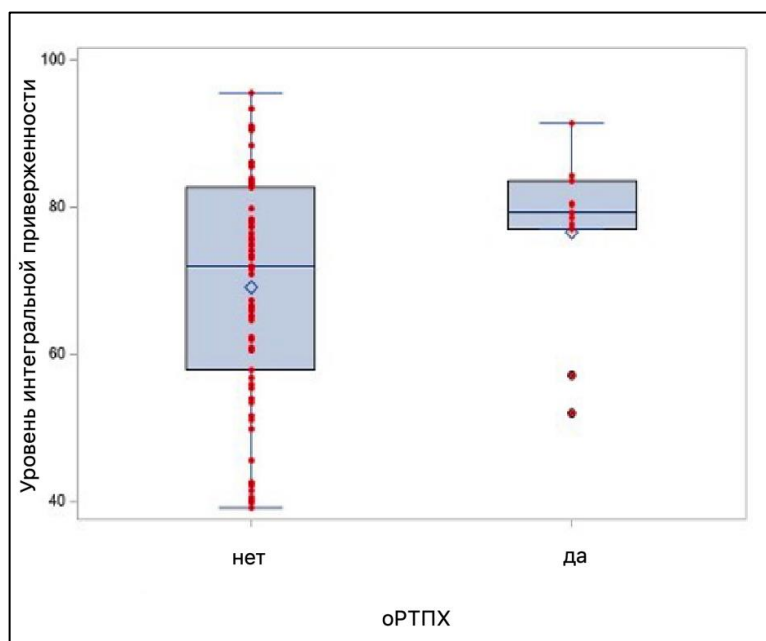


Рисунок 24 - Ассоциация оРТПХ ($n = 22$) с приверженность лечению оРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина

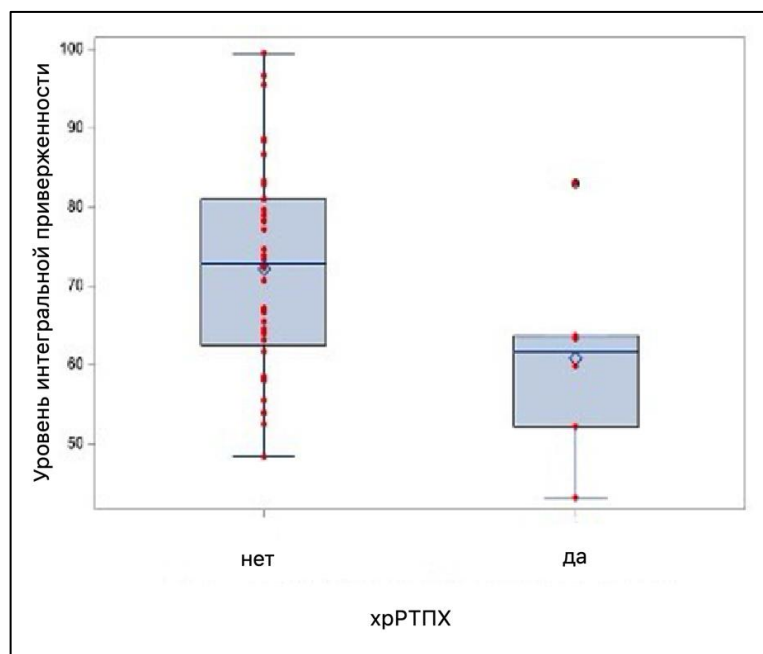


Рисунок 25 - Ассоциация хрРТПХ (n = 21) с приверженность лечению хрРТПХ – хроническая реакция трансплантат против хозяина

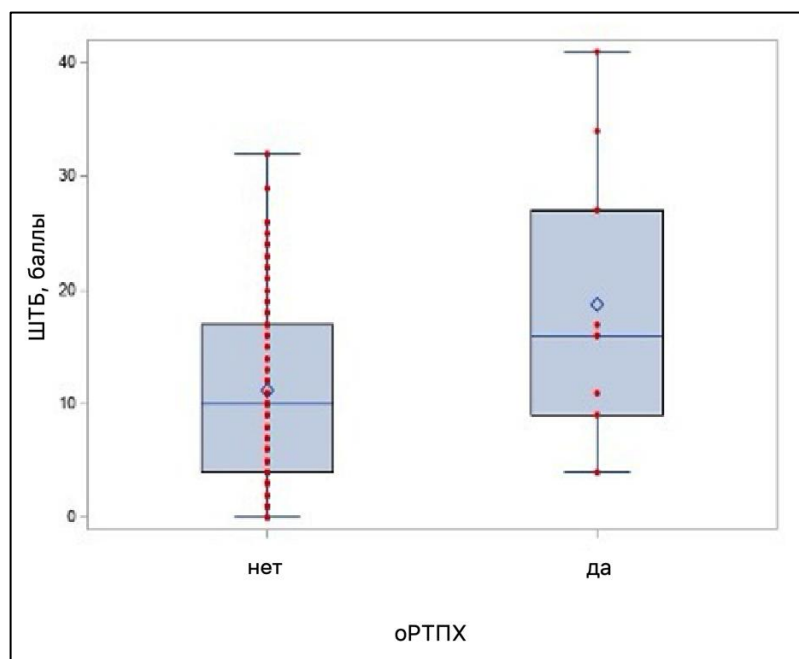


Рисунок 26 - Ассоциация оРТПХ (n = 22) с симптомами тревоги оРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина, ШТБ – Шкала тревоги Бека

3.7 Психиатрическая помощь изученным пациентам

В ходе исследования 34 пациента были консультированы (по назначению лечащего врача-гематолога) врачом-психиатром с терапевтической (при возникновении психопатологических расстройств) либо экспертной (при наличии информации о наблюдении у психиатра в анамнезе) целями. Необходимо отметить, что из 34 пациентов, которым потребовалась консультация врача-психиатра, только у 18 (52,9%) результаты по шкалам ШДБ и ШТБ достигали диагностических значений.

У врача-психиатра пациенты наблюдались с диагнозами: расстройство депрессивного спектра - 15 пациентов, с атипичным аутизмом – 1 пациент, с психотическими расстройствами – 5 пациентов, с соматизированным расстройством - 4 пациента, нарушениями сна – 8 пациентов, с расстройствами тревожного спектра – 9 пациентов. Необходимо отметить, что один пациент мог наблюдаться с несколькими психиатрическими диагнозами на разных точках исследования.

В таблице 11 указаны диагнозы пациентов, вошедших в исследование, и количество консультаций по каждому диагнозу на различных его этапах.

Таблица 11 - Диагнозы пациентов, вошедших в исследование, и количество консультаций по каждому диагнозу на различных его этапах

Этап исследования	Психиатрический диагноз (МКБ-10)	Количество консультаций
1 (до алло-ТГСК)	F84.1 Атипичный аутизм	1
	F31.8 Биполярное расстройство II типа	1
	F51.0 Бессонница неорганической этиологии	3
	F41.8 Другие уточненные тревожные расстройства	2
	F29.0 Неорганический психоз неуточненный	1
	F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	3
2 (через 1 месяц после алло-ТГСК)	F51.0 Бессонница неорганической этиологии	4
	F05.1 Делирий не на фоне деменции, так описанный	1
	F32.1 Депрессивный эпизод средней степени	1
	F41.3 Другие смешанные тревожные расстройства	1
	F41.8 Другие уточненные тревожные расстройства	2
	F06.0 Органический галлюциноз	1
	F07.9 Органическое расстройство личности и поведения, обусловленное болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга, неуточненное	1
	F43.0 Острая реакция на стресс	1
	F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	3
	F45.0 Соматизированное расстройство	1
	F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	1

Продолжение таблицы 11

Этап исследования	Психиатрический диагноз (МКБ-10)	Количество консультаций
3 (через 6 месяцев после алло-ТГСК)	F51.0 Бессонница неорганической этиологии	1
	F32.1 Депрессивный эпизод средней степени	1
	F45.2 Ипохондрическое расстройство	1
	F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	1
	F30.0 Гипомания	1
	F45.0 Соматоформное расстройство	1
4 (через 12 месяцев после алло-ТГСК)	F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	1
5 (после завершения исследования)	F51.0 Бессонница неорганической этиологии	3
	F05.1 Делирий не на фоне деменции, так описанный	1
	F32.0 Депрессивный эпизод легкой степени	1
	F32.1 Депрессивный эпизод средней степени	1
	F38.8 Другие уточненные расстройства настроения [аффективные]	1
	F41.8 Другие уточненные тревожные расстройства	2
	F06.0 Органический галлюциноз	1
	F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	4

Всего было выполнено 49 консультаций психиатра у изученных пациентов: 11 – на первом этапе, 17 – на втором, 6 – на третьем, 1 – на четвертом и уже после завершения исследования - 14 консультаций.

Большинство пациентов (25) были проконсультированы врачом-психиатром один раз, 3 пациента проконсультированы два раза и 6 пациентов – три раза.

На второй контрольной точке исследования (+30 день алло-ТГСК) пациенты оказались наиболее уязвимы для формирования психопатологических расстройств, что, видимо, в немалой степени обусловлено их тяжелым состоянием в раннем посттрансплантационном периоде.

Отмечено, что с течением времени после трансплантации повышается вероятность назначения консультации врача-психиатра. Через 12 месяцев после

алло-ТГСК вероятность консультации составила 30%. К 3-м годам – 50 % (рисунок 27).

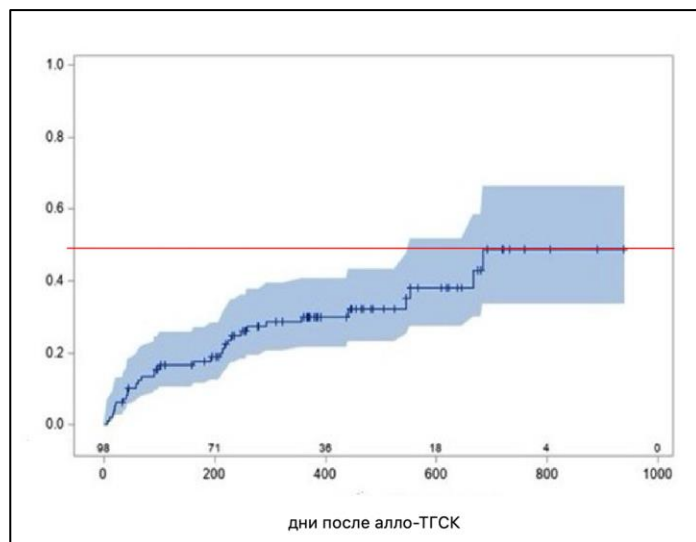


Рисунок 27 - Вероятность консультации психиатра с течением времени от момента трансплантации (точка 0)

Наличие консультации до алло-ТГСК значительно повышает вероятность повторной консультации ($p < 0,0001$) (рисунок 28).

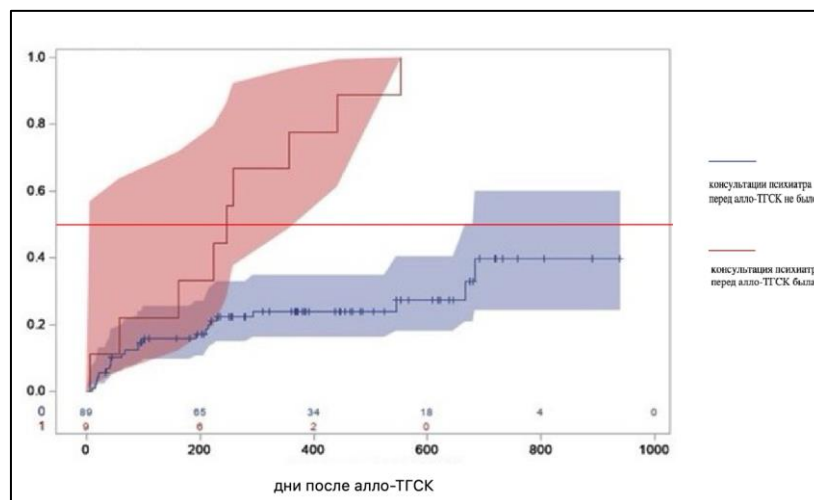


Рисунок 28 - Вероятность повторной психиатрической консультации в период проведения исследования в зависимости от ее наличия до трансплантации (красная линия)

Отдельно рассмотрена вероятность назначения консультации врача-психиатра в зависимости от уровня тревоги и депрессии перед алло-ТГСК по данным опросников. В 63% случаев была назначена консультация врача-психиатра, если перед алло-ТГСК в результате анкетирования по ШДБ набрано 10 и более баллов и в 37% случаев, если менее 10 баллов ($p = 0,02$, $HR=2,13$) (рисунок 29).

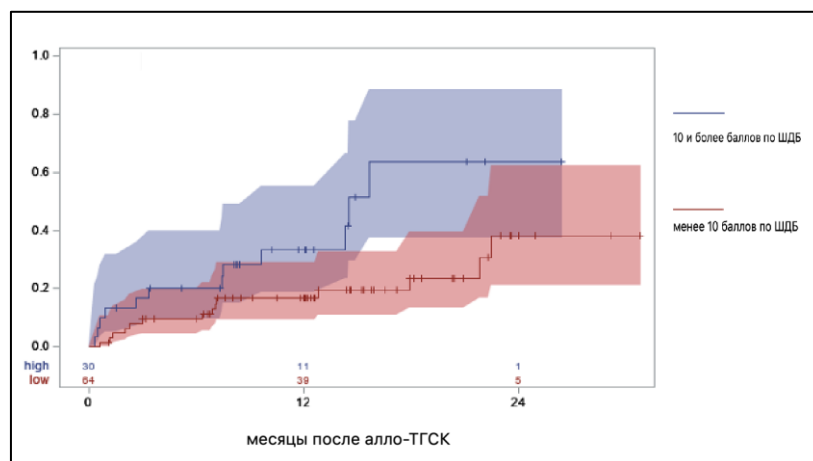


Рисунок 29 - Вероятность консультации психиатра с течением времени в зависимости от интенсивности симптомов депрессии перед алло-ТГСК

Для тревоги такой ассоциации обнаружено не было (48% - повышенный, 45% - низкий) (рисунок 30).

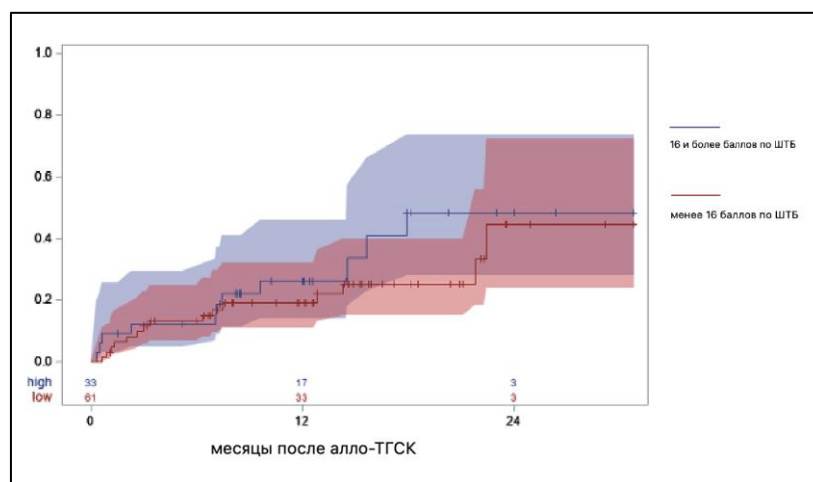


Рисунок 30 - Вероятность консультации психиатра с течением времени в зависимости от интенсивности симптомов тревоги перед алло-ТГСК

Наиболее частыми поводами для обращения к врачу-психиатру в течение всего периода наблюдения оказались смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2) (12 наблюдений (24,5%)) и бессонница неорганической этиологии (F51.0) (11 наблюдений (22,5%)) (таблица 11).

В таблице 12 приводятся дозы психотропных препаратов, использованных в настоящем исследовании.

Таблица 12 - Дозы психотропных препаратов, использованные в исследовании

Препарат	Доза (мг/сут)		
	минимальная	средняя терапевтическая	максимальная
Антипсихотики			
Алимемазин	2,5	–	5
Кветиапин	12,5	–	25
Галоперидол	0,3	–	5
Сульпирид	50	–	100
Хлорпротиксен	7,5	–	15
Этаперазин	–	–	2
Антидепрессанты			
Циталопрам	10	–	20
Эсциталопрам	–	–	10
Флуоксетин	–	–	20
Дулоксетин	–	–	30
Амитриптилин*	6,25	–	12,5
Адеметионин	400	–	800
Вортиоксетин	–	–	10
Анксиолитики			
Бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин	0,5	–	1
Гидроксизин	12,5	25	50
Клоназепам	0,5	–	1
Тетраметилтетраазабициклооктандион	500	–	1000
Диазепам	–	–	10
Алпразолам	–	–	1
Нормотимики			
Ламотриджин	25	–	50
Снотворные			
Зопиклон	–	–	7,5
*Амитриптилин применялся не столько с антидепрессивной целью, сколько с адьювантной снотворной целью, либо в составе комплексной противоболевой терапии.			
<i>Примечание.</i> Прочерк (–) означает, что данный препарат в данной терапевтической дозе не использовался.			

При назначении препаратов учитывались как нозологическая принадлежность психопатологического расстройства, степень выраженности последнего, так и тяжесть соматического состояния пациента. Предпочтение отдавалось минимальным эффективным дозам препаратов (у 86% пациентов) - самому низкому уровню дозы фармацевтического препарата, которая обеспечивает клинически значимый ответ при средней эффективности, статистически значимо превосходящей ответ на плацебо [47]. Психотропные препараты в такой дозе, с одной стороны, обладают достаточным эффектом для купирования психопатологического расстройства, а с другой - вероятность развития их побочных эффектов сводится к минимуму [74].

Эффективность проводимой психофармакотерапии оценивал врач-психиатр по шкале общего клинического впечатления (CGI), включающей шкалу тяжести состояния пациента (CGI-S) и шкалу улучшения состояния пациента в результате лечения (CGI-I) [77]. Оценка тяжести состояния пациента (по шкале CGI-S) проводилась при первичном осмотре пациента врачом-психиатром, который (опираясь на свой клинический опыт) осуществлял выбор одного из следующих вариантов психического статуса пациента: не болен совсем (1), пограничное психическое расстройство (2), легкое расстройство (3), умеренно выраженное расстройство (4), выраженное расстройство (5), тяжелое расстройство (6) и очень тяжелое расстройство (7); здесь в скобках указаны соответствующие баллы.

После окончания курса психофармакотерапии проводилась оценка (по шкале CGI-I) степени улучшения (по сравнению с исходным) состояния пациента, при которой врач-психиатр выбирал один из следующих вариантов ответа: очень сильное улучшение (1), сильное улучшение (2), минимальное улучшение (3), без изменений (4), минимальное ухудшение (5), сильное ухудшение (6) и очень сильное ухудшение (7).

Перед началом терапии у 4 пациентов (11,8%) оценка по шкале CGI-S составила 5 баллов (отмечалась при психотических расстройствах), у 23

пациентов (67,6%) - 4 балла (аффективные расстройства, тревожные расстройства, атипичный аутизм, соматизированные расстройства, острая реакция на стресс, бессонница неорганической этиологии) и у 7 пациентов (20,6%) - 3 балла (бессонница неорганической этиологии).

В результате терапии, которая могла продолжаться и после завершения исследования по тем или иным причинам, в большинстве случаев констатировано сильное улучшение психического состояния (2 балла) – у 23 пациентов (74,2%). Очень сильное улучшение (1 балл) отмечено у 4 пациентов (12,9%), минимальное улучшение (3 балла) – также у 4 пациентов (12,9%). Три пациента не завершили курс терапии в связи со смертью от соматических причин.

Эффективность психофармакотерапии показана на диаграмме Sankey (рисунок 31).

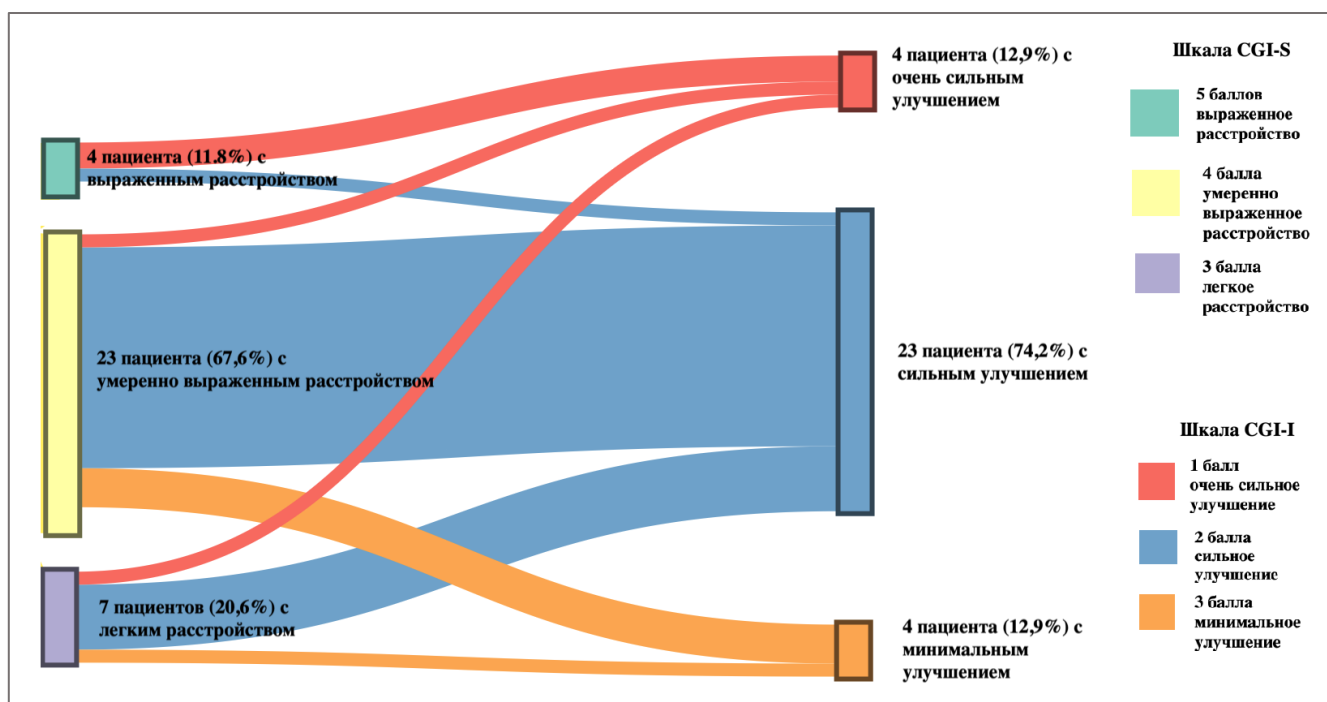


Рисунок 31 - Эффективность психофармакотерапии у пациентов, консультируемых врачом-психиатром. Диаграмма Sankey

Глава 4 Обсуждение

В рамках данного диссертационного исследования впервые в России выполнена оценка приверженности лечению, тревоги и депрессии у взрослых реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Полученные результаты свидетельствуют о сложной и многофакторной природе взаимосвязей и требуют детального анализа каждого аспекта.

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе данные о приверженности лечению гематологических пациентов скудны, что создает необходимость изучения особенностей приверженности лечению у гематологических пациентов [11].

В данном исследовании выполнена количественная оценка приверженности лечению у реципиентов алло-ГСК, а также оценены факторы неприверженности пациентов, перенесших трансплантацию.

Большинство опубликованных исследований у пациентов после трансплантации оценивают приверженность лишь однократно [50]. В текущей работе проведено длительное наблюдение и выполнена оценка на разных сроках после алло-ТГСК.

В результате больше 50% реципиентов перед алло-ГСК обладали высоким уровнем приверженности лекарственной терапии (Cd) и медицинского сопровождения (Cm). Отечественных исследований по изучению приверженности у реципиентов алло-ГСК не описано. Однако есть работы с количественной оценкой приверженности у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Для сравнения высокий уровень приверженности лечению лекарственной терапии, а также медицинскому сопровождению отмечен только у 10% пациентов с желудочно-кишечными синдромами [59] и у 20% пациентов с ревматоидным артритом [63].

В свою очередь, приверженность модификации образа жизни (Сс) у реципиентов алло-ГСК не достигала должных значений. Только четверть пациентов перед трансплантацией показали высокий уровень приверженности, что привело к недостаточному уровню интегральной приверженности. В то же время респонденты с ревматоидным артритом только в 2% случаев обладали должным уровнем приверженности модификации образа жизни [63].

Приверженность лекарственной терапии у реципиентов алло-ГСК по данным зарубежных авторов варьирует от 33% до 95% [17, 50]. В недавнем исследовании Derakhshan A. и соавт. [20] авторы изучали приверженность к циклоспоринолу А и преднизолону, процент приверженных пациентов составил 72,2% и 77,3% соответственно.

Сравнивая результаты текущего исследования с зарубежными работами, возникают трудности, поскольку доступны единичные исследования приверженности лечению у реципиентов алло-ГСК, в которых авторы демонстрируют качественную оценку. Также ни в одном исследовании не проводят оценку приверженности модификации образа жизни, медицинскому сопровождению. Не встречаются работы по оценке потенциальной приверженности.

Одной из особенностей данного исследования является динамичное наблюдение за реципиентами. По данным Национального руководства по приверженности лечению, в качестве минимально приемлемого следует использовать значение показателя приверженности, превышающее 75% (соответствует высокому уровню приверженности) [11]. Однако, авторы руководства утверждают, что снижение или повышение числового значения в процессе лечения, без изменения уровня приверженности, также является значимым. Поэтому приверженность необходимо оценивать в динамике.

В результате отмечена значимая временная динамика приверженности лечению (интегральный показатель) и ее снижение через 1 месяц после алло-

ТГСК. Что может быть связано с трансплантационными осложнениями и тяжелым соматическим состоянием, продолжающим пребыванием в стационаре и постоянным врачебным контролем.

В докладе ВОЗ [79] описывают 5 аспектов, которые ассоциированы с приверженностью лечению хронических неинфекционных заболеваний. В данной работе рассмотрены ассоциации с возрастом, полом, семейным статусом, уровнем образования, местом жительства.

Говоря о возрасте, было отмечено, что пациенты моложе 45 лет более привержены лечению. Анализируя связь пола с приверженностью, можно сказать, что на ранних сроках после трансплантации мужчины более привержены лечению (медицинское сопровождение), тогда как к году после трансплантации более приверженными становятся женщины (модификация образа жизни). Также связь обнаружена с семейным положением пациентов. Среди холостых не было пациентов с оптимальным уровнем приверженности модификации образа жизни.

Полученные результаты находят подтверждение и в других исследованиях. В работе Derakhshan A. и соавт. [20] сообщают о незамужних неприверженных пациентах, а вот пол пациентов и уровень образования не относятся к связанным с приверженностью лечению факторам.

В то же время есть и противоречивые результаты. Ise L.L. и соавт. [17] указали молодой возраст, как предиктор неприверженности лечению, тогда как в текущей работе неприверженными оказались пациенты более старшего возраста.

Необходимо также остановиться на посттрансплантационных осложнениях. В связи с обязательностью иммуносупрессивной терапии для реципиентов алло-ГСК, в зарубежной литературе описаны исследования в основном по изучению связи приверженности лечению с РТПХ. В отечественной литературе таких исследований нет.

В 2018 году Lehrer J. и соавт.[5] отметили, что среди 33 пациентов, вошедших в исследование, 54,6% пациентов были недостаточно приверженными. В последующем у неприверженных пациентов в 38,9% случаев развилась оРТПХ. Тогда как среди приверженных только в 26,7% случаев ($p = 0,71$).

В 2020 г. коллеги из Испании отметили, что оРТПХ развивается в 55,6% случаев у неприверженных пациентов и в 45,9% у приверженных лечению (OR 0,68; 95% ДИ 0,157-2,943; $p = 0,718$) [2].

В литературе описаны исследования и по хрРТПХ. Ise L.L. и соавт. отметили, что пациенты с хрРТПХ менее привержены лечению в отличие от пациентов без нее (OR 2,63; 95% ДИ 1,04–6,66; $p = 0,042$) [17].

А в проспективном исследовании Gresch B и соавт. [52] показали, что среди пациентов с легким течением РТПХ 48,1% были непривержены иммуносупрессивной терапии. В группе пациентов со средним течением доля неприверженных составила 37%, среди пациентов с тяжелым течением - 14,8%. В результате статистического анализа была обнаружена связь между неприверженностью и более тяжелыми степенями хрРТПХ ($p=0,012$).

При оценке ассоциации аллоиммунных осложнений с приверженностью лечению в текущем исследовании, было обнаружено, что пациенты с диагностированной оРТПХ имеют повышенный уровень тревоги ($p = 0,095$), что могло повлиять на их достаточную приверженность лечению ($p = 0,03$). В свою очередь пациенты с хрРТПХ оказались недостаточно приверженными ($p = 0,06$), что сопоставимо с литературными данными.

Таким образом, подобные исследования – перспективное научное направление, так как многое освещено недостаточно.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток нередко является «терапией спасения», при этом остается одним из наиболее инвазивных

и тяжелых методов лечения не только в медицинском плане, но и в психологическом, и в психиатрическом.

Процесс приживления после предтрансплантационного кондиционирования и трансфузии алло-ГСК занимает три-четыре недели, а для полного восстановления кроветворения, включая реконституцию иммунной системы, могут потребоваться годы. Лечение и восстановление пациентов предполагает большое количество ограничений, которые создают чувство уязвимости и беспомощности. У реципиентов сокращается либо полностью утрачивается возможность удовлетворять основные психофизиологические, либо социальные потребности.

Инфекционные и иммунные осложнения, побочные эффекты проводимой терапии сопровождаются неприятными ощущениями, часто болевым синдромом. Также реципиенты алло-ГСК сталкиваются с длительными, порой необратимыми изменениями внешнего вида – облысение, пигментация, шрамы, выраженная потеря или прибавка веса и т. д. Предпосылкой к развитию психологических и психиатрических проблем также может быть утрата репродуктивной функции.

Исследования показали, что более 20% реципиентов алло-ГСК испытывают клинически значимую депрессию перед трансплантацией и около 30% пациентов испытывают тревогу [1, 66]. Нами отмечено 38% респондентов с признаками депрессии и 33% - с тревогой перед алло-ТГСК по данным проведенного анкетирования. Что сопоставимо с литературными данными.

Немецкие ученые К. Kuba и соавт. [1] в своем пятилетнем исследовании проводили оценку тревоги и депрессии у реципиентов алло-ГСК в динамике. Для оценки авторы использовали шкалу HADS (Hospital anxiety and depression scale—German version) [7]. Пациенты были опрошены перед алло-ТГСК (n=239), через 3 месяца (n=150), 12 месяцев (n=102) и 5 лет (n=45) после трансплантации. Показатели сравнивались с контрольной группой, соответствующей возрасту и полу, взятой из большой репрезентативной выборки (n=4110). В результате

признаки депрессии у респондентов прогрессивно увеличивались с течением времени. Перед трансплантацией симптомы депрессии были отмечены у 12% опрошенных (HR, 0,56; 95% ДИ, 0,39/0,81), а к пятилетнему сроку до 30% реципиентов были с депрессией (HR 1,34; 95% ДИ, 0,7/2,4). Обратные данные были получены при оценке тревоги. Около 30% респондентов проявляли признаки тревоги перед трансплантацией (HR, 1,31; 95% ДИ, 1,02/1,68), а через месяц после алло-ТГСК тревожными были только 20% пациентов, и такие результаты относительно тревоги сохранялись до пяти лет после трансплантации (HR 0,83, 95% ДИ, 0,56/1,22). Это, пожалуй, единственное исследование как в отечественной, так и в зарубежной литературе, в котором оцениваются признаки тревоги и депрессии в динамике.

В текущей работе также выполнена динамическая оценка признаков тревоги и депрессии. В результате отмечено, что процент пациентов, испытывающих симптомы депрессии, увеличивается к месяцу после трансплантации ($p = 0.0003$), затем интенсивность симптомов вновь уменьшается.

Возвращаясь к результатам данного исследования по оценке приверженности, можно отметить, что через месяц после алло-ТГСК уровень приверженности лечению реципиентов был недостаточный. Зарубежные авторы сообщают, что тревога и депрессия снижают комплаенс пациентов [17, 35, 44, 60]. Особенно необходимо обращать внимание на эти категории пациентов. В результате корреляционного анализа с учётом повторных измерений была обнаружена значимая ассоциация между интенсивностью симптомов депрессии и приверженностью лечению ($p = 0.0006$, $r = -0.3$). Данный анализ подтверждает полученные результаты: чем выше интенсивность симптомов депрессии, тем ниже приверженность.

Что касается тревоги, нами не было получено значимых результатов, показатель тревоги оставался стабильным в течение всего периода наблюдения.

Значимой корреляции между интенсивностью симптомов тревоги и приверженностью лечению также не было обнаружено ($p = 0.11$, $r = -0.19$).

И тревога, и депрессия в текущем исследовании были связаны с женским полом. И у мужчин, и у женщин отмечено видимое увеличение среднего уровня интенсивности симптомов депрессии через месяц после трансплантации ($p = 0.004$). Также признаки депрессии чаще были выявлены у холостых пациентов. Полученные результаты нашли подтверждение в предыдущих исследованиях, авторы также утверждали об ассоциации женского пола с расстройствами тревожно-депрессивного спектра [45, 60].

В недавнем корейском исследовании Jeon M.J. и соавт. [4] показали, что депрессия является самым распространенным психическим расстройством после алло-ТГСК. В результате анализа депрессивное расстройство было диагностировано у 13,9% реципиентов, тревожное расстройство - у 12,8%, расстройство приспособительных реакций - у 2,2% и соматоформные расстройства – у 2,1% пациентов.

В ходе данного исследования помимо анкетирования некоторые пациенты были консультированы врачом-психиатром. Консультация происходила по назначению лечащего врача-гематолога. Как правило, консультация была запрошена при возникновении психопатологических расстройств у реципиентов в период наблюдения, а также при наличии информации о наблюдении у психиатра в анамнезе. Наиболее частыми поводами для обращения к врачу-психиатру оказались смешанное тревожное и депрессивное расстройство – у 24,5% и бессонница неорганической этиологии – у 22,5%.

Необходимо отметить, что у более 50% проконсультированных пациентов результаты по шкалам ШДБ и ШТБ достигали диагностических значений. Из этого можно сделать вывод, что, с одной стороны, результаты психометрических методик не всегда являются клинически значимыми, а с другой – существенное повышение результатов по психодиагностическим шкалам всегда должно

сопровождаться консультацией психиатра, поскольку может указывать на возникновение (пусть даже на субклиническом уровне) психопатологических расстройств у пациентов, находящихся в условиях постоянного и повышенного стресса процедуры алло-ТГСК.

Заключение

Приверженность лечению представляет собой динамичный процесс, требующий постоянного контроля. Медицинские специалисты должны уметь оценивать уровень готовности пациента соблюдать назначенный режим, предоставлять рекомендации по его выполнению и отслеживать прогресс при каждом взаимодействии с пациентом.

Нами отмечено, что реципиенты алло-ГСК обладали достаточным уровнем приверженности лечению по показателям – приверженность лекарственной терапии (Cd) и приверженность медицинского сопровождения (Cm), тогда как приверженность модификации образа жизни (Cc) у реципиентов алло-ГСК не достигала должных значений (отмечен средний уровень).

Во время беседы с пациентом и его семьей до трансплантации, а также в посттрансплантационном периоде, важно подчеркнуть значимость изменения образа жизни, объясняя, что даже несоблюдение диеты может вызвать серьезные осложнения после трансплантации.

В нашем исследовании пациенты с хрРТПХ оказались недостаточно приверженными лечению (интегральная приверженность лечению (C)), чем пациенты без хрРТПХ ($p = 0,06$).

Приверженность лечению следует оценивать на протяжении времени, поскольку единичный пропуск препарата не означает, что пациент полностью не соблюдает назначенное лечение. При оценке динамики приверженности лечению по всем показателям, отмечено, что на +30 день алло-ТГСК возможно снижение приверженности лекарственной терапии (Cd) ($p = 0,04$). Интересный феномен, который может быть связан с психологическим истощением пациентов в период госпитализации.

Тревога и депрессия требуют особого внимания у реципиентов алло-ГСК. Процесс лечения и восстановления включает множество ограничений и осложнений, которые могут способствовать развитию психологических и психиатрических расстройств. У реципиентов снижается или полностью исчезает возможность удовлетворять свои основные психофизиологические и социальные потребности.

Нами обнаружено, что ухудшение состояния пациентов ассоциировано с более выраженными симптомами депрессии ($p = 0,035$, $r = 0,16$). В свою очередь чем выше выраженность симптомов депрессии, тем ниже уровень приверженности лечению ($p = 0,0006$, $r = -0,3$). Не менее 50% от общего числа пациентов, перенесших алло-ТГСК, нуждаются в психиатрической поддержке в посттрансплантационном периоде.

Таким образом, после трансплантации алло-ГСК следует длительный восстановительный период, требующий строго соблюдения врачебных рекомендаций, от которых зависят результаты лечения. В данной области исследований по приверженности терапии немного. В будущем перспективно изучать не только уровень приверженности у реципиентов, но и факторы, влияющие на нее, вероятность возникновения осложнений и результаты трансплантации у неприверженных пациентов.

В настоящем исследовании для оценки уровня тревоги и депрессии использовались психометрические методики. Однако все большее внимание уделяется разработке междисциплинарных исследований с привлечением специалистов различных профилей.

Выводы

1. Обнаружены значимые изменения симптомов депрессии ($p = 0,0001$) и приверженности лечению ($p = 0,02$) у реципиентов алло-ТГСК. На +30 день алло-ТГСК наблюдается усиление выраженности симптомов депрессии ($p = 0,0003$) и снижение приверженности лечению ($p = 0,04$).

2. В течение трансплантационного периода у женщин наблюдается более высокая выраженность симптомов тревоги ($p = 0,0001$) и депрессии ($p = 0,0003$), чем у мужчин.

3. Обнаружена значимая корреляция между выраженностью симптомов тревоги и выраженностью симптомов депрессии ($p < 0,0001$, $r = 0,7$): чем выше выраженность симптомов депрессии, тем выше выраженность симптомов тревоги. Также обнаружена связь между приверженностью лечению и выраженностью симптомов депрессии ($p = 0,0006$, $r = -0,3$): чем выше выраженность симптомов депрессии, тем ниже приверженность.

4. Обнаружена значимая корреляция между выраженностью симптомов депрессии и тяжестью состояния пациентов ($p = 0,035$, $r = 0,16$). Ухудшение состояния пациентов ассоциировано с более выраженными симптомами депрессии. Пациенты с диагностированной оРТПХ имеют повышенный уровень тревоги ($p = 0,095$) и более привержены лечению, чем пациенты без оРТПХ ($p = 0,03$). В свою очередь пациенты с хрРТПХ оказались недостаточно приверженными лечению, чем пациенты без хрРТПХ ($p = 0,06$).

5. В течение первого года после алло-ТГСК 30% пациентов направляются на консультацию психиатра, а в течение трёх лет этот показатель достигает 50%. Обнаружено, что вероятность консультации пациента врачом-психиатром достигает 63%, если перед алло-ТГСК отмечены симптомы депрессии в результате анкетирования, и только 37%, если симптомы депрессии в этот период по данным анкетирования отсутствуют ($p = 0,02$, $HR = 2,13$).

6. Наиболее частыми поводами для обращения к врачу-психиатру у реципиентов алло-ТГСК оказались смешанное тревожное и депрессивное

расстройство – 24,5% случаев и бессонница неорганической этиологии – 22,5% случаев. В результате психофармакотерапии в 74,2% случаев отмечается значительное улучшение психического состояния реципиентов алло-ГСК.

Практические рекомендации

1. Необходимо проводить скрининговую оценку тревоги, депрессии, приверженности лечению в до и посттрансплантационном периоде.
2. Необходимо осуществлять динамическое наблюдение врачом-психиатром пациентов группы риска по результатам анкетирования.

Список сокращений и условных обозначений

Алло-ГСК - аллогенные гемопоэтические стволовые клетки

Алло-ТГСК - трансплантация аллогенных стволовых клеток

АГ – артериальная гипертензия

АТГ – антитимоцитарный глобулин

БМО – большой молекулярный ответ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

КОП25 – Количественный опросник приверженности

ММФ – микофенолата мофетил

МТХ - метотрексат

НОДФ – шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии

ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ПМО – полный молекулярный ответ

ПО – полный ответ

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

хрРТПХ – хроническая реакция трансплантат против хозяина

оРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ХНЗ – хронические неинфекционные заболевания

ЦСА - циклоспорин А

ЦФ – циклофосфамид

ЧО – частичный ответ

ШТБ – шкала тревоги Бека

ШДБ – шкала депрессии Бека

ATG - antithymocyte globulin – антитимоцитарный иммуноглобулин

BAASIS - The Basel Assessment of Adherence to immunosuppressive medications Scale - Базельская шкала приверженности иммуносупрессивной терапии

BAI - The Beck Anxiety Inventory – Шкала тревоги Бека

BDI - The Beck Depression Inventory – Шкала депрессии Бека

BMQ – The Brief Medication Questionnaire – Краткий лекарственный опросник

Bu- busulfan – бусульфан

C – интегральная приверженность

Cc – приверженность модификации образа жизни

Cd – приверженность лекарственной терапии

Cm – приверженность медицинскому сопровождению

CET – The Compliance Evaluation Test

CGI- The Clinical Global Impression Scale - Шкала общего клинического впечатления

CGI-S – The CGI-Severity - Шкала тяжести состояния пациента

CGI-I - The CGI-Improvement - Шкала улучшения состояния пациента в результате лечения

CIBMTR – The Center for International Blood and Marrow Transplant Research – Международный исследовательский центр по трансплантации костного мозга в США

CsA- cyclosporine A – циклоспорин А

Cy- cyclophosphamide - циклофосфамид

EORTC QLQ-C30 – шкала для оценки качества жизни

ESPACOMP – The European Society for Patient Adherence Compliance and Persistence - Европейское общество по изучению приверженности

Flu- Fludarabine - флударабин

GVHD

aGVHD- acute graft-versus-host disease – острая реакция трансплантат против хозяина

cGVHD- chronic graft-versus-host disease – хроническая реакция трансплантат против хозяина

HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала для оценки тревоги и депрессии

Hill-Bone – шкала для оценки приверженности пациентов с артериальной гипертензией

ICQ – The Interpersonal Competence Questionnaire

ITAS - Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument

MAC- myeloablative conditioning – миелоаблативный режим кондиционирования

MARS –Medication Adherence Report Scale

MEMS - Micro-electromechanical system - система мониторинга оставшихся единиц лекарственных средств

Mel- melphalan - мелфалан

MMAS-4 – The Morisky Medication Adherence Scale - 4-элементный опросник D. Morisky

MMAS-8 - 8-элементный опросник D. Morisky

MMF- mycophenolate mofetil – микофенолата мофетил

MMUD- mis-matched unrelated donor – частично совместимый неродственный донор

MRD- matched related donor – совместимый родственный донор

MTX - methotrexate - метотрексат

MUD- matched unrelated donor – совместимый неродственный донор

PHQ-9 – The Patient Health Questionnaire – опросник для самодиагностики депрессии

PTCy- posttransplant cyclophosphamide – посттрансплантационный циклофосфамид

RIC- reduced intensity conditioning – режим кондиционирования пониженной интенсивности

SEAMS - Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale – шкала «самоэффективности» в отношении применения лекарств

SF-36 – The short Form – 36 – опросник для определения качества жизни

Thio- thiotepa - тиотепа

Treo- treosulfan - треосульфан

Список литературы

1. Depression and anxiety following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective population-based study in Germany / K. Kuba, P. Esser, A. Mehnert [и др.]. – Текст : электронный // Bone marrow transplantation. – 2017. – Т. 52. – № 12. – С. 1651-1657. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892083/> (дата обращения: 13.04.2025).
2. Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation / L. García-Basas, M. Sánchez-Cuervo, E. G. De Salazar-López De Silanes [и др.]. – Текст : электронный // Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria. – 2020. – Т. 44. – № 3. – С. 87-91. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452305/> (дата обращения: 14.04.2025).
3. Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR Alpha/Beta and CD19 Depletion in Adult Patients with Hematological Malignancies / M. V. Dovydenko, E. N. Parovichnikova, L. A. Kuzmina [и др.] // Blood. – 2019. – Т. 134. – № Supplement_1. – С. 5648-5648.
4. Long-term Psychiatric and Endocrine Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hematologic Disease in Korea: A Nation-Wide Cohort Study / M. J. Jeon, E. Noh, S. J. Moon [и др.]. – Текст : электронный // Cancer research and treatment. – 2024. – Т. 56. – № 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38726507/> (дата обращения: 13.04.2025).
5. Medication adherence among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a pilot single-center study / J. Lehrer, E. Brissot, A. Ruggeri [и др.]. – Текст : электронный // Bone marrow transplantation. – 2018. – Т. 53. – № 2. – С. 231-233. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155420/> (дата обращения: 14.04.2025).
6. Pineiro F, Gil V, Donis M, et al. The validity of 6 indirect Methods for assessing Drug treatment in arterial hypertension. / et al. Pineiro F, Gil V, Donis M // Aten Primaria. – 1997. – Т. 19. – № 7. – С. 372-4, 376.
7. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith. – Текст : электронный // Acta psychiatrica Scandinavica. – 1983. – Т. 67. – № 6. – С. 361-370. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6880820/> (дата обращения: 13.04.2025).
8. Витч Роберт. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений / Витч Роберт // Вопросы философии. – 1994. – Т. 3. – С. 67-72.
9. Лысенко Ю.С., М. О. Ю. . П. А. В. . Х. А. Ш. Приверженность к лечению пациентов с хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации

почки / М. О. Ю. . П. А. В. . Х. А. Ш. Лысенко Ю.С. // Вестник Психотерапии. – 2020. – Т. 80. – № 5. – С. 60-66.

10. Н.А., Н. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). / Н. Н.А., С. Ю.П. // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – № 1. – С. 74-78.

11. Николаев Н.А., М. А. И. . С. Ю. П. . и др. Приверженность лечению российское национальное руководство / М. А. И. . С. Ю. П. . и др. Николаев Н.А. – Издательский дом Академии Естествознания, 2022. – 224 с.

12. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Y. V. Lukina, N. P. Kutishenko, S. Y. Martsevich, O. M. Drapkina. – Текст : электронный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 2562. – URL: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2562> (дата обращения: 28.09.2024).

13. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Ф. Т. Вениаминовна, А. Ф. Таипович, С. М. Дмитриевна [и др.]. – Текст : электронный // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otechestvennyu-oprosnik-priverzhennosti-terapii-aprobatsiya-i-primeneniye-v-ambulatornoy-praktike> (дата обращения: 28.09.2024).

14. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. / О. М. Драпкина, М. А. Ливзан, А. И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 1.2. – С. 259-271.

15. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга / Т. I. Ionova, Т. P. Nikitina, E. G. Lomaia [и др.]. – Текст : электронный // Онкогематология. – 2015. – Т. 10. – № 3. – С. 18. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-kachestva-zhizni-profil-simptomov-i-klinicheskiy-effekt-terapii-vtoroy-linii-dazatinibom-u-bolnyh-hronicheskim-mieloleykozom> (дата обращения: 28.09.2024).

16. Проблема приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения / Е. Ю. Чельшева, А. В. Галактионова, А. Г. Туркина [и др.]. – Текст : электронный // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – Т. 6. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-priverzhennosti-terapii-hronicheskogo-mieloleykoza-ponyat-patsienta-i-nayti-resheniya> (дата обращения: 28.09.2024).

17. A Prospective Survey of Outpatient Medication Adherence in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. / L. L. Ice, G. T. Bartoo, K. B. McCullough [et al.]. – Text: electronic // *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 26. – № 9. – P. 1627-1634. – URL: <https://europepmc.org/article/med/32505809> (date accessed: 09.08.2022).
18. Adherence is associated with a favorable outcome after lung transplantation / A. Bertram, J. Fuge, H. Suhling [et al.]. – Text: electronic // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14. – № 12. – URL: [/pmc/articles/PMC6917262/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505809) (date accessed: 09.08.2022).
19. Adherence profiles in kidney transplant patients: Causes and consequences / C. Villeneuve, A. Rousseau, J. P. Rerolle [et al.]. – Text: electronic // *Patient education and counseling*. – 2020. – Vol. 103. – № 1. – P. 189-198. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447197/> (date accessed: 28.09.2024).
20. Adherence to Immunosuppressants among Adult Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation (Allo-HSCT): A Cross-Sectional Study / A. Derakhshan, A. Mansouri, A. J. Kohneloo, M. Hadjibabaie. – Text: electronic // *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. – 2023. – Vol. 17. – № 4. – P. 231-239. – URL: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJHOSCR/article/view/13913> (date accessed: 29.09.2024).
21. Adherence to Outpatient Oral Medication Regimens in Adolescent HSCT Recipients / M. E. McGrady, S. N. Williams, S. M. Davies, A. L. H. Pai. – Text: electronic // *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society*. – 2014. – Vol. 18. – № 2. – P. 140. – URL: [/pmc/articles/PMC3947682/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/247682/) (date accessed: 09.08.2022).
22. Adherence to treatment with new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients in real clinical practice (results of the ANTEY study) / S. Y. Martsevich, Y. V. Lukina, N. P. Kutishenko [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2019. – Vol. 15. – № 6. – P. 864-872.
23. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties / A. T. Beck, N. Epstein, G. Brown, R. A. Steer. – Text: electronic // *Journal of consulting and clinical psychology*. – 1988. – Vol. 56. – № 6. – P. 893-897. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3204199/> (date accessed: 29.09.2024).
24. An inventory for measuring depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson [et al.]. – Text: electronic // *Archives of general psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – № 6. – P. 561-571. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13688369/> (date accessed: 29.09.2024).
25. Anghel, L. A. An overview of the common methods used to measure treatment adherence / L. A. Anghel, A. M. Farcas, R. N. Oprean. – Text: electronic // *Medicine*

and pharmacy reports. – 2019. – Vol. 92. – № 2. – P. 117-122. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086837/> (date accessed: 28.09.2024).

26. Burnett, K. F. Ambulatory computer-assisted behavior therapy for obesity: An empirical model for examining behavioral correlates of treatment outcome / K. F. Burnett, C. B. Taylor, W. S. Agras. – Text : electronic // Computers in Human Behavior. – 1992. – Vol. 8. – № 2-3. – P. 239-248. – URL: </record/1992-43979-001> (date accessed: 09.08.2022).

27. Burnier M, B. H. Impact on clinical outcomes. In Compliance in Healthcare and Research Burke LE, Ockene IS, Eds. Armonk, New York, Futura / B. H. Burnier M. – 2001. – P. 299-319.

28. Compliance with treatment and follow-up protocols in Project MATCH: Predictors and relationship to outcome / M. E. Mattson, F. K. Del Boca, K. M. Carroll [et al.] // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 1998. – Vol. 22. – № 6. – P. 1328-1339.

29. Could psychiatric assessment before hematopoietic stem cell transplantation predict the need for psychiatric consultation during transplantation period? / H. D. Yalvaç, Z. Kotan, E. Tekgündüz [et al.]. – Text : electronic // Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis. – 2016. – Vol. 54. – № 1. – P. 85-90. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825282/> (date accessed: 09.08.2022).

30. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale / M. T. Kim, M. N. Hill, L. R. Bone, D. M. Levine. – Text : electronic // Progress in cardiovascular nursing. – 2000. – Vol. 15. – № 3. – P. 90-96. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951950/> (date accessed: 28.09.2024).

31. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS) / M. A. Chisholm, C. E. Lance, G. M. Williamson, L. L. Mulloy. – Text : electronic // Patient education and counseling. – 2005. – Vol. 59. – № 1. – P. 13-20. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198214/> (date accessed: 09.08.2022).

32. Dew, M. A. Behavioral Factors in Heart Transplantation: Quality of Life and Medical Compliance / M. A. Dew // Journal of Applied Biobehavioral Research. – 1994. – Vol. 2. – № 1. – P. 28-54.

33. Does gender affect response to a brief clinic-based smoking intervention? / E. P. Whitlock, T. M. Vogt, J. F. Hollis, E. Lichtenstein // American Journal of Preventive Medicine. – 1997. – Vol. 13. – № 3. – P. 159-166.

34. Effect of Adherence-enhancing Interventions on Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia (TAKE-IT): A Quasi-experimental Pre-Post Intervention Multicenter Pilot Study / A. Leader, N. Benyamini, A. Gafter-

Gvili [et al.]. – Text : electronic // Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. – 2018. – Vol. 18. – № 11. – P. e449-e461. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30030034/> (date accessed: 28.09.2024).

35. Effect of Depression on Health Related Quality of Life and Adherence and Its Correlation with Response Rates in Patients of Chronic Myeloid Leukemia on First Line Imatinib and Nilotinib - a Prospective, Institutional Analysis of Real World Data from India / P. Bhatia, S. P. Mirgh, V. Khushoo [et al.]. – Text : electronic // Blood. – 2019. – Vol. 134. – № Supplement_1. – P. 3500-3500. – URL: https://www.researchgate.net/publication/337247034_Effect_of_Depression_on_Health_Related_Quality_of_Life_and_Adherence_and_Its_Correlation_with_Response_Rates_in_Patients_of_Chronic_Myeloid_Leukemia_on_First_Line_Imatinib_and_Nilotinib_-_a_Prospectiv (date accessed: 29.09.2024).

36. Efficacy of a medication management service in improving adherence to tyrosine kinase inhibitors and clinical outcomes of patients with chronic myeloid leukaemia: a randomised controlled trial / B. K. Tan, S. S. Chua, L. C. Chen [et al.]. – Text : electronic // Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. – 2020. – Vol. 28. – № 7. – P. 3237-3247. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734798/> (date accessed: 09.08.2022).

37. Evaluation of oral beclomethasone dipropionate for prevention of acute graft-versus-host disease / P. J. Martin, T. Furlong, S. D. Rowley [et al.]. – Text : electronic // Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 18. – № 6. – P. 922-929. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22079469/> (date accessed: 09.08.2022).

38. Evers, A.W.M., Kraaimaat, F.W., van Lankveld, W., B. J. W. J. De Ziekte Cognitie Lijst (ZCL) (The Illness Cognition Questionnaire: ICQ). / B. J. W. J. Evers, A.W.M., Kraaimaat, F.W., van Lankveld, W. // Gedragstherapie. – 1998. – P. 205-220.

39. Evolution and Determinants of Health-Related Quality-of-Life in Kidney Transplant Patients Over the First 3 Years After Transplantation. / C. Villeneuve, M. L. Laroche, M. Essig [et al.]. – Text : electronic // Transplantation. – 2016. – Vol. 100. – № 3. – P. 640-647. – URL: <https://europepmc.org/article/med/26569063> (date accessed: 09.08.2022).

40. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review / S. Belaiche, B. Décaudin, S. Dharancy [et al.]. – Text : electronic // International journal of clinical pharmacy. – 2017. – Vol. 39. – № 3. – P. 582-593. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374343/> (date accessed: 09.08.2022).

41. Garcia A, Leiva F, Martos F, et al. How to diagnose adherence to treatment in primary health care? / et al. Garcia A, Leiva F, Martos F // Medicina de Familia. – 2000. – Vol. 1. – P. 9-13.

42. Godding, V. Joint Consultation for High-Risk Asthmatic Children and Their Families, with Pediatrician and Child Psychiatrist as Co-Therapists: Model and Evaluation / V. Godding, M. Kruth, J. Jamart. – Text : electronic // Family Process. – 1997. – Vol. 36. – № 3. – P. 265-280. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1545-5300.1997.00265.x> (date accessed: 09.08.2022).
43. Hoodin, F. Psychological and behavioral correlates of medical adherence among adult bone marrow transplantation recipients Doctoral dissertation (1993) Available at ProQuest Dissertations and Theses. (Accession Order No. AAT 9418172) / F. Hoodin. – 1993.
44. Huang, T. L. T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression / T. L. Huang, C. Te Lee. – Text : electronic // Psychiatry and clinical neurosciences. – 2007. – Vol. 61. – № 4. – P. 415-420. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17610667/> (date accessed: 09.08.2022).
45. Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation / A. El-Jawahri, Y. Bin Chen, R. Brazauskas [et al.] // Cancer. – 2017. – Vol. 123. – № 10. – P. 1828-1838.
46. Improving the transition of highly complex patients into the community: Impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic / R. Chieng, J. Coutsouvelis, S. Poole [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2013. – Vol. 21. – № 12. – P. 3491-3495.
47. Liu, J. Minimum Effective Dose / J. Liu. – Text : electronic // Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics. – 2010. – P. 799-800. – URL: https://www.researchgate.net/publication/284620660_Minimum_Effective_Dose (date accessed: 29.09.2024).
48. Lukina, Y. V. Treatment adherence: Modern view on a well known issue / Y. V. Lukina, N. P. Kutishenko, S. Y. Martsevich // Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation). – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 91-95.
49. Marcus, A. Pay up or retract? Drug survey spurs conflict / A. Marcus. – Text : electronic // Science (New York, N.Y.). – 2017. – Vol. 357. – № 6356. – P. 1085-1086. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912224/> (date accessed: 28.09.2024).
50. Medication Adherence in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review of the Literature / C. F. Morrison, D. M. Martsof, N. Wehrkamp [et al.]. – Text : electronic // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2017. – Vol. 23. – № 4. – P. 562-568. – URL: <http://www.astctjournal.org/article/S1083879117300782/fulltext> (date accessed: 09.08.2022).
51. Medication non-adherence after allogeneic hematopoietic cell transplantation in

adult and pediatric recipients: a cross sectional study conducted by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy / S. Belaiche, B. Décaudin, A. Caron [et al.]. – Text : electronic // *Fundamental & clinical pharmacology*. – 2021. – Vol. 35. – № 2. – P. 435-445. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32740936/> (date accessed: 09.08.2022).

52. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre cross-sectional study / B. Gresch, M. Kirsch, K. Fierz [et al.]. – Text : electronic // *Bone marrow transplantation*. – 2017. – Vol. 52. – № 2. – P. 304-306. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841860/> (date accessed: 09.08.2022).

53. Monitoring and Improving Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review / B. K. Tan, P. C. Bee, S. S. Chua, L. C. Chen. – Text : electronic // *Patient preference and adherence*. – 2021. – Vol. 15. – P. 2563. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3548409/> (date accessed: 09.08.2022).

54. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Medical Care*. – 1986. – Vol. 24. – № 1. – P. 67-74.

55. Nguyen, T. M. U. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review / T. M. U. Nguyen, A. La Caze, N. Cottrell. – Text : electronic // *British journal of clinical pharmacology*. – 2014. – Vol. 77. – № 3. – P. 427-445. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803249/> (date accessed: 28.09.2024).

56. Parental criticism and treatment outcome in adolescents hospitalized for severe, chronic asthma / F. S. Wamboldt, M. Z. Wamboldt, L. A. Gavin [et al.]. – Text : electronic // *Journal of psychosomatic research*. – 1995. – Vol. 39. – № 8. – P. 995-1005. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8926609/> (date accessed: 09.08.2022).

57. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change / J. Rodrigue, D. Nelson, D. Hanto [et al.]. – Text : electronic // *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif.)*. – 2013. – Vol. 23. – № 4. – P. 319. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127806/> (date accessed: 09.08.2022).

58. Phipps, S. Adherence issues in pediatric bone marrow transplantation / S. Phipps, S. Decuir-whalley. – Text : electronic // *Journal of pediatric psychology*. – 1990. – Vol. 15. – № 4. – P. 459-475. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2258795/> (date accessed: 09.08.2022).

59. Potential adherence to treatment in gastroenterological patients / A. V. Gorbenko, Y. P. Skirdenko, N. A. Nikolaev [et al.] // *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya/Experimental and Clinical Gastroenterology*. – 2021. – № 8. –

P. 134-141.

60. Pre-transplant depression decreased overall survival of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide cohort study / S. M. Wang, S. S. Park, S. H. Park [et al.]. – Text : electronic // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943660/> (date accessed: 09.08.2022).

61. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H. J. Ward. – Text : electronic // The Journal of Clinical Hypertension. – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 348-354. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x> (date accessed: 09.08.2022).

62. Prevalence and associated factors of medication non-adherence in hematological-oncological patients in their home situation / L. Bouwman, C. M. Eeltink, O. Visser [et al.]. – Text : electronic // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-8. – URL: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3735-1> (date accessed: 09.08.2022).

63. Problems of treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and comorbidity / N. M. Nikitina, E. V. Egorova, I. F. Melehina [et al.] // The Russian Archives of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 10. – № 5. – P. 372-381.

64. Prognostic Scoring Systems in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Where Do We Stand? / R. Potdar, G. Varadi, J. Fein [et al.]. – Text : electronic // Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. – 2017. – Vol. 23. – № 11. – P. 1839-1846. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797781/> (date accessed: 09.08.2022).

65. Psychiatric Disorders: A Rural/Urban Comparison / D. Blazer, L. K. George, R. Landerman [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 1985. – Vol. 42. – № 7. – P. 651-656.

66. Psychological Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation / H. L. Amonoo, C. N. Massey, M. E. Freedman [et al.]. – Text : electronic // Psychosomatics. – 2019. – Vol. 60. – № 4. – P. 331-342. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31072626/> (date accessed: 09.08.2022).

67. Risser, J. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease / J. Risser, T. A. Jacobson, S. Kripalani. – Text : electronic // Journal of nursing measurement. – 2007. – Vol. 15. – № 3. – P. 203-219. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18232619/> (date accessed: 09.08.2022).

68. Romero MI, Portilla L, M. E. El apoyo social y su papel en la Diabetes Mellitus -

considerations and results / M. E. Romero MI, Portilla L. – 1992.

69. Rudman, L. A. Mishandling the gift of life: Noncompliance in renal transplant patients / L. A. Rudman, M. H. Gonzales, E. Borgida. – Text : electronic // *Journal of Applied Social Psychology*. – 1999. – Vol. 29. – № 4. – P. 834-851. – URL: /record/1999-05371-011 (date accessed: 09.08.2022).

70. Self-report evaluation of health behavior, stress vulnerability, and medical outcome of heart transplant recipients / R. G. Harper, R. C. Chacko, D. Kotik-Harper [et al.]. – Text : electronic // *Psychosomatic medicine*. – 1998. – Vol. 60. – № 5. – P. 563-569. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9773759/> (date accessed: 09.08.2022).

71. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence / B. L. Svarstad, B. A. Chewing, B. L. Sleath, C. Claesson // *Patient Education and Counseling*. – 1999. – Vol. 37. – № 2. – P. 113-124.

72. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology / N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman [et al.]. – Text : electronic // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1993. – Vol. 85. – № 5. – P. 365-376. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390/> (date accessed: 09.08.2022).

73. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. / F. Dobbels, L. Berben, S. De Geest [et al.]. – Text : electronic // *Transplantation*. – 2010. – Vol. 90. – № 2. – P. 205-219. – URL: <https://europepmc.org/article/med/20531073> (date accessed: 09.08.2022).

74. Therapy of mental disorders in patients with hematological malignancies / D. E. Vybornykh, S. V. Ivanov, E. G. Gemdzhian [et al.] // *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2024. – Vol. 124. – № 4. – P. 127-136.

75. Thompson, K. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses / K. Thompson, J. Kulkarni, A. A. Sergejew // *Schizophrenia Research*. – 2000. – Vol. 42. – № 3. – P. 241-247.

76. Treatment Adherence in Integrative Medicine—Part One: Review of Literature / R. Bailey, J. English, C. Knee, A. Keller. – Text : electronic // *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. – 2021. – Vol. 20. – № 3. – P. 48-60. – URL: /pmc/articles/PMC8325505/ (date accessed: 09.08.2022).

77. U.S. Dept. of Health, E. and W. P. H. S. A. D. A. and M. H. A. N. I. of M. H. P. R. B. D. of E. R. P. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology by William Guy, Ph.D / E. and W. P. H. S. A. D. A. and M. H. A. N. I. of M. H. P. R. B. D. of E. R. P. U.S. Dept. of Health. – 1976. – 1-603 p.

78. Urban–Rural Differences in Mental and Physical Health among Primary Care Patients with Multiple Chronic Conditions: A Secondary Analysis from a Randomized Clinical Trial / L. N. Bonnell, J. Clifton, G. L. Rose [et al.]. – Text : electronic // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19. – № 23. – URL: https://www.researchgate.net/publication/365713562_Urban-Rural_Differences_in_Mental_and_Physical_Health_among_Primary_Care_Patients_with_Multiple_Chronic_Conditions_A_Secondary_Analysis_from_a_Randomized_Clinical_Trial (date accessed: 29.09.2024).
79. World Health Organization (WHO). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action / World Health Organization (WHO). – Geneva, 2003. – 198 p.
80. Wright, S. Patient satisfaction in the context of cancer care / S. Wright // Irish Journal of Psychology. – 1998. – Vol. 19. – № 2-3. – P. 274-282.
81. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale. / A. S. Zigmond, R. P. Snaith. – Text : electronic // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – Vol. 67. – № 6. – P. 361-370. – URL: <https://europepmc.org/article/med/6880820> (date accessed: 09.08.2022).

Приложение

Приложение А. Шкала тревоги Бека

Инструкция: данный список содержит наиболее распространенные симптомы тревоги. Пожалуйста, тщательно изучите каждый пункт. Отметьте, насколько Вас беспокоил каждый из этих симптомов в течение последней недели, включая сегодняшний день, поставив крестик в соответствующей колонке справа.

Симптом	Совсем не беспокоил (0)	Слегка. Не слишком меня беспокоил (1)	Умеренно. Это было неприятно, но я мог это переносить (2)	Очень сильно. Я с трудом мог это выносить (3)
1. Ощущение онемения или покалывания в теле				
2. Ощущение жары				
3. Дрожь в ногах				
4. Неспособность расслабиться				
5. Страх, что произойдет самое плохое				
6. Головокружение или ощущение легкости в голове				
7. Ускоренное сердцебиение				
8. Неустойчивость				
9. Ощущение ужаса				
10. Нервозность				
11. Дрожь в руках				
12. Ощущение удушья				
13. Шаткость походки				
14. Страх утраты контроля				
15. Затрудненность дыхания				
16. Страх смерти				
17. Испуг				
18. Желудочно-кишечные расстройства				
19. Обмороки				
20. Приливы крови к лицу				
21. Усиление потоотделения (не связанное с жарой)				

Приложение Б. Шкала депрессии Бека

Инструкция: В этом опроснике содержатся группы утверждений. Внимательно прочитайте каждую группу утверждений. Затем определите в каждой группе одно утверждение, которое лучше всего соответствует тому, как Вы себя чувствовали на этой неделе и сегодня. Поставьте галочку около выбранного утверждения. Если несколько утверждений из одной группы кажутся Вам одинаково хорошо подходящими, то поставьте галочки около каждого из них. Прежде, чем сделать свой выбор, убедитесь, что Вы прочитали Все утверждения в каждой группе.

1.
 - a. 0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.
 - b. 1 Я расстроен.
 - c. 2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.
 - d. 3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.
2.
 - a. 0 Я не тревожусь о своем будущем.
 - b. 1 Я чувствую, что озадачен будущим.
 - c. 2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.
 - d. 3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.
3.
 - a. 0 Я не чувствую себя неудачником.
 - b. 1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.
 - c. 2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.
 - d. 3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.
4.
 - a. 0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
 - b. 1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
 - c. 2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.
 - d. 3 Я полностью не удовлетворен жизнью. и мне все надоело.
5.
 - a. 0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.
 - b. 1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.
 - c. 2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.
 - d. 3 Я постоянно испытываю чувство вины.
6.
 - a. 0 Я не чувствую, что могу быть наказанным за что-либо.
 - b. 1 Я чувствую, что могу быть наказан.
 - c. 2 Я ожидаю, что могу быть наказан.

- d. 3 Я чувствую себя уже наказанным.
- 7.
- a. 0 Я не разочаровался в себе.
 - b. 1 Я разочаровался в себе.
 - c. 2 Я себе противен.
 - d. 3 Я себя ненавижу.
- 8.
- a. 0 Я знаю, что я не хуже других.
 - b. 1 Я критикую себя за ошибки и слабости.
 - c. 2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.
 - d. 3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.
- 9.
- a. 0 Я никогда не думал покончить с собой.
 - b. 1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.
 - c. 2 Я хотел бы покончить с собой.
 - d. 3 Я бы убил себя, если бы представился случай.
- 10.
- a. 0 Я плачу не больше, чем обычно.
 - b. 1 Сейчас я плачу чаще, чем раньше.
 - c. 2 Теперь я все время плачу.
 - d. 3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.
- 11.
- a. 0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.
 - b. 1 Я более легко раздражаюсь, чем раньше.
 - c. 2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.
 - d. 3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.
- 12.
- a. 0 Я не утратил интереса к другим людям.
 - b. 1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.
 - c. 2 Я почти потерял интерес к другим людям.
 - d. 3 Я полностью утратил интерес к другим людям.
- 13.
- a. 0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.
 - b. 1 Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.
 - c. 2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.
 - d. 3 Я больше не могу принимать решения.
- 14.
- a. 0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.
 - b. 1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.
 - c. 2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.
 - d. 3 Я знаю, что выгляжу безобразно.

- 15.
- a. 0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.
 - b. 1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.
 - c. 2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.
 - d. 3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.
- 16.
- a. 0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.
 - b. 1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.
 - c. 2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.
 - d. 3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.
- 17.
- a. 0 Я устаю не больше, чем обычно.
 - b. 1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.
 - c. 2 Я устаю почти от всего, что я делаю.
 - d. 3 Я не могу ничего делать из-за усталости.
- 18.
- a. 0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.
 - b. 1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.
 - c. 2 Мой аппетит теперь значительно хуже.
 - d. 3 У меня вообще нет аппетита.
- 19.
- a. 0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.
 - b. 1 За последнее время я потерял более 2 кг.
 - c. 2 Я потерял более 5 кг.
 - d. 3 Я потерял более 7 кг.
 - e. Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком).
 - f. ДА _____ НЕТ _____
- 20.
- a. 0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.
 - b. 1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.
 - c. 2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.
 - d. 3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.
- 21.
- a. 0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.
 - b. 1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.
 - c. 2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.
 - d. 3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

Приложение В. Опросник количественной оценки приверженности КОП-25

Инструкция: прочитайте вопросы и выберите наиболее подходящий из предложенных ответов.

Опросник.

1. Врач выявил у вас хроническую болезнь. Важно ли вам знать, какими признаками она проявляется?
 - Совершенно не важно
 - Почти не важно
 - Скорее не важно, чем важно
 - Скорее важно, чем не важно
 - Достаточно важно
 - Очень важно

2. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
 - Очень сложно
 - Достаточно сложно
 - Скорее сложно, чем не сложно
 - Скорее не сложно, чем сложно
 - Почти не сложно
 - Совершенно не сложно

3. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
 - Очень сложно
 - Достаточно сложно
 - Скорее сложно, чем не сложно
 - Скорее не сложно, чем сложно
 - Почти не сложно
 - Совершенно не сложно

4. Врач назначил вам несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
- Очень сложно
 - Достаточно сложно
 - Скорее сложно, чем не сложно
 - Скорее не сложно, чем сложно
 - Почти не сложно
 - Совершенно не сложно
5. Врач предложил вам каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?
- Очень сложно
 - Достаточно сложно
 - Скорее сложно, чем не сложно
 - Скорее не сложно, чем сложно
 - Почти не сложно
 - Совершенно не сложно
6. Хроническая болезнь имеет свои проявления. Насколько важно для вас не ощущать эти проявления?
- Совершенно не важно
 - Почти не важно
 - Скорее не важно, чем важно
 - Скорее важно, чем неважно
 - Достаточно важно
 - Очень важно
7. Если у вас есть сексуальная жизнь, насколько важно для вас сохранять ее на привычном уровне?
- Совершенно не важно / ее нет
 - Почти не важно
 - Скорее не важно, чем важно
 - Скорее важно, чем не важно
 - Достаточно важно
 - Очень важно

8. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычный образ жизни. Насколько сложно для вас такое изменение?
- Очень сложно
 - Достаточно сложно
 - Скорее сложно, чем не сложно
 - Скорее не сложно, чем сложно
 - Почти не сложно
 - Совершенно не сложно
9. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычную диету. Насколько сложно для вас такое изменение?
- Очень сложно
 - Достаточно сложно
 - Скорее сложно, чем не сложно
 - Скорее не сложно, чем сложно
 - Почти не сложно
 - Совершенно не сложно
10. Хроническая болезнь может привести к инвалидности. Насколько важно для вас получить или подтвердить группу инвалидности?
- Совершенно не важно
 - Почти не важно
 - Скорее не важно, чем важно
 - Скорее важно, чем не важно
 - Достаточно важно
 - Очень важно
11. Хроническая болезнь может изменить работу внутренних органов и анализы. Насколько важно для вас знать результаты анализов?
- Совершенно не важно
 - Почти не важно
 - Скорее не важно, чем важно
 - Скорее важно, чем не важно
 - Достаточно важно
 - Очень важно

12. Все люди верят или не верят в Бога. Насколько важно для вас верить в Бога?

- Совершенно не важно
- Почти не важно
- Скорее не важно, чем важно
- Скорее важно, чем не важно
- Достаточно важно
- Очень важно

13. Хроническая болезнь приводит к необходимости регулярно посещать врача. Насколько сложно для вас такое врачебное наблюдение?

- Очень сложно
- Достаточно сложно
- Скорее сложно, чем не сложно
- Скорее не сложно, чем сложно
- Почти не сложно
- Совершенно не сложно

14. Прием лекарств может вызывать неприятные ощущения. Насколько сложно для вас будет переносить такие ощущения?

- Очень сложно
- Достаточно сложно
- Скорее сложно, чем не сложно
- Скорее не сложно, чем сложно
- Почти не сложно
- Совершенно не сложно

15. Хроническая болезнь может ограничить привычную жизнь, активный отдых и развлечения. Насколько сложно для вас пойти на такие ограничения?

- Очень сложно
- Достаточно сложно
- Скорее сложно, чем не сложно
- Скорее не сложно, чем сложно
- Почти не сложно
- Совершенно не сложно

16. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

17. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

18. Врач назначил несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

19. Врач предложил каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

20. 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?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

21. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальную жизнь. Будете ли вы после этого принимать такие лекарства?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

22. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычный образ жизни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

23. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычную диету. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

24. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно приходить на прием. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду

25. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно сдавать анализы. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?

- Ни за что не буду
- Вероятнее всего не буду
- Скорее не буду, чем буду
- Скорее буду, чем не буду
- Вероятнее всего буду
- Обязательно буду