

**БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ МУКОЗИТЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

Э.З. Иругова\*, Д.Э. Выборных, Э.Г. Гемджян, М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва

**PAIN SYNDROME AND MENTAL DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND POST-TRANSPLANTATION ORAL MUCOSITIS**

E.Z. Irugova\*, D.E. Vybornykh, E.G. Gemdzhian, M.V. Solovev, L.P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

\*E-mail: elka16\_10@mail.ru

**Аннотация**

**Цель исследования** – изучить клинические особенности болевого синдрома и психических расстройств, формирующихся у пациентов с множественной миеломой на фоне мукозита ротовой полости (МРП) в период посттрансплантационной нейтропении. **Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 58 больных множественной миеломой (44 женщины и 14 мужчин, медиана возраста – 52 года), которым была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (мелфалан 140–200 мг/м<sup>2</sup>). Анализ клинического течения мукозита на фоне миелотоксического агранулоцитоза проводили в период с 3-го по 14-й день после ауто-ТГСК. Степень тяжести поражения слизистой ротовой полости определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения. Для изучения болевого синдрома, ассоциированного с мукозитом ротовой полости, использовали опросник боли Мак-Гилла и шкалу катастрофизации боли. Выявление симптомов тревоги и депрессии проводили до начала предтрансплантационной подготовки и на фоне развернутой клинической картины мукозита после ауто-ТГСК с использованием шкал депрессии и тревоги Бека. Приверженность лечению по опроснику количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) у всех пациентов изучали в период посттрансплантационной нейтропении. **Результаты.** МРП развился у 83% пациентов и был тяжелым у 8.3% из них. Все больные с МРП II–IV степени испытывали болевые ощущения различной интенсивности. При этом на сильную, сильнейшую и невыносимую боль указывали пациенты с поражением слизистой III и IV степени. Доля пациентов с выраженными психическими расстройствами (тревожным и депрессивным состоянием) составила 37%. Прогрессирующее течение депрессии на фоне боли, ассоциированной с МРП, отмечено у 33% пациентов с сопутствующей тревогой. Сниженный уровень индекса приверженности лечению был выявлен у 88% пациентов, высокий – лишь у 12%. **Заключение.** Высокие баллы при оценке боли у пациентов сопровождалась риском развития и/или усугубления психических нарушений. Проблема приверженности лечению была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, а также важных проблем, так как низкий индекс приверженности лечению можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития МРП. Стандартом диагностики психического статуса больных в настоящее время являются скрининговое тестирование по специализированным опросникам и, при необходимости, клиническое интервью.

**Ключевые слова:** множественная миелома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, мукозит ротовой полости, болевой синдром, опросник боли Мак-Гилла, шкала катастрофизации боли, депрессия, тревога, приверженность лечению.

**Abstract**

**Purpose.** To study the level of pain syndrome and formation of psychiatric disorders in patients with multiple myeloma (MM) and oral mucositis (OM) during post-transplantation neutropenia. **Materials and methods.** 58 patients with multiple myeloma (44 women and 14 men, median age 52 years) who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (melphalan 140–200 mg/m<sup>2</sup>) were included in the prospective study. Clinical course of mucositis under myelotoxic agranulocytosis was assessed from +3 to +14 auto-HSCT days. Severity of oral mucous damage was evaluated by WHO classification scales. To study the level of pain syndrome associated with oral mucositis, McGill pain questionnaire and the pain catastrophizing scale were used. Symptoms of anxiety and depression were identified before pre-transplant preparation and after the clinical picture of auto-HSCT mucositis had developed. Beck's depression and anxiety scales were used. Compliance to treatment (CAT-25) during post-transplantation neutropenia was studied in all patients. **Results.** Oral mucositis (OM) developed in 83% of patients; in 8.3% it was in the severe form. All patients with oral mucositis of degree II–IV experienced pain of different intensity. "Strong", "very strong" and "intolerable" pain was registered in patients with mucous lesion of degree III and IV. Proportion of patients with pronounced psychiatric disorders (anxiety and depression) amounted to 37%. Progressive depression and anxiety with simultaneous pain syndrome caused by OM was noted in 33%. Decreased index of compliance to treatment was found in 88% of patients, and high index – only in 12%. **Conclusion.** Patients with high pain level were more inclined to develop and/or to aggravate psychiatric disorders. Compliance to treatment is still a relevant, complicated and difficult to solve problem; but at the same time, it is an important one, since the low index of compliance to treatment can be considered as an additional risk factor for OM development. Screening testings with specialized questionnaires and, if necessary, clinical interviews are currently the standard for diagnosing patient's mental status.

**Keywords:** multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, oral mucositis, pain syndrome, McGill pain questionnaire, pain catastrophizing scale, depression, anxiety, compliance to treatment.

*Ссылка для цитирования: Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Гемджян Э.Г., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Болевой синдром и психические нарушения при посттрансплантационном мукозите ротовой полости у больных множественной миеломой. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 4: 62–68.*

Таблица 1

## Лестница обезболивания ВОЗ

<b>Первая ступень</b> Слабая боль (ВАШ < 40%)	Парацетамол/НПВС ± адъюванты
<b>Вторая ступень</b> Умеренная боль (ВАШ 40–70%)	Сильный опиоид или сильный в низкой дозе ± парацетамол/НПВС ± адъюванты
<b>Третья ступень</b> Сильная боль (ВАШ > 70%)	Сильный опиоид ± парацетамол/НПВС ± адъюванты

*Примечание. Адъюванты: кортикостероиды, антидепрессанты, антиконвульсанты. ВАШ – визуально-аналоговая шкала. НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.*

Мукозит ротовой полости (МРП) – воспалительное и/или язвенное поражение слизистой оболочки ротовой полости, являющееся одним из наиболее распространенных побочных эффектов противоопухолевой терапии [1].

МРП, вызванный химиотерапией, начинается обычно через четыре-пять дней после завершения лечения и достигает пика приблизительно через пять дней от начала развития [2]. Слизистая оболочка полости рта становится гиперемированной и отечной, а вскоре в зоне поражения появляется участок с псевдомембранозным налетом. В некоторых случаях под ним образуется некротическая зона (эрозии, язвы) [3]. Тяжелый МРП может явиться «входными воротами» анаэробной и вирусной инфекций при трансплантации костного мозга [4, 5].

Ярко выраженный болевой синдром появляется в результате активации ноцицептивных рецепторов на фоне повреждения тканей [6]. Боль в полости рта пациенты часто описывают как жгучую, тупую и ноющую, усиливающуюся при попытках открыть рот, изменить положение языка, совершить глотательные движения [7]. Как следствие, пациенты отказываются от пищи [8], нарушается сон, снижается настроение, манифестирует либо усиливается раздражительность [9, 10]. При этом у больных могут присоединяться такие психопатологические расстройства, как тревога и депрессия [11], в некоторых случаях с признаками растерянности [12].

Среди больных множественной миеломой (ММ), которым выполняется трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с применением высоких доз противоопухолевого средства алкилирующего действия мелфалана, частота МРП достигает 75–100% [4, 13–15].

Степень болевого синдрома на фоне МРП у больных ММ изучалась в проспективном исследовании I. Sakellari и соавт. [16] с использованием опросника болезненности во рту и горле MTS (mouth and throat soreness) [17]. Пациентам предлагалось оценить общую болезненность рта и горла за последние 24 часа по шкале от 1 до 10. Больные заполняли опросник в трех временных точках: в день поступления, на 7-й день после ауто-ТГСК и при выписке из отделения трансплантации. Средний балл MTS у пациентов с МРП составлял 0 в первый день и увеличивался до 2.5 на 7-й день (25% пациентов сообщили о 6 баллах). О полной регрессии мукозита при выписке свидетельствовало возвращение среднего балла MTS к нулю.

В связи с отсутствием эффективных методов лечения МРП альянс Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) делает особый акцент на профилактику МРП [18]. Для снижения риска МРП, сопровождающегося болевым синдромом, используется оральная криотерапия: применение до и во время химиотерапии кубиков льда, холодной воды, мороженого в ротовой полости. Под воздействием холода вызывается локальная вазоконстрикция и снижается приток крови к слизистой полости рта, в результате чего уменьшается степень воздействия на слизистую цитотоксических препаратов [19].

В сравнительном исследовании J. Chen и соавт. [20], включавшем 140 больных ММ после ауто-ТГСК, было убедительно показано, что у пациентов, получавших криотерапию, повреждение слизистой ротовой полости наблюдалось в 71% случаев, а в группе больных без криотерапии – в 96% случаев. По информации электронных

баз данных, количество исследований, поддерживающих применение криотерапии, растет [21, 22].

Единичные исследования были посвящены оценке эффективности использования палифермина (рекомбинантный фактор роста кератиноцитов человека (KGF), стимулирует дифференцировку, пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток) для профилактики поражения слизистой ротовой полости у больных ММ после ауто-ТГСК [16, 23]. Исследование, включавшее 281 больного, значимой эффективности палифермина не показало [24].

При наличии боли легкой степени лечение МРП начинается с полосканий антисептическими растворами, в случае их неэффективности добавляют местные анестетики. Принципы терапии боли, связанной с онкологическими заболеваниями, опубликованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ – World Health Organization, WHO) в 1996 г., остаются актуальными до сих пор, несмотря на регулярно проводимые обновления списка рекомендуемых анальгетиков. ВОЗ рекомендует трехступенчатую лестницу обезболивания (табл. 1), предполагающую возможность оценки интенсивности боли самим пациентом [25].

Ряд исследований посвящен изучению взаимосвязи боли и психического статуса, в частности депрессии, у онкологических больных [11, 26]. Сообщалось, что по мере усугубления симптомов депрессии жалобы на боль и ее интенсивность становились чаще. Одновременно наблюдалась и обратная зависимость депрессии от тяжести боли [27]. В ряде случаев развитию депрессии предшествовало состояние тревоги [28].

*Цель исследования* – изучить клинические особенности болевого синдрома и психических расстройств, формирующихся у пациентов с ММ на фоне МРП в период посттрансплантационной нейтропении.

## Материалы и методы

В проспективное исследование включены 58 больных ММ (44 женщины и 14 мужчин, медиана возраста 52 года), которым в отделении гематологии и химиотерапии паранеопластических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с января по сентябрь 2023 г. была выполнена ауто-ТГСК после кондиционирования мелфаланом в дозе 140–200 мг/м<sup>2</sup>. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG, 2014).

До выполнения ауто-ТГСК все пациенты осматривались врачом-стоматологом, ротовая полость была санирована.

Во время введения высоких доз мелфалана всем больным с целью профилактики посттрансплантационного МРП проводили оральную криотерапию. Первые проявления МРП отмечались через пять-шесть дней со дня окончания инфузии мелфалана (первый-второй день агранулоцитоза), достигая пика в течение четырех-пяти дней.

Анализ клинического течения МРП на фоне миелотоксического агранулоцитоза проводили в период с 3-го по 14-й день после ауто-ТГСК. Степень тяжести МРП определяли в соответствии с классификацией ВОЗ: I степень – эритема, болезненность встречается редко, II степень – изъязвление, возможность есть твердую пищу, III – изъязвление, приводящее к необходимости жидкого питания, IV – изъязвление, сопровождающееся отсутствием возможности питаться через рот [1].

У 10 (17.2%) больных в период посттрансплантационного миелотоксического агранулоцитоза мукозит отсутствовал, у 48 (82.8%) больных развился МРП (10 мужчин, 38 женщин).

Для изучения болевого синдрома у пациентов использовали следующие опросники:

- опросник боли Мак-Гилла (McGill pain questionnaire, MPQ): характеризует качество и интенсивность боли, состоит из 20 разделов, включающих 78 параметров для оценки сенсорного (восприятие), аффективного (внешнее проявление эмоций) и эвалюативного (субъективная оценка интенсивности боли) восприятий. Каждый дескриптор боли соответствует одному баллу. Таким образом, итоговая сумма баллов для сенсорного фактора варьирует от 0 до 54, для аффективного – от 0 до 19, для эвалюативного – от 0 до 5;
- шкала катастрофизации боли (Pain catastrophizing scale, PCS): описывает мысли и чувства, испытываемые пациентами во время боли, и состоит из трех субшкал: 1) мысленная жвачка – навязчивые мысли, тревога, неспособность противостоять мыслям о боли (максимальный балл – 16); 2) преувеличение – переоценка тяжести боли, ожидание негативных последствий (максимальный балл – 12); 3) безнадежность – аггравация силы и значения болевого синдрома, неспособность совладания с болью (максимальный балл – 24). Общий балл PCS рассчитывается путем суммирования ответов на 13 вопросов, максимальные значения при этом составляют 52 балла и свидетельствуют о наивысшем уровне катастрофизации боли пациентом.

Оценку боли (опросник MPQ) и катастрофизации боли (опросник PCS) выполняли у пациентов с болевым синдромом на фоне развернутой клинической картины МРП.

Для выявления симптомов психических расстройств больных использовали следующие опросники:

- шкала тревоги Бека (Beck anxiety inventory, BAI): направлена на скрининг симптомов тревоги и оценку степени ее выраженности и состоит из 21 вопроса, оценивающего чувство тревоги по трехбалльной системе. Итоговая сумма баллов, варьирующая в пределах до 21 балла включительно, свидетельствует о незначительном уровне тревоги, в пределах от 22 до 35 баллов – означает среднюю выраженность тревоги, выше 36 баллов (при максимуме 63 балла) – свидетельствует о высокой тревоге;
- шкала депрессии Бека (Beck depression inventory, BDI): направлена на скрининг симптомов депрессии и состоит также из 21 вопроса, касающегося наиболее ча-

сто встречаемых специфических симптомов и жалоб, с ответами по трехбалльной системе. Итоговая сумма баллов 0–9 свидетельствует об отсутствии депрессивных симптомов, 10–15 – о легкой депрессии, 16–19 – об умеренной депрессии, 20–63 – о выраженной и тяжелой депрессии;

- опросник приверженности лечению (КОП-25): включает 25 вопросов и позволяет определить важность для пациента и его готовность к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни. Суммированием баллов в каждой категории рассчитывается интегральная приверженность лечению (ИПЛ) со следующими значениями: 50% и менее свидетельствует о низкой приверженности лечению больных, 51–75% – о средней, более 76% – о высокой приверженности.

Оценку симптомов тревоги и депрессии проводили до начала предтрансплантационной подготовки и на фоне развернутой клинической картины МРП после ауто-ТГСК. ИПЛ определяли у всех пациентов в период посттрансплантационной нейтропении.

Расчеты проводили в статистическом пакете IBM SPSS Statistics 21 с учетом методических рекомендаций по дизайну исследования и анализу данных психометрических опросников [29]. Результаты считали статистически значимыми при  $p \leq 0.05$ .

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №171 от 27.04.2023), информированное согласие пациентов на включение в исследование получено.

## Результаты

Среди 48 пациентов с диагностированным МРП в 24 случаях было определено повреждение слизистой ротовой полости I степени, в 20 случаях – II степени, в трех – III степени, а у одного пациента наблюдались участки некротизированной ткани, что соответствовало IV степени тяжести мукозита.

В эпителиальных клетках слизистой полости рта у 4 (8%) больных с МРП были выявлены ДНК герпесвирусов (вирус простого герпеса I и II типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека VI типа). При этом обнаружение ДНК того или иного герпесвируса не сопровождалось более тяжелым течением стоматита и не влияло на состав микрофлоры.

При культуральном исследовании мазка из ротовой полости у 14 (29%) больных с мукозитом микроорганизмы выявлены не были, у остальных обнаруживался рост различных видов бактерий (*Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter koseri* и др.). Статистически значимой связи микробиологических результатов мазков и степени МРП выявлено не было.

Продолжительность течения МРП в раннем посттрансплантационном периоде у больных ММ составила от семи до девяти дней. После восстановления показателей гемограммы клиника химиотерапевтического МРП регрессировала.

У пациентов с МРП I степени болевым синдромом отсутствовал. Оценка интенсивности боли по опросникам MPQ и PCS проводилась у 24 больных с поражением слизистой полости рта II–IV степени.

Большинство пациентов ( $n = 17$ ; 85%) с МРП II степени характеризовали интенсивность боли как «слабую»,



Таблица 2

## Оценка интенсивности болевого синдрома по шкале MPQ в зависимости от степени МРП

Степень МРП	Интенсивность боли	Число больных
II (n = 20)	Слабая	17/20
	Умеренная	3/20
III (n = 3)	Умеренная	1/3
	Сильная	1/3
	Невыносимая	1/3
IV (n = 1)	Сильнейшая	1/1

Таблица 3

## Оценка катастрофизации боли по субшкалам опросника PCS в зависимости от степени МРП

Степень МРП	Субшкалы PCS	Число больных
II (n = 20)	Мысленная жвачка	9/20
	Безнадежность	7/20
	Преувеличение	4/20
III (n = 3)	Мысленная жвачка	2/3
	Безнадежность	1/3
IV (n = 1)	Мысленная жвачка	1/1

еще три пациента – как «умеренную». Выраженная эмоциональная реакция на боль по аффективной шкале опросника MPQ у пациентов с мукозитом II степени не наблюдалась. Пациенты с мукозитом III и IV степенями оценивали боль как «умеренную», «сильную», «сильнейшую» и «невыносимую» (табл. 2). При этом выявлялись (при оценке выше 6 баллов) раздражительность, отчаяние, досада, злость и ярость.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS (табл. 3) самые высокие баллы (> 10) приходились на субшкалы «мысленная жвачка» и «безнадежность». Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (< 4 баллов).

Оценка возможных изменений психометрических показателей на фоне болевого синдрома, обусловленного МРП, проведена у 24 больных.

Результаты исследования тревожного состояния по шкале ВАИ до начала предтрансплантационного кондиционирования указывали на отсутствие тревоги у 13 больных и наличие незначительных тревожных проявлений у 6 больных. Средняя выраженность тревоги отмечена у четырех пациентов, высокий уровень тревоги – у одного. При повторной оценке тревожного состояния на фоне болевого синдрома признаки тревоги сохранялись прежними за исключением одного пациента с МРП II степени, у которого выраженность тревоги снизилась со средней до незначительной.

Первичная оценка депрессивного состояния по шкале BDI определила отсутствие депрессии у восьми больных, легкую депрессию – у десяти, умеренную – у четырех и тяжелую – у двух пациентов (рис. 1). При повторном изучении депрессивного состояния на фоне болевого синдрома проявления депрессии были в прежнем объеме у 16 пациентов. Усугубление тяжести депрессии на один уровень отмечено у пяти больных с МРП II–III степени и на два уровня – у трех больных с МРП III–IV степени. При этом следует отметить, что у четырех пациентов усугубление симптомов депрессии наблюдалось на фоне незначительной тревоги, у одного пациента – на фоне высокого уровня тревоги и только у трех больных до начала предтрансплантационной подготовки тревога отсутствовала.

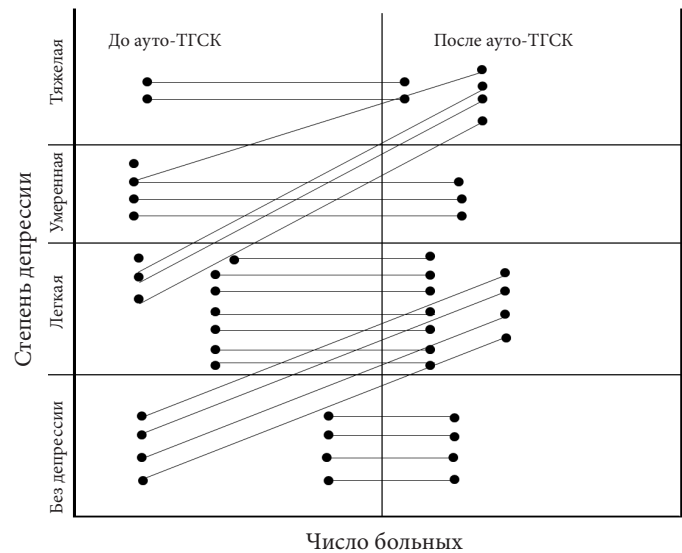


Рис. 1. Изменение выраженности депрессии у больных МРП (n = 24) на фоне МРП

Среди 58 больных, заполнявших опросник КОП-25 в период посттрансплантационного агранулоцитоза, у 23 (40%) пациентов была выявлена низкая приверженность лечению, у 28 (48%) пациентов – средняя и лишь у 7 (12%) – высокая. С целью определения возможного влияния приверженности лечению на возникновение МРП было проведено сопоставление ИПЛ у мужчин и женщин с наличием и отсутствием МРП (табл. 4). Оказалось, что ИПЛ у женщин с мукозитом был достоверно ниже, чем у женщин без мукозита (59% в сравнении с 74%). Аналогичное сопоставление ИПЛ у мужчин было затруднено из-за малочисленности группы.

## Обсуждение

В практических рекомендациях RUSSCO (2021) по лечению и профилактике мукозитов [1] указано, что стандартная химиотерапия онкологических больных в 30–40% случаев сопровождается развитием мукозита.

Сравнение характеристик больных ММ с МРП и без МРП

Показатель	Мужчины с МРП, n = 10	Мужчины без МРП, n = 4	p
Интегральная приверженность лечению, % (КОП-25)	59 (37–80)	69 (51–78)	0.52
Показатель	Женщины с МРП, n = 38	Женщины без МРП, n = 6	p
Интегральная приверженность лечению, % (КОП-25)	59 (44–74)	74 (60–89)	0.05

Примечание. Показатели представлены в виде: интегральная приверженность лечению (%) и медиана (межквартильный размах).

Наиболее часто МРП развивается после высокодозной лучевой терапии по поводу рака головы и шеи (85–100%) и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (75–100%). При этом тяжелое поражение слизистой полости рта (III–IV степени) может достигать 25–45% и даже 25–60% соответственно.

М. Graziutti и соавт. изучали течение МРП после ауто-ТГСК у 381 пациента с ММ. Частота этого осложнения в период агранулоцитоза равнялась 75%, причем у 21% пациентов мукозит был тяжелым [30]. По итогам нашего исследования, частота МРП у больных ММ на фоне агранулоцитоза в ранние сроки после ауто-ТГСК составила 83%. МРП III–IV степени тяжести наблюдались значительно реже – у 8.3% пациентов, в то время как у 50% больных клиника МРП не превышала I степень. Малая частота тяжелых МРП, вероятнее всего, объясняется применением криотерапии у всех больных.

В результате проведенного исследования было отмечено, что все больные с МРП II–IV степени испытывали болевой синдром различной интенсивности. При этом на сильную, сильнейшую и невыносимую боль указывали пациенты с МРП III и IV степени. Боль нарушала возможность перорального приема пищи, снижала физическую активность, приводила к психологическому дискомфорту и резкому снижению качества жизни у пациентов. В связи с этим для купирования боли при МРП необходим комплексный подход, обеспечивающий воздействие на различные звенья болевого синдрома (повреждение слизистой, сенсбилизацию болевых рецепторов, выработку медиаторов воспаления).

В исследовании N. Suzuki и соавт. [31], посвященном распространенности различных симптомов психических расстройств у пациентов с впервые диагностированной ММ, сообщалось о наличии депрессии у 30% пациентов. В то же время в работе S. Niazi и соавт. [32] частота сопутствующих аффективных расстройств у больных ММ на индукционном этапе достигала 42%. Доля пациентов с ММ с выраженными психическими расстройствами на фоне посттрансплантационного агранулоцитоза в нашем исследовании составила 37%.

Повышенная встречаемость тревоги у наших пациентов могла быть связана с неполнотой представлений о предстоящей ауто-ТГСК. Однако отсутствие усиления выраженности тревоги на фоне болевого синдрома, ассоциированного с МРП, можно трактовать как результат высокой организации психологической поддержки медицинскими работниками трансплантационного отделения.

J.W. Tiller и соавт. [33] отмечал возможность развития и/или усугубления депрессивного расстройства на фоне тревоги. В нашем исследовании также отмечено усугубление симптомов депрессии у пациентов с сопутствующим тревожным состоянием. Данный факт

диктует необходимость проведения скрининга психических нарушений у пациентов до ауто-ТГСК для их своевременного выявления и коррекции.

H. Shi и соавт. [34] провели исследование, результаты которого подтвердили, что усиление выраженности депрессивного состояния у пациентов может быть ассоциировано с болевым синдромом. По результатам проведенного нами исследования, эскалация тяжести депрессии на фоне боли, ассоциированной с МРП, наблюдалась у 8 (33%) пациентов, а при мукозите III–IV степени – у всех четырех пациентов.

М. Gruszczyńska и соавт. [35] указывают, что адекватное сотрудничество между пациентом и врачом в процессе лечения имеет первостепенное значение для успешной терапии. В настоящее время неудовлетворительная приверженность лечению является доказанным фактором риска развития различных осложнений заболевания [36, 37]. По результатам нашего исследования, сниженный уровень ИПЛ был выявлен у 51 (88%) пациента, высокий – лишь у 7 (12%), что можно рассматривать как фактор риска развития МРП, дополнительный к основной причине – миелотоксическому агранулоцитозу.

### Заключение

Проведенное нами исследование было сосредоточено на группе больных ММ с МРП, возникшим на фоне посттрансплантационного агранулоцитоза. Были изучены характеристика болевого синдрома, а также наличие и выраженность симптомов тревоги и депрессии. Результаты исследования показали, что чем выше оценка степени болевых ощущений у пациента, тем выше риск развития и/или усугубления психических нарушений, в частности депрессии. Поскольку тревожные и депрессивные расстройства могут оставаться незамеченными и, следовательно, некупируемыми в процессе лечения основного заболевания и его осложнений, стандартом диагностики психического статуса больных сохраняются скрининговое тестирование по специализированным опросникам и клиническое интервью.

Проблема приверженности лечению была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых. Вероятней всего, это объясняется тем, что в приверженность вносят свой вклад очень большое количество факторов, влияющих на совершенно разные стороны этого многогранного и многоликого понятия. Однако по результатам исследования показано, что низкий ИПЛ можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития МРП. Предоставление пациенту достаточных знаний о заболевании, режиме и важности приема препаратов может способствовать увеличению приверженности лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Семиглазова Т.Ю. и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т. 11. – № 3s2. – С. 51. [Semiglazova T.Yu. et al. Practical recommendations for the treatment and prevention of mucositis. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. – 2021. – V. 11. – No 3s2. In Russian]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51.
2. Sonis S.T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities // J. Support Oncol. – 2007. – Т. 5. – No 9. Suppl. 4. – P. 3–11.
3. Popruzhenko T.V. et al. Chemotherapeutic oral mucositis: current state of the problem // Modern dentistry. – 2011. – No 2. – P. 14–20.
4. Менделеева Л.П. и др. Инфекционные осложнения после трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток при гемобластозах // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 7. – С. 33–39. [Mendeleeva L.P. et al. Infectious complications after transplantation of autologous hematopoietic cells in hemoblastoses // Therapeutic archive. – 2005. – V. 77. – No 7. – P. 33–39. In Russian].
5. Miranda-Silva W. et al. Herpesviruses in the oral cavity of patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with oral mucositis // Clinical Oral Investigations. – 2020. – V. 24. – P. 3597–3608. DOI: 10.1007/s00784-020-03234-3.
6. Казеко Л.А. и др. Оральный мукозит: клиника, диагностика, лечение. – Минск: БГМУ, 2021. [Kazeko L.A. et al. Oral mucositis: clinical presentation, diagnostics, treatment. – Minsk: BSMU, 2021. In Russian].
7. Саржевский В.О. и др. Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 343–353. [Sarzhevsky V.O. et al. Changes in the gastrointestinal tract during high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in patients with oncohematological diseases // Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. – 2014. – V. 7. – No 3. – P. 343–353. In Russian].
8. Саржевский В.О. и др. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7. – № 3. – С. 123–128. [Sarzhevsky V.O. et al. Features of pathogenesis, clinical manifestations, prevention and treatment of mucositis in cancer patients // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov. – 2012. – V. 7. – No 3. – P. 123–128. In Russian].
9. Выборных Д.Э. Психические расстройства у больных с заболеваниями системы крови (обзор литературы) // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – № 2. – С. 26–35. [Vybornykh D.E. Mental disorders in patients with diseases of the blood system (literature review) // Mental disorders in general medicine. – 2013. – No 2. – P. 26–35. In Russian].
10. Самушия М.А. и др. Психические расстройства в онкологической практике // Лекции по психосоматике. – 2014. – С. 117–140. [Samushiya M.A. et al. Mental disorders in oncological practice // Lectures on psychosomatics. – 2014. – P. 117–140. In Russian].
11. Казанцева Т.В. и др. Лучевые повреждения полости рта при лечении злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и их психологические аспекты // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – № 4 (13). – С. 52–57. [Kazantseva T.V. et al. Radiation injuries of the oral cavity in the treatment of malignant neoplasms of the maxillofacial region and their psychological aspects // Bulletin of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov. Series: Medical Sciences. – 2018. – No 4 (13). – P. 52–57. In Russian]. DOI: 10.25587/SVFU.2018.4(13).20745.
12. Романенко И.Г. и др. Прогнозирование симптоматики орального мукозита у больных раком слизистой оболочки полости рта. – Минск, 2019. [Romanenko I.G. et al. Prediction of oral mucositis symptoms in patients with oral mucosa cancer. – Minsk, 2019. In Russian].
13. Lalla R.V. et al. Mucositis guidelines leadership group of the multinational association of supportive care in cancer and international society of oral oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // Cancer. – 2014. – V. 120. – No 10. – P. 1453–1461. DOI: 10.1002/cncr.28592.
14. Vokurka S. et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study // Supportive care in cancer. – 2006. – V. 14. – P. 974–976. DOI: 10.1007/s00520-006-0031-z.
15. Торопова И.Ю. и др. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластомами на фоне программной химиотерапии // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56. – № 6. – С. 10–19. [Toropova I.Yu. et al. Clinical monitoring of infectious complications in patients with hematologic malignancies during programmed chemotherapy // Hematology and Transfusiology. – 2011. – V. 56. – No 6. – P. 10–19. In Russian].
16. Sakellari I. et al. A prospective study of incidence, clinical and quality of life consequences of oral mucositis post palifermin prophylaxis in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation // Annals of hematology. – 2015. – Т. 94. – P. 1733–1740. DOI: 10.1007/s00277-015-2437-5.
17. Stiff P.J. et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess

- impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) // Bone marrow transplantation. – 2006. – V. 37. – No 4. – P. 393–401. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705250.
18. Swarm R.A. et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2019. – V. 17. – No 8. – P. 977–1007.
19. Sharifi H. et al. Oral cryotherapy for preventing chemotherapy-induced oral mucositis: An effective but yet neglected strategy // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2017. – V. 13. – No 2. – P. 386–387. DOI: 10.4103/0973-1482.213699.
20. Chen J. et al. Icing oral mucositis: oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant // Journal of Oncology Pharmacy Practice. – 2017. – V. 23. – No 2. – P. 116–120. DOI: 10.1177/1078155215620920.
21. Wang L. et al. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials // PloS one. – 2015. – V. 10. – No 5. – P. e0128763. DOI: 10.1371/journal.pone.0128763.
22. Baysal E. et al. Effects of cryotherapy in preventing oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation patients: Literature review // Complementary Therapies in Clinical Practice. – 2019. – V. 35. – P. 342–347. DOI: 10.1016/j.ctcp.2019.03.017.
23. Stiff P.J. et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – V. 24. – No 33. – P. 5186–5193. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8340.
24. Blijlevens N. et al. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden // Bone marrow transplantation. – 2013. – V. 48. – No 7. – P. 966–971. DOI: 10.1038/bmt.2012.257.
25. Когония Л.М. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2021. – V. 11. – № 3 S2–2. – P. 167–186. [Kogoniya L.M. et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients // Malignant tumors. – 2021. – V. 11. – No 3 S2–2. – P. 167–186. In Russian].
26. Выборных Д.Э. и др. Соматогенные и соматогенно спровоцированные психозы при заболеваниях системы крови. Факторы риска развития соматогенных психозов при заболеваниях системы крови // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – № 7. – С. 38–43. [Vybornykh D.E. et al. Somatogenic and somatogenically provoked psychoses in diseases of the blood system. Risk factors for the development of somatogenic psychoses in diseases of the blood system // Therapeutic archive. – 2008. – V. 80. – No 7. – P. 38–43. In Russian].
27. Von Korff M. et al. An epidemiologic comparison of pain complaints // Pain. – 1988. – V. 32. – No 2. – P. 173–183. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90066-8.
28. Выборных Д.Э. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2019. – Т. 53. – № 2. – С. 20–36. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36. [Vybornykh D.E. et al. Cognitive impairments in patients with hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev. – 2019. – V. 53. – No 2. – P. 20–36. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-2-20-36. In Russian].
29. Heeringa S.G. et al. Applied Survey Data Analysis (2nd ed.). Chapman and Hall/CRC. – 2017. <https://doi.org/10.1201/9781315153278>.
30. Graziutti M.L. et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model // Bone marrow transplantation. – 2006. – V. 38. – No 7. – P. 501–506. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705471.
31. Suzuki N. et al. Symptoms and health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter prospective cohort study // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2022. – V. 52. – No 2. – P. 163–169. DOI: 10.1093/jjco/hyab178.
32. Niazi S. et al. Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma // Blood advances. – 2018. – V. 2. – No 10. – P. 1120–1128. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016717.
33. Tiller J.W.G. Depression and anxiety // Medical Journal of Australia. – 2012. – Т. 1. – № 4. DOI: 10.5694/mja12.10628. PMID: 25370281.
34. Shi H. et al. Pain as a risk factor of depression and anxiety symptoms with multiple myeloma during maintenance therapy // Frontiers in Psychology. – 2022. – V. 13. – P. 1015497. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.1015497.
35. Gruszczyńska M. et al. Selected psychological aspects and medication adherence in oncological patients // Cancer Medicine. – 2020. – V. 9. – No 3. – P. 943–950. DOI: 10.1002/cam4.2691.
36. Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know // Medical care. – 2005. – V. 43. – No 6. – P. 517–520. DOI: 10.1097/01.mlr.0000166617.68751.5f.
37. Kardas P. Prevalence of non-adherence to medication among patients treated for selected chronic conditions // Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. – 2011. – V. 31. – No 184. – P. 215–220.