

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

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН

Паровичникова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Морозова Елена Владиславовна - доктор медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Семочкин Сергей Вячеславович - доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.blood.ru .

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Сысоева Е.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (WHO 2003).

Приверженность лечению - это сложный поведенческий процесс, определяемый несколькими взаимодействующими факторами (социально-демографическими, факторами системы здравоохранения, факторами, которые характеризуют заболевание и его лечение, и другими) (WHO 2003).

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 ответственны 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 (K. Kuba et al. 2017, H. L. Amonoo et al. 2019). Большинство центров трансплантации стволовых клеток рекомендуют,

чтобы пациенты получали комплексную психиатрическую оценку в рамках подготовки к трансплантации (H. D. Yalvaç et al. 2016).

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-ГСК 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 клиничко-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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1. В связи с тем, что исследование было продольным (см. Дизайн исследования), в таблице приведены сводные данные демографических характеристик относительно числа пациентов на каждой контрольной точке (перед алло-ТГСК, на +30, +180, +365).

Таблица 1 - Демографические характеристики пациентов

Характеристики		до алло-ТГСК (n = 100)	+30 (n = 71)		+180 (n = 30)		+365 (n = 23)	
		Число	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

Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 - 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 Me1140мг/м2	4
	MAC	
	Tio10мг/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
	TCRαβ/CD19-деплеции	4
	ATG10мг/кгCsA3мг/кгMMF	1
	ЦФ + Руксолитиниб	1
	МоноЦФ	1
	PTCy50мг/кгCSA3мг/кгMTX	6

Продолжение таблицы 2

Характеристики	%
Гипофункция	12
Несостоятельность	5
Рецидив	22
Смерть	35
Примечание – КМ – костный мозг. ОЛЛ- острый лимфобластный лейкоз. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз. СКК – стволовые клетки крови. АТГ - antithymocyte globulin – антитимоцитарный иммуноглобулин. Bu- busulfan - бусульфан. Су (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. МТХ - methotrexate – метотрексат. MUD- matched unrelated donor - совместимый неродственный донор. RIC- reduced intensity conditioning - режим кондиционирования пониженной интенсивности. РТСу- posttransplant cyclophosphamide – посттрансплантационный циклофосфамид. Thio- thiotepa - тиотепа. Treo- treosulfan - тресульфан.	

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).

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 (К. Kuba et al. 2017, С. Villeneuve et al. 2016, 2020). При этом не прекращали наблюдение за физическим и психическим состоянием пациентов, посттрансплантационными осложнениями (по данным медицинской документации).

Используемые опросники

Шкала тревоги Бека – ШТБ (The Beck Anxiety Inventory - BAI) (Beck A.T, 1988)

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

Шкала депрессии Бека - ШДБ (The Beck Depression Inventory - BDI) (Beck A.T, 1961)

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

Российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25

(Николаев Н.А, 2018, 2022)

В 2008 году был разработан опросник КОП25, предназначенный для оценки

приверженности лечению у пациентов с артериальной гипертензией, который позже 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 (Лысенко Ю.С, 2020).

В конце 2022 года были опубликованы рекомендации российских авторов по вопросам приверженности лечению, в том числе на английском языке (Николаев Н.А, 2022).

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. Для каждого вопроса предусмотрено 6 оценочных вариантов ответов.

Обработку результатов проводится в два этапа. На первом этапе рассчитываются технические показатели. Каждый технический показатель представляет собой сумму баллов, набранных по соответствующим вопросам. На втором этапе производят расчет показателей приверженности при помощи формул.

Каждый показатель 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».

Статистическая часть

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 клинично-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.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка приверженности лечению

При оценке интегральной потенциальной приверженности перед трансплантацией получены следующие результаты: показатель потенциальной интегральной приверженности (С) 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 1).

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 1).

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 1).

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 1).

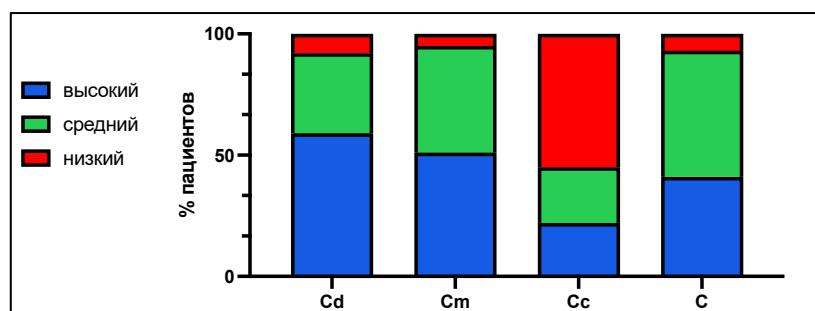


Рисунок 1. Приверженность лечению пациентов перед алло-ТГСК (n = 100)
 С – интегральная приверженность, Cd – приверженность лекарственной терапии, Cc – приверженность модификации образа жизни, Cm – приверженность медицинскому сопровождению

Далее выполнена оценка вариабельности приверженности лечению по всем показателям с течением времени. Значимая временная динамика приверженности отмечена лишь в случае лекарственной терапии ($p = 0,02$) и явное снижение в точке +1 мес. ($p = 0,04$). Результаты показаны на рисунке 2.

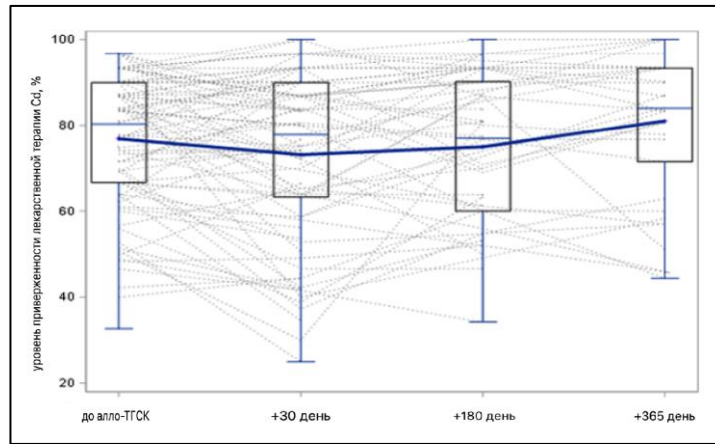


Рисунок 2 - Динамика приверженности лекарственной терапии (Cd)

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.

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 3.

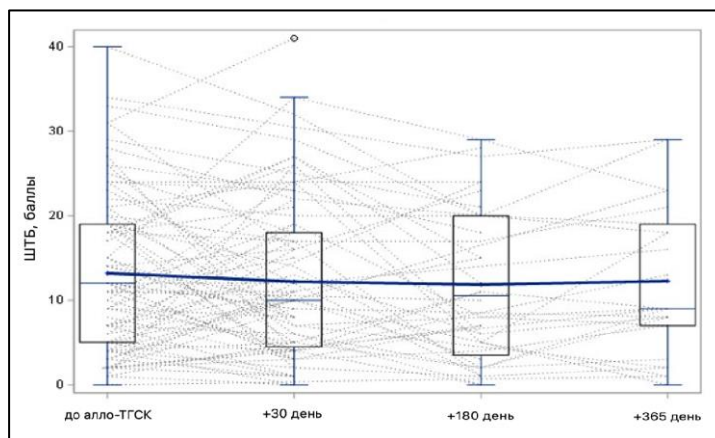


Рисунок 3 - Динамика симптомов тревоги
ШТБ – Шкала тревоги Бека

При оценке симптомов тревоги в зависимости от базовых клинико-демографических параметров, было отмечено, что выраженность симптомов тревоги у женщин значительно выше, чем у мужчин ($p = 0,0001$). Показано на рисунке 4. То есть тревога статистически значимо связана с женским полом.

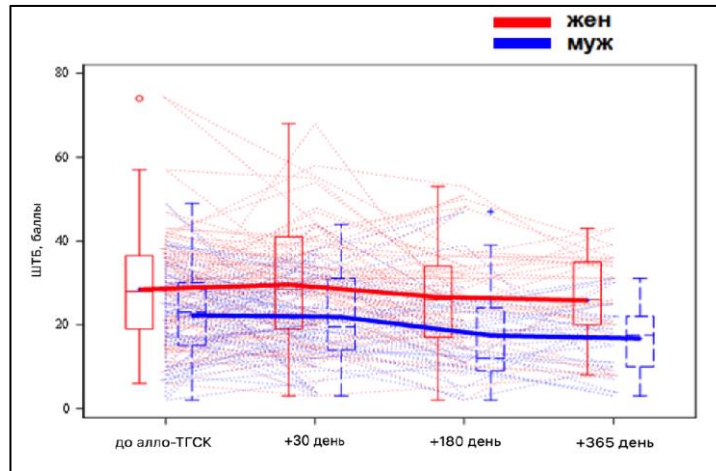


Рисунок 4 - Динамика выраженности симптомов тревоги в зависимости от пола
ШТБ – Шкала тревоги Бека

Оценка депрессии

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

Как и в случае с тревогой, выполнена оценка вариабельности депрессии (по результатам анкетирования) с течением времени. В результате обнаружены значимые особенности временной динамики выраженности симптомов депрессии ($p = 0,0001$): наибольшее значение показателя – в точке +1 месяц ($p = 0,0003$). Результаты показаны на рисунке 5.

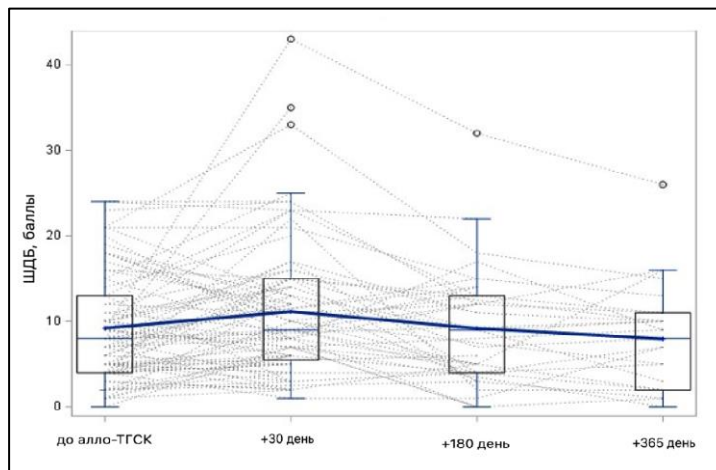


Рисунок 5 - Динамика симптомов депрессии
ШДБ – Шкала депрессии Бека

При оценке симптомов депрессии в зависимости от базовых клинико-демографических параметров, значимая ассоциация выявлена только с полом: выраженность симптомов депрессии у женщин значимо 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 6.

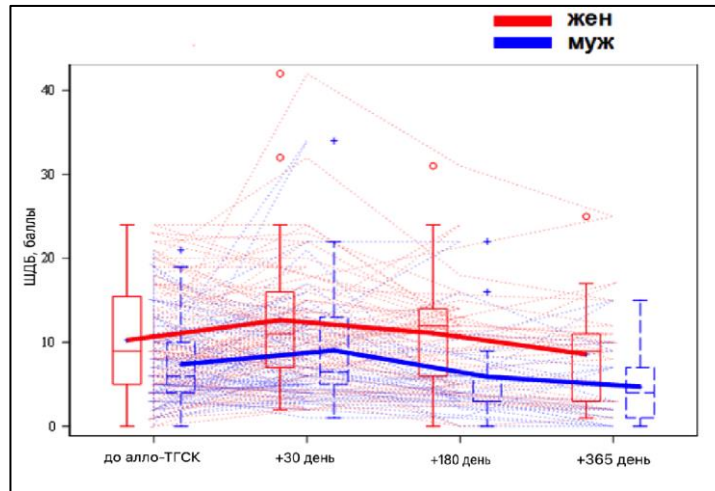


Рисунок 6 - Динамика выраженности симптомов депрессии в зависимости от пола
ШДБ – Шкала депрессии Бека

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 симптомы тревоги (рисунок 7).

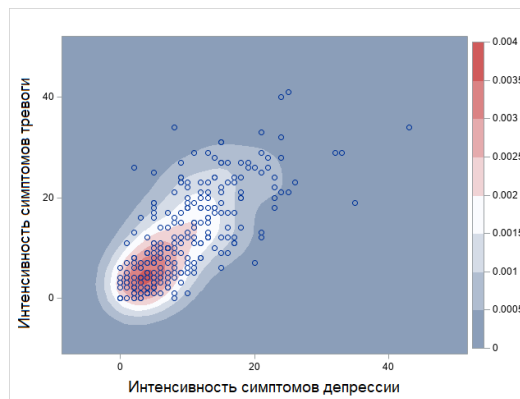


Рисунок 7 - Взаимные корреляции между выраженностью симптомов тревоги и выраженностью симптомов депрессии

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 8.

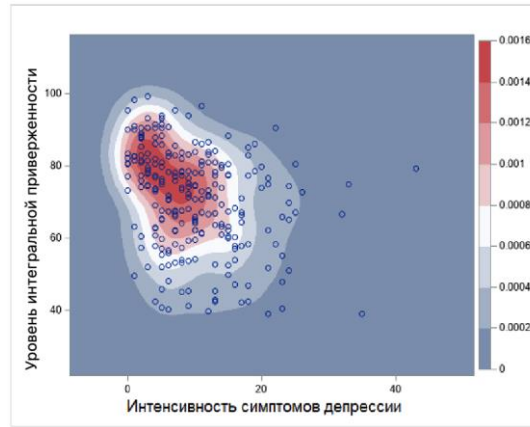


Рисунок 8 - Взаимные корреляции между интегральной приверженностью и выраженностью симптомов депрессии

В свою очередь значимой корреляции между выраженностью симптомов тревоги и приверженностью не обнаружено ($p = 0,11$, $r = -0,19$) (рисунок 9).

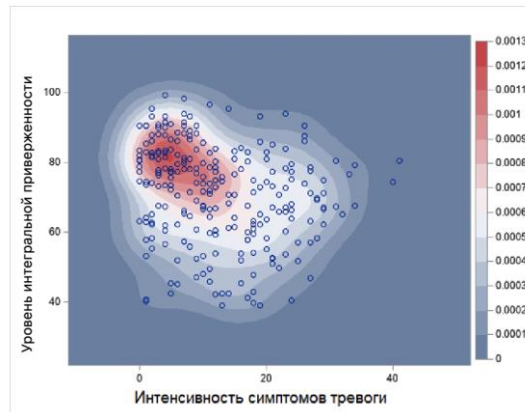


Рисунок 9 - Взаимные корреляции между интегральной приверженностью и выраженностью симптомов тревоги

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

Таблица 3 - 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 10).

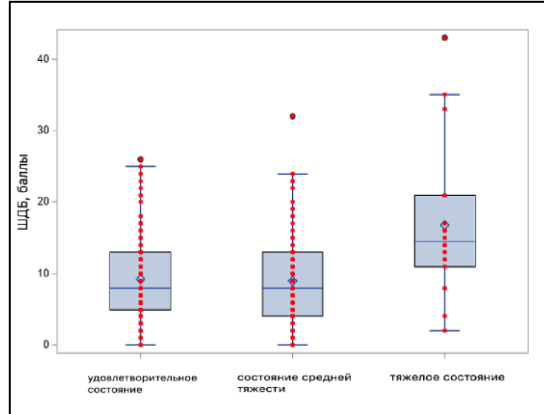


Рисунок 10 - Взаимные корреляции между симптомами депрессии и тяжестью состояния реципиентов. ШДБ – Шкала депрессии Бека

В свою очередь значимой корреляции между состоянием пациентов и приверженностью лечению (интегральный показатель (С)) не обнаружено ($p = 0,25$, $r = 0,05$), показано на рисунке 11.

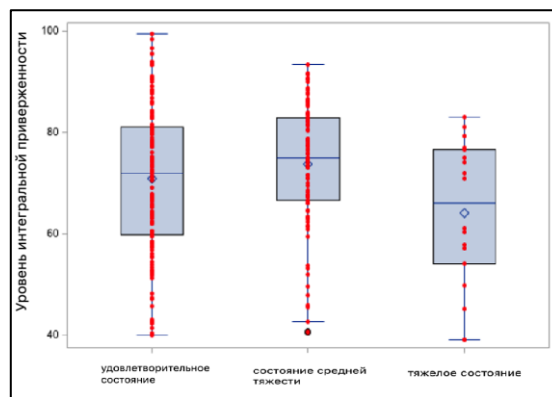


Рисунок 11 - Взаимные корреляции между приверженностью лечению (С) и тяжестью состояния реципиентов

Тревога реципиентов также никак не связана с их тяжестью состояния ($p = 0,45$, $r = 0,08$) (рисунок 12).

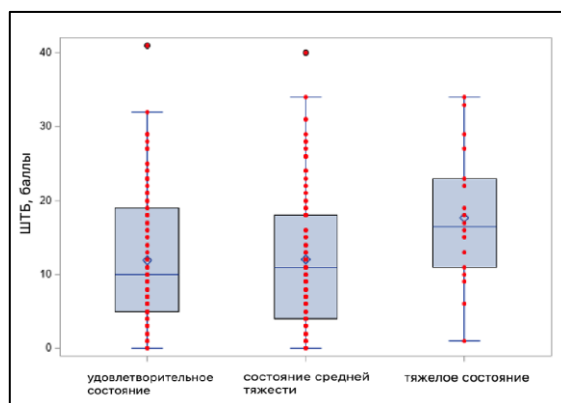


Рисунок 12 - Взаимные корреляции между симптомами тревоги и тяжестью состояния реципиентов. ШТБ – Шкала тревоги Бека

Острая реакция трансплантат против хозяина (oРТПХ) диагностирована у 22 пациентов, хроническая РТПХ (хрРТПХ) диагностирована у 21 пациента. Сводные данные по РТПХ представлены в таблице 4.

Таблица 4 - 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

При оценке ассоциации аллоиммунных осложнений (острая и хроническая РТПХ) с приверженностью лечению и психометрическими параметрами было обнаружено, что пациенты с диагностированной oРТПХ (n = 22) имеют повышенный уровень тревоги в отличии от пациентов без oРТПХ (p = 0,095) (рисунок 15), вероятно поэтому они также более

привержены терапии ($p = 0,03$) (рисунок 13).

В свою очередь пациенты с хрРТПХ ($n = 21$) оказались недостаточно приверженными в отличии от пациентов без хрРТПХ ($p = 0,06$), что могло повлиять на манифестацию симптомов. Показано на рисунке 14.

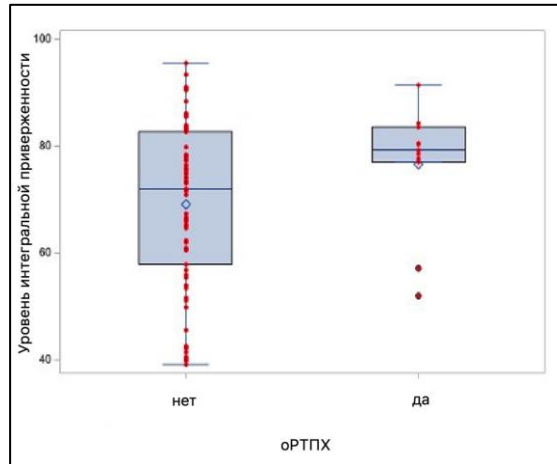


Рисунок 13 - Ассоциация оРТПХ ($n = 22$) с приверженность лечению оРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина

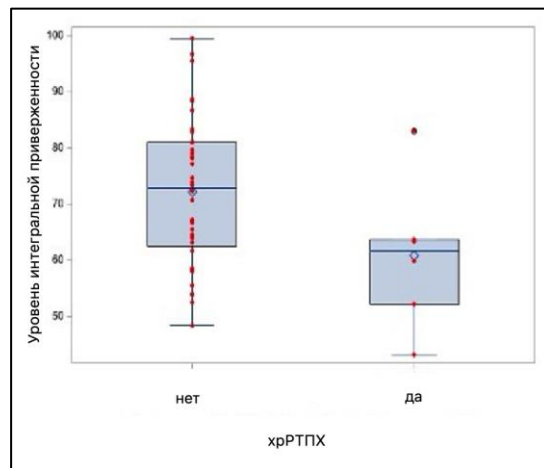


Рисунок 14 - Ассоциация хрРТПХ ($n = 21$) с приверженность лечению хрРТПХ – хроническая реакция трансплантат против хозяина

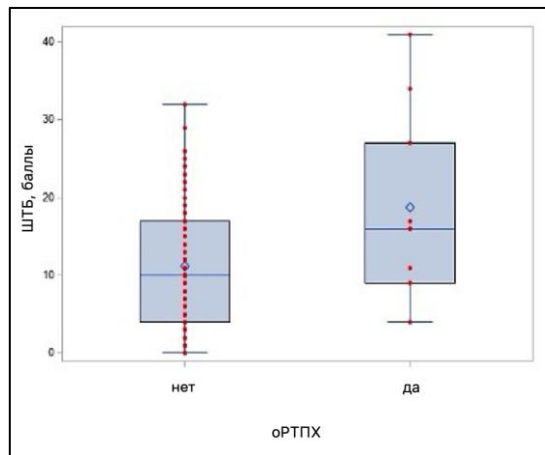


Рисунок 15 - Ассоциация oRTPX (n = 22) с симптомами тревоги
oRTPX – острая реакция трансплантат против хозяина, ШТБ – Шкала тревоги Бека

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.

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%)).

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.

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 16).

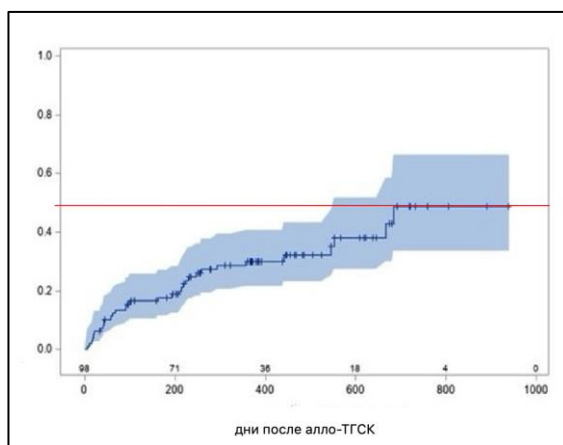


Рисунок 16 - Вероятность консультации психиатра с течением времени от момента трансплантации (точка 0)

Наличие консультации до алло-ТГСК значительно повышает вероятность повторной консультации ($p < 0,0001$) (рисунок 17).

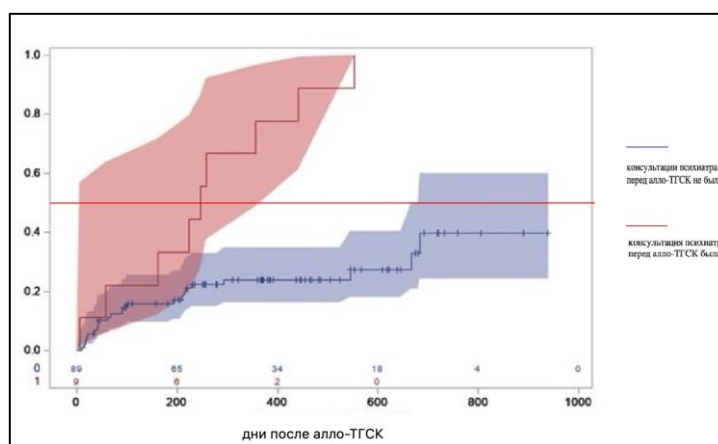


Рисунок 17 - Вероятность повторной психиатрической консультации в период проведения исследования в зависимости от ее наличия до трансплантации (красная линия)

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 18).

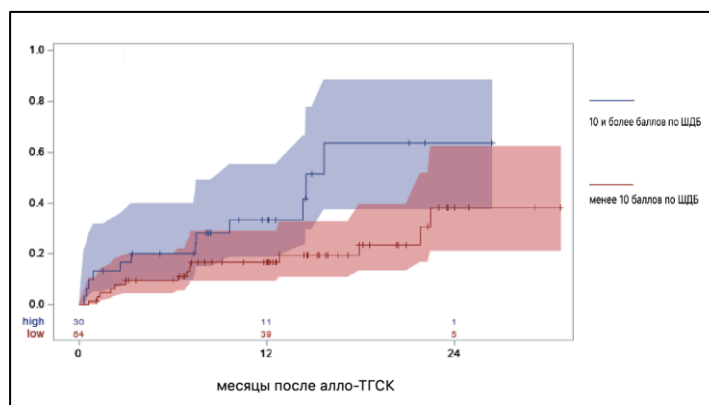


Рисунок 18 - Вероятность консультации психиатра с течением времени в зависимости от интенсивности симптомов депрессии перед алло-ТГСК

Для тревоги такой ассоциации обнаружено не было (48% - повышенный, 45% - низкий) (рисунок 19).

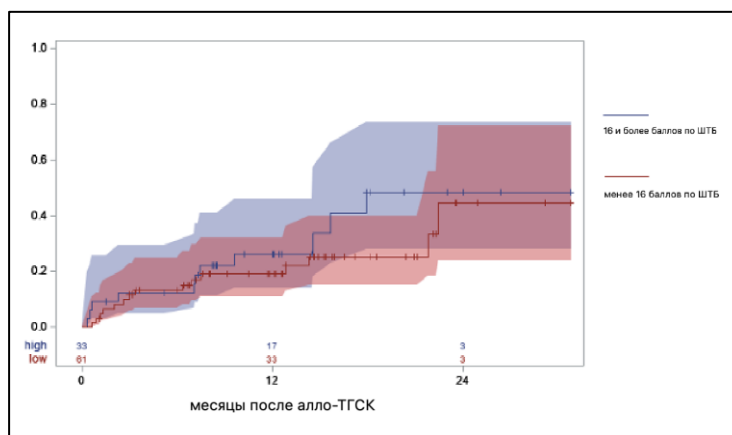


Рисунок 19 - Вероятность консультации психиатра с течением времени в зависимости от интенсивности симптомов тревоги перед алло-ТГСК

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 20).

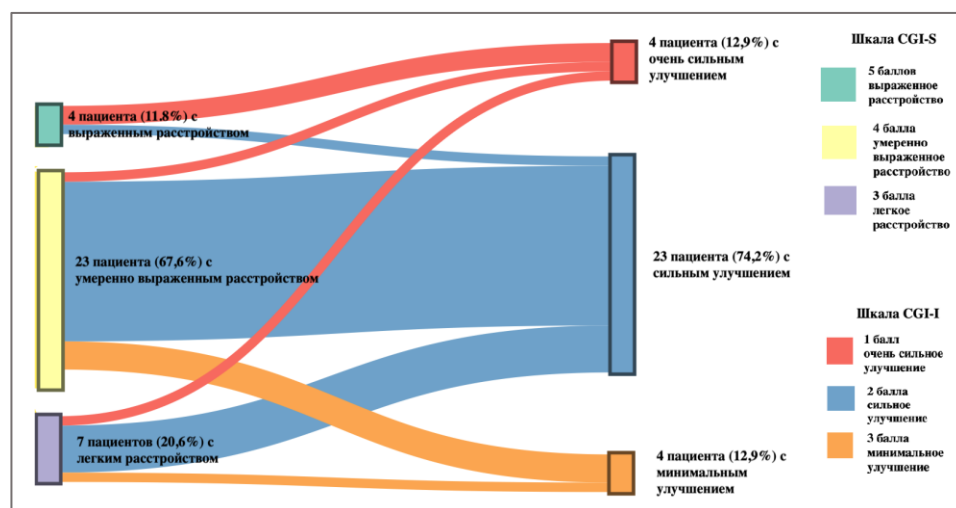


Рисунок 20 - Эффективность психофармакотерапии у пациентов, консультируемых врачом-психиатром. Диаграмма Sankey

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-ГСК 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кольгаева Э.И. [и др.] Особенности приверженности к лечению пациентов перед алло-ТГСК/ Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. и др. // Клеточная терапия и трансплантация – 2021. – Т. 10, №3.

2. Кольгаева Э.И. [и др.] Влияние возраста пациентов на приверженность к лечению у реципиентов алло-ГСК/ Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. //Клеточная терапия и трансплантация – 2022. – Т. 11, №3.

3. Кольгаева Э.И. [и др.] Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей / Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э. // Онкогематология -2023. - 18(1):132-141.

4. Elmira I. Kolgaeva [и др.] Impact of allo-HSCT in adherence / Elmira I. Kolgaeva, Mikhail Y. Drovkov, Dmitri E. Vybornykh, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova // Bone marrow transplant – 2023. - 58 (suppl. 1), 660-663.
5. Выборных Д.Э. [и др.] Приверженность лечению пациентов с заболеваниями системы крови с тревожными и депрессивными расстройствами / Моисеева Т.Н., Гемджян Э.Г., Гапонова Т.В., Есина Л.В., Кольгаева Э.И., Новикова Д.В. // Терапевтический архив - 2023. 95(7): 554-559.
6. Кольгаева Э.И. [и др.] Связь семейного положения пациентов с приверженностью лечению и депрессией / Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Паровичникова Е.Н. // Гематология и трансфузиология – 2024. -Т. 69. № 2 S1. С. 242.
7. Кольгаева Э.И. [и др.] Глава 29 Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей / Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э. // книга «Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток под редакцией Паровичниковой Е.Н. Гапоновой Т.В. Дрокова М.Ю.». - М.: Практика, 2024. – 640с.: ил.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Алло-ГСК - аллогенные гемопоэтические стволовые клетки
 Алло-ТГСК - трансплантация аллогенных стволовых клеток
 АТГ – антиtimoцитарный глобулин
 КОП25 – Количественный опросник приверженности
 КМ – костный мозг
 ММФ – микофенолата мофетил
 МТХ - метотрексат
 ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз
 ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
 РТПХ – реакция трансплантат против хозяина
хрРТПХ – хроническая реакция трансплантат против хозяина
орРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина
 СКК – стволовые клетки крови
 ЦСА - циклоспорин А
 ЦФ – циклофосфамид
 ШТБ – шкала тревоги Бека
 ШДБ – шкала депрессии Бека
 АТG - antithymocyte globulin – антиtimoцитарный иммуноглобулин
 ВАI - The Beck Anxiety Inventory – Шкала тревоги Бека
 ВDІ - The Beck Depression Inventory – Шкала депрессии Бека
 Вu- busulfan – бусульфан
 С – интегральная приверженность
 Сс – приверженность модификации образа жизни
 Сd – приверженность лекарственной терапии
 Сm – приверженность медицинскому сопровождению
 СGI- 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

CsA- cyclosporine A – циклоспорин А

Cy- cyclophosphamide - циклофосфамид

Flu- Fludarabine - флударабин

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

PTCy- posttransplant cyclophosphamide – посттрансплантационный циклофосфамид

RIC- reduced intensity conditioning – режим кондиционирования пониженной интенсивности

Thio- thiotepa - тиотепа

Treo- treosulfan - треосульфан