

На правах рукописи

Терегулова Динара Равильевна

**ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Ахмадеева Лейла Ринатовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой госпитальной терапии №2
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Бакиров Булат Ахатович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
им. академика Л.О.Бадаляна педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Заваденко Николай Николаевич

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии,
медицинской генетики ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Курушина Ольга Викторовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН), 125367, г.Москва, Волоколамское шоссе, д.80

Защита диссертации состоится «__»_____2021 года на заседании Диссертационного совета 21.2.052.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) и на сайтах: www.psma.ru, www.vak.minobrнауки.gov.ru

Автореферат разослан «__»_____2021

Ученый секретарь Диссертационного
совета 21.2.052.01

доктор медицинских наук, доцент

Шулятникова Оксана Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Лимфопролиферативными заболеваниями являются злокачественные и доброкачественные новообразования, развивающиеся из клеток лимфоидного ряда, которые находятся на разных стадиях дифференцировки (Мирсаева Г.Х. и др., 2013). К наиболее часто встречающимся заболеваниям из этой группы среди взрослых относят хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и множественную миелому (ММ). Распространенность хронического лимфолейкоза в Республике Башкортостан составляет $5,24 \pm 0,96$, а множественной миеломы – $1,88 \pm 0,05$ на 100000 (Калимуллина Д.Х., 2004; Бакиров Б.А. и др., 2009). Неврологические осложнения множественной миеломы составляют по разным данным от 10 до 40% случаев и включают поражение как центральной, так и периферической нервных систем (Давтян А.А., 2008; Varga G.et al., 2019). Поражение нервной системы при хроническом лимфолейкозе, в отличие от других лимфопролиферативных заболеваний, диагностируется крайне редко и регистрируется примерно в 1% случаев (Доронин В.А. и др., 2008). Тем не менее, есть основания полагать, что они встречаются чаще. Во-первых, поражения нервной системы весьма часто недооцениваются, поскольку их проявления неспецифичны и специалистам бывает трудно различить повреждение нервной системы при лейкозе от других неврологических состояний. Во-вторых, в большинстве случаев повреждение нервной системы при ХЛЛ является бессимптомным и обнаруживается только при аутопсии (Vargas M.et al.,1987; Cramer S.C. et al.,1996). Диагностике неврологических проявлений указанных заболеваний уделяется недостаточно внимания, особенно на ранних стадиях, чаще всего диагностируется уже тяжелая неврологическая очаговая симптоматика, приводящая к инвалидизации пациентов (Da Silva R.L.,2012). Крайне мало внимания, особенно в отечественной литературе, уделяется церебральным нарушениям при данных заболеваниях, они могут быть «скрытыми» и ускользать от внимания как неврологов, так и других специалистов. Возникновение церебральных нарушений у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой кроме самого неврологического дефицита, усугубляет симптомы тревоги и депрессии, снижает качество жизни, приводит к социальной дезадаптации (Khan M.A.,2016; Aiki S.,2018; Hasegawa T.et al.,2019). Динамичное развитие современной онкогематологии привело к увеличению периода выживаемости пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Все это обуславливает актуальность изучения вопросов, касающихся диагностики и лечения церебральных нарушений у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями и определяет цель работы.

Степень разработанности темы исследования. В мировой и отечественной литературе наиболее изучены неврологические осложнения при лимфопролиферативных

заболеваниях, связанные с проведением полихимиотерапии, и обычно они затрагивают периферическую нервную систему. В Российской Федерации изучены цереброваскулярные нарушения при миелопролиферативных заболеваниях, но при лимфопролиферативных заболеваниях исследования церебральных нарушений не проводилось (Танащян М.М. и др., 2017).

Цель исследования. Целью данной работы является оценка церебральных нарушений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой) для реализации персонализированного подхода в ведении пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить спектр клинических проявлений и структуру церебральных нарушений у пациентов с изучаемыми лимфопролиферативными заболеваниями, включая когнитивные и эмоциональные.

2. Оценить факторы, влияющие на когнитивные функции у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, включая эмоциональные нарушения и качество жизни.

3. Изучить восприятие болезни пациентами с изучаемыми лимфопролиферативными заболеваниями с помощью валидизированных русскоязычных инструментальных психологических методов.

4. Разработать рекомендации по ведению пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой с эмоциональными нарушениями.

Научная новизна

Впервые в Республике Башкортостан и Российской Федерации была определена частота и структура церебральных нарушений у пациентов с (хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой).

Впервые в Республике Башкортостан и Российской Федерации проведена оценка факторов, влияющих на когнитивные функции у пациентов с изучаемыми лимфопролиферативными заболеваниями.

Впервые в Республике Башкортостан и Российской Федерации была проведена оценка восприятия заболевания у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой.

Практическая значимость

Проведение исследования наиболее часто встречающихся церебральных нарушений при лимфопролиферативных заболеваниях (хроническом лимфолейкозе, множественной

миеломе) облегчит их выявление и повысит ориентированность специалистов в данном вопросе. Среди пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями была выделена группа риска по развитию когнитивных нарушений. Рекомендованы к использованию Краткий опросник восприятия болезни и Госпитальную шкалу тревоги и депрессии для быстрой оценки степени психологического дистресса у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, так как это поможет выявить пациентов, особенно нуждающихся в психологической поддержке.

Теоретическая значимость

В результате проведенной работы определен спектр наиболее часто встречающихся церебральных нарушений при лимфопролиферативных заболеваниях (хроническом лимфолейкозе, множественной миеломе), были выделены основные факторы, влияющие на когнитивные функции у пациентов с изучаемыми хроническими лимфопролиферативными заболеваниями.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Большинство церебральных нарушений, возникающих у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, связаны с коморбидной патологией.
2. Основными факторами, влияющими на когнитивные функции у пациентов с изучаемыми лимфопролиферативными заболеваниями, являются возраст, уровень тревоги, уровень образования.
3. Восприятие болезни у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой характеризуется высоким уровнем угрозы заболевания, выраженными эмоциональными реакциями на болезнь и обеспокоенностью заболеванием, что отражает значительный уровень психологического дистресса пациентов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в определении задач и разработке дизайна исследования, отборе пациентов, сборе анамнеза заболевания и жизни, проведении клинического соматического, неврологического, обследования, тестировании больных по специальным шкалам и опросникам, создании базы данных пациентов, статистической обработке полученных результатов, их анализе и обобщении, формулировке выводов, написании диссертации.

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования подтверждают репрезентативность выборки, научный дизайн, использование современных клинических, инструментальных и статистических методов исследования.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих российских и международных конференциях: Всероссийская (с международным участием) конференция молодых ученых «Будущее неврологии», г.Казань, февраль 2019г.; XXV Российская научно-практическая конференция с международным участием: Медицина боли: от понимания к действию, г.Казань, май 2019г.;V-й конгресс Европейской академии неврологии, г. Осло, июнь 2019г.; XVI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы», г.Москва, октябрь 2019г.;XXIV Всемирный конгресс неврологов, г.Дубай, октябрь 2019г.;Международная поведенческая неврология - Видеоконференция, г.Торонто, март 2020г.;Межрегиональный круглый стол: совет экспертов по заболеваниям системы крови и кроветворных органов с целью улучшения выявления пациентов и своевременного начала терапии в практике врача терапевта, г.Казань, апрель 2021г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, среди которых 6 статей - в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов научных исследований, и 1 статья в журнале, индексируемом в Web of Science и Scopus.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах неврологии и госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами лечебного факультета и ординаторами, а также в лечебном процессе при ведении пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями врачами гематологами и неврологами ГКБ№13 и РКБ им.Г.Г.Куватова г.Уфы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав - обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 40 отечественных и 175 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 57 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено полное клиническое, неврологическое, нейропсихологическое обследование пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, находящихся на стационарном лечении в отделениях гематологии ГКБ №13 и РКБ им.Куватова г.Уфы. Повторное обследование проводилось в динамике спустя 3 месяца после первичного осмотра, также в период нахождения пациентов в стационаре и проведения им полихимиотерапии.

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз ХЛЛ или ММ у пациента; подписанное добровольное информированное согласие. Критериями исключения являлись: тяжелое физическое состояние, препятствующее обследованию больных (декомпенсация сопутствующей соматической патологии, существенная инвалидизация, связанная с соматическими, онкологическими, психическими, неврологическими заболеваниями); отказ от участия в исследовании (пациент в любое время может прекратить свое участие в клиническом наблюдении по любой причине); отказ от подписания добровольного информированного согласия.

Всего в исследование было включено 130 пациентов с диагнозом лимфопролиферативного заболевания (59 женщин и 71 мужчина) в возрасте от 42 до 86 лет, из них 62 пациента с хроническим лимфолейкозом и 68 с множественной миеломой. Средний возраст пациентов составил $64,07 \pm 9,56$ лет. Повторно осмотрено в динамике 122 пациента. 8 пациентов умерло за период динамического наблюдения (в течение 3 месяцев после первичного осмотра), из них 4 пациента с ММ (2 мужчин и 2 женщины) и 4 пациента с ХЛЛ (2 мужчин и 2 женщины).

Для оценки когнитивных функций использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa), для скрининга и субъективной диагностики тревоги и депрессии - «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS), для оценки качества жизни - Опросник оценки функций онкологического больного - FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, Version-4), для оценки восприятия заболевания пациентом - Краткий опросник по восприятию болезни (Brief Illness Perception Questionnaire - BIPQ).

Результаты исследования

Клинико-неврологическая характеристика пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

У пациентов с множественной миеломой преобладали жалобы, связанные с болевым синдромом – боли в спине и костях, также отмечались жалобы на слабость, головокружение, головную боль, снижение памяти, шаткость и неустойчивость. Пациенты с хроническим лимфолейкозом преимущественно жаловались на общую слабость, шаткость и неустойчивость, шум в ушах, снижение слуха, головокружение, снижение памяти, головные боли. Только 17 человек из 130 (13,08%) не предъявляли жалоб при активном расспросе.

У 36 пациентов из 130 (27,69%) не было выявлено изменений в неврологическом статусе. В основном это были пациенты без сопутствующих заболеваний и более молодого возраста по сравнению с общей выборкой. Структура распределения неврологических синдромов у пациентов представлена на рисунке 1.

В неврологическом статусе у пациентов преобладал вестибуло-атактический синдром – 57 (43,85%), основными симптомами которого были несистемное головокружение, шаткость, неустойчивость походки, проблемы с координацией и мелкой моторикой, трудности при письме. Симптомы были разной степени тяжести, от легких проявлений до тяжелых координаторных нарушений. Средний возраст пациентов из данной группы был выше по сравнению с основной выборкой практически на 10 лет - $67,2 \pm 8,91$ лет, при этом 82,35% пациентов имели сопутствующие заболевания. Преимущественно это были сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС, ЦВЗ) – у 64,71% пациентов. Также в этой группе были пациенты с последствиями черепно-мозговой травмы (ушиб головного мозга различной степени тяжести) – 10,59%, пациенты с сахарным диабетом - 5,89%.

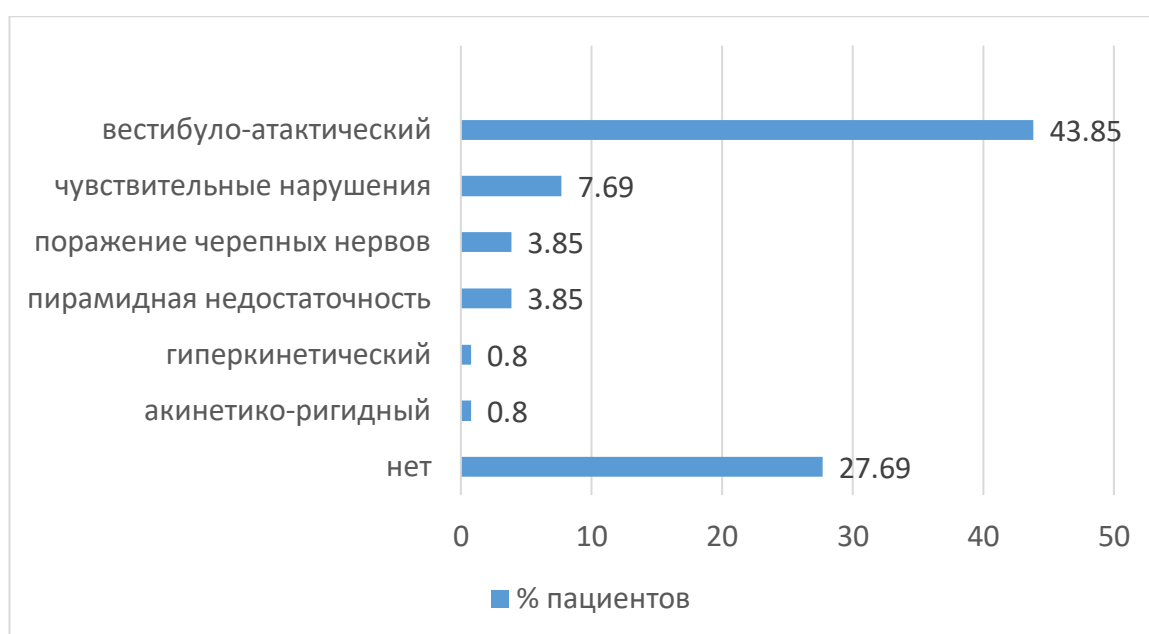


Рисунок 1 - Структура неврологических синдромов у пациентов (N=130)

Чувствительные нарушения были отмечены у 7,69%, из них - полинейропатия у 5,38% и гемигипестезия у 2,31% пациентов. Гемигипестезия была у пациентов после перенесенных ранее ОНМК (до дебюта лимфопролиферативного заболевания), а полинейропатия возникла у пациентов с множественной миеломой как осложнение полихимиотерапии. Поражение черепных нервов выявлено у 5 человек (3,85%), из них у 3 – после ранее перенесенного ОНМК, у 1 - после перенесенной ЧМТ, у 1 – в результате интракраниальной плазмцитомы.

Когнитивные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

В начале исследования из 130 пациентов 78,46% имели когнитивные нарушения (MoCA<26), при этом только 33,85% жаловались на снижение памяти. Средний балл по шкале MoCA составил 23[20;25] балла. Спустя 3 месяца из 122 пациентов 81,97% имели когнитивные нарушения (MoCA<26). Средний балл по шкале MoCA составил 23 [19;24] балла. Средний

возраст пациентов с нормальными результатами по шкале MoCA составил $55,91 \pm 8,5$ лет, а пациентов с когнитивными нарушениями - $65,94 \pm 8,43$. Тест Вилкоксона показал статистически значимые различия в показателях MoCA в начале исследования и в динамике ($p=0,00$). Была выявлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляционная связь: чем старше были пациенты, тем ниже были показатели MoCA ($R= -0,42$; $p=0,00$). По результатам дисперсионного анализа не было выявлено влияния пола, диагноза лимфопролиферативного заболевания и длительности заболевания на показатели MoCA как в начале исследования, так и спустя 3 месяца ($p>0,05$). По результатам дисперсионного анализа было отмечено статистически значимое влияние уровня образования на показатели когнитивных функций как в начале исследования, так и спустя 3 месяца: пациенты с высшим образованием имели более высокие баллы по шкале MoCA, самые низкие баллы были у пациентов с общим средним образованием ($p<0,05$).

Эмоциональные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Из 130 пациентов 4 пациента не смогли заполнить опросники HADS, FACT-G и VIPQ из-за выраженных когнитивных нарушений. В итоге в начале исследования были проанализированы данные 126 пациентов, а через 3 месяца – 119 человек.

Из 126 пациентов более, чем у половины отмечались признаки тревоги по шкале HADS: субклинической – у 38 (30,16%), клинически выраженной – у 28 (22,22%). У 60 пациентов (47,62%) не было выявлено симптомов тревоги по шкале HADS. Спустя 3 месяца при обследовании 119 человек количество пациентов с клинически выраженной тревогой увеличилось до 33 (27,73%), с субклинической тревогой – осталось на том же уровне - 36 (30,25%). Число пациентов без признаков тревоги по шкале HADS уменьшилось до 50 (42,02%).

Из 126 пациентов более, чем у половины отмечались признаки депрессии по шкале HADS: субклинической – у 46 (36,51%), клинически выраженной – у 23 (18,25%). У 57 пациентов (45,24%) не было выявлено симптомов депрессии по шкале HADS. Спустя 3 месяца при обследовании 119 человек количество пациентов с клинически выраженной депрессией увеличилось до 26 (21,85%), с субклинической депрессией – до 47 (39,49%). Число пациентов без признаков депрессии по шкале HADS уменьшилось до 46 (38,66%). Различия между показателями шкалы HADS при оценке в динамике были статистически значимы (для теста Вилкоксона $p<0,05$). Более высокие уровни тревоги наблюдались у пожилых пациентов как в начале исследования, так и спустя 3 месяца ($p<0,05$). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты корреляционного анализа связи возраста и показателей по шкале HADS

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена R		Значение p
	В начале исследования		
Возраст& HADS-T	0,268219		0,002393*
Возраст& HADS-D	0,160279		0,073004
Спустя 3 месяца			
Возраст& HADS-T	0,237813		0,009206*
Возраст& HADS-D	0,171434		0,062292

*-результаты статистически значимы при $p < 0,05$

Примечание: HADS-T показатели тревоги по шкале HADS; HADS-D – показатели депрессии по шкале HADS.

Для оценки влияния пола, образования, длительности заболевания на уровни тревоги и депрессии был проведен дисперсионный анализ. Средние показатели уровня тревоги у женщин были выше как в начале исследования, так и спустя 3 месяца ($p < 0,05$). Различия в основном диагнозе лимфопролиферативного заболевания не влияли на показатели Госпитальной шкалы тревоги и депрессии ($p > 0,05$). Пациенты с высшим образованием имели более низкие показатели по уровню тревоги и депрессии по сравнению с пациентами со средним специальным и средним общим образованием ($p < 0,05$). Не было отмечено влияния длительности заболевания на показатели тревоги и депрессии по шкале HADS ($p > 0,05$). Для оценки связи когнитивных и аффективных нарушений был проведен корреляционный анализ показателей по шкалам MoCA и HADS (таблица 2). Пациенты с более высокими уровнями тревоги и депрессии имели более низкие баллы по шкале MoCA.

Таблица 2 - Результаты корреляционного анализа связи уровня тревоги и депрессии по шкале HADS и показателей MoCA

Показатели	MoCA			
	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	R**	p-value	R	p-value
HADS-T	-0,255806	0,003839*	-0,225616	0,013621*
HADS-D	-0,189732	0,033347	-0,170191	0,064243

*-результаты статистически значимы при $p < 0,05$

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Примечание: HADS-T показатели тревоги по шкале HADS; HADS-D – показатели депрессии по шкале HADS.

Оценка качества жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Показатели качества жизни пациентов по опроснику FACT-G были низкими по всем модулям. При оценке показателей в динамике для всех модулей опросника, кроме сферы функционального благополучия FWB, выявлены статистически значимые различия в виде снижения показателей качества жизни (таблица 3).

Таблица 3 - Динамика показателей по опроснику FACT-G

показатель*	В начале исследования	Спустя 3 месяца	Значение p
FACT-G Total	57,5 [48,1;66,0]	54,0 [46,9;58,0] **	0,00
PWB	15,5 [12,0;18,0]	14,0 [12,0;17,0] **	0,00
SWB	15,7 [13,7;20,0]	16,0 [12,9;20,0] **	0,00
EWB	14,0 [11,0;17,0]	13,0 [11,0;16,0] **	0,00
FWB	12,5 [10,0;16,0]	11,0 [9,0;13,0]	0,72

*данные представлены медианой и квартилями

**анализ данных проводился с помощью критерия Вилкоксона, отмечены результаты с $p < 0,05$

Примечание: FACT-G-Total – общий балл по опроснику FACT-G, PWB – модуль физического благополучия, SWB – модуль социального/семейного благополучия, EWB – модуль эмоционального благополучия, FWB – модуль функционального благополучия.

По результатам корреляционного анализа Спирмена не было выявлено влияния возраста на показатели опросника FACT-G ($p > 0,05$).

Для оценки влияния таких факторов, как пол, образование, диагноз основного лимфопролиферативного заболевания и его длительности на показатели качества жизни по опроснику FACT-G был проведен многофакторный дисперсионный анализ MANOVA. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы, не было выявлено статистически значимого влияния пола и длительности заболевания на показатели качества жизни во всех жизненных сферах и общий балл опросника FACT-G. У пациентов с множественной миеломой были статистически значимые более низкие показатели в сфере физического благополучия PWB, по сравнению с пациентами с хроническим лимфолейкозом спустя 3 месяца. Пациенты с более высоким уровнем образования имели более высокие показатели по модулю эмоционального благополучия и общему баллу опросника FACT-G.

Таблица 4 - Влияние различных факторов на показатели опросника FACT-G

Показатели опросника	Значение p^*			
	Фактор			
	Пол (м/ж)	Диагноз	Длительность заболевания	Образование
	В начале исследования			
FACT-G-Total	0,531382	0,373440	0,825413	0,094938
PWB	0,688139	0,108034	0,753555	0,437300
SWB	0,053706	0,669577	0,993010	0,416353
EWB	0,992291	0,847404	0,196184	0,009224*
FWB	0,463815	0,201173	0,806522	0,115718
	Через 3 месяца			
FACT-G-Total	0,132879	0,133010	0,751330	0,004142*
PWB	0,124140	0,020305*	0,382867	0,148758
SWB	0,114900	0,629895	0,663836	0,138341
EWB	0,218857	0,932441	0,383829	0,017069*
FWB	0,903248	0,523368	0,066133	0,220907

*-результаты статистически значимы при $p < 0,05$

Примечание: FACT-G-Total – общий балл по опроснику FACT-G, PWB – модуль физического благополучия, SWB – модуль социального/семейного благополучия, EWB – модуль эмоционального благополучия, FWB – модуль функционального благополучия.

Восприятие заболевания у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой

По результатам Краткого опросника по восприятию болезни (VIPQ) пациенты выделили следующие, по их мнению, причины развития у них заболевания: вредное производство – 9 (7%), стресс – 54 (41,5%), наследственность – 4 (3%), тяжелая работа – 22 (16,9%), питание – 8 (6,2%), курение – 7 (5,4%), экология – 11 (8,5%), другие причины – 20 (15,4%), не дали ответа – 47 (36,2%).

Общий уровень угрозы болезни у пациентов был высоким. Результаты по опроснику VIPQ представлены в таблице 5. Для всех пунктов, кроме VIPQ-2, VIPQ-5 и VIPQ-6 имеются статистически значимые различия в значениях в динамике при $p < 0,05$. Не было выявлено статистически значимой связи между возрастом пациентов и показателями опросника VIPQ в начале исследования ($p > 0,05$). Спустя 3 месяца исследования выявлена статистически

значимая слабая положительная корреляционная связь между возрастом пациентов и показателями пунктов VIPQ-3, VIPQ-8 ($p < 0,05$).

Таблица 5 - Динамика показателей по опроснику VIPQ

Показатель*	В начале исследования	Спустя 3 месяца	p-уровень
VIPQ-1	8 [5;10]	8 [6;10]**	0,000
VIPQ-2	8 [6;10]	9 [6;10]	0,337
VIPQ-3	7 [4;9]	7 [5;9]**	0,000
VIPQ-4	8 [6;10]	8 [7;10]**	0,010
VIPQ-5	8 [6;10]	8 [6;10]	0,193
VIPQ-6	8 [6;10]	9 [7;10]	0,171
VIPQ-7	8 [5;10]	8 [6;10]**	0,033
VIPQ-8	7 [4;9]	8 [5;9]**	0,007
VIPQ-Total	46,5 [39;52]	46 [40;52]**	0,000

Примечание: VIPQ-1 – последствия болезни; VIPQ-2 – течение болезни; VIPQ-3 – личный контроль; VIPQ-4 контроль лечения; VIPQ-5- идентификация болезни; VIPQ-6 – обеспокоенность болезнью; VIPQ-7 понятность болезни; VIPQ-8 – эмоциональные реакции на болезнь; VIPQ-Total – общий уровень угрозы болезни.

*данные представлены медианой и квартилями

**анализ данных проводился с помощью критерия Вилкоксона, отмечены результаты с $p < 0,05$

Для оценки взаимосвязи показателей качества жизни и восприятия заболевания был проведен корреляционный анализ Спирмена между результатами опросников FACT-G и VIPQ. Была выявлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная связь между общим баллом по шкале FACT-G, его модулями физического и функционального благополучия (PWB, FWB) и пунктами опросника VIPQ №1,5,6 и 8, отражающими соответственно последствия болезни, идентификацию болезни, обеспокоенность болезнью и эмоциональные реакции на болезнь ($p < 0,05$). Чем ниже был балл по опроснику FACT-G, тем выше баллы по этим пунктам опросника VIPQ. Чем выше были показатели качества жизни по модулю функционального благополучия, тем лучше, по мнению пациентов, они контролировали заболевание. Не было выявлено статистически значимой связи между всеми показателями опросника VIPQ и модулем социального/семейного благополучия по опроснику FACT-G ($p > 0,05$). Наибольшая по силе отрицательная корреляционная связь – средняя – была выявлена между модулем эмоционального благополучия EWB и 8 пунктом опросника VIPQ – эмоциональные реакции на болезнь ($R = -0,58$; $p = 0,00$). Чем ниже были показатели в сфере

эмоционального благополучия пациентов, тем более сильное эмоциональное влияние оказывало заболевание на пациентов.

По результатам дисперсионного анализа в целом не было отмечено статистически значимого влияния пола, диагноза лимфопролиферативного заболевания, длительности заболевания и уровня образования как в начале исследования, так и в динамике, на ответы по пунктам опросника VIPQ, кроме некоторых. Так, было выявлено влияние пола на результаты спустя 3 месяца пункта 8, отражающего эмоциональные реакции на болезнь, а также на общий уровень угрозы болезни: у женщин результаты были выше ($p=0,01$). Пациенты с более низким уровнем образования в меньшей мере были склонны считать, что проводимое лечение помогает бороться с заболеванием, так же они в большей степени испытывали негативные эмоциональные реакции на свое заболевание ($p=0,00$). Было отмечено статистически значимое влияние длительности заболевания на пункты опросника 2 (течение заболевания) и 5 (идентификация болезни) в начале исследования ($p<0,05$). На рисунке 3 видно, что наименьшее количество симптомов испытывают пациенты со стажем заболевания 6-12 месяцев, наибольшее - с длительностью заболевания более 3 лет (рисунок 3).

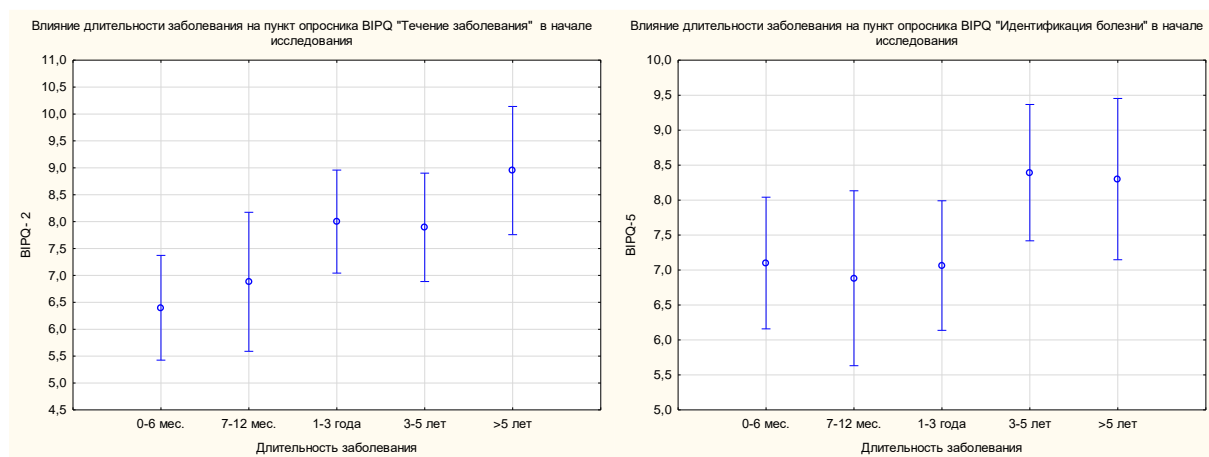


Рисунок 2 - Результаты дисперсионного анализа влияния длительности заболевания на показатели опросника VIPQ, отражающие течение (VIPQ-2) и идентификацию болезни (VIPQ-5) у пациентов в начале исследования

Влияние тревоги и депрессии на показатели качества жизни, восприятия заболевания и когнитивные нарушения

У пациентов с наличием симптомов тревоги и депрессии по шкале HADS были более низкие показатели модулей физического, эмоционального, функционального благополучия и общего уровня качества жизни по опроснику FACT-G, более высокий уровень угрозы болезни, более выражены обеспокоенность заболеванием и негативные реакции на болезнь (таблицы 6,7).

Таблица 6 - Сравнение показателей в группах пациентов с тревогой и без тревоги

Показатель	Группа 1	Группа 2	p-уровень для теста Манна- Уитни
	HADS-T ≤7 баллов; N=60	HADS-T ≥8 баллов; N=66	
	Me [Q1;Q3] *	Me[Q1;Q3]	
FACT-G- Total	62 [54,5;70,85]	52,9 [46;60]	0,00**
PWB	17 [14;20]	13 [10;17]	0,00**
SWB	16 [13,85;19,5]	15,2 [13,7;20,6]	0,88
EWB	16 [13;19]	12 [9;15]	0,00**
FWB	14,5 [10;17]	11 [9;11]	0,00**
BIPQ-1	7 [5;10]	8 [6;10]	0,16
BIPQ-2	9 [5,5;10]	8 [7;10]	0,37
BIPQ-3	7 [5;10]	7 [4;9]	0,53
BIPQ-4	8,5 [6;10]	7 [5;9]	0,17
BIPQ-5	7,5 [4,5;10]	8 [7;10]	0,10
BIPQ-6	7 [5;10]	9 [7;10]	0,01**
BIPQ-7	8 [5;10]	8 [5;10]	0,47
BIPQ-8	5 [2;7]	8 [7;9]	0,00**
BIPQ-Total	42,5 [34;50]	48 [42;55]**	0,00**
MoCA	24 [22;26]	23 [20;24]	0,01**

Примечание: FACT-G-Total – общий уровень качества жизни; PWB – модуль физического благополучия; SWB – модуль социального благополучия; EWB – модуль эмоционального благополучия; FWB – модуль функционального благополучия; BIPQ-1 – последствия болезни; BIPQ-2 – течение болезни; BIPQ-3 – личный контроль; BIPQ-4 контроль лечения; BIPQ-5- идентификация болезни; BIPQ-6 – беспокойность болезнью; BIPQ-7 понятность болезни; BIPQ-8 –эмоциональные реакции на болезнь; BIPQ-Total – общий уровень угрозы болезни; MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; HADS-T – тревога по шкале HADS.

* - данные представлены медианой и квантилями;

** - различия статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 7 - Сравнение показателей в группах пациентов с депрессией и без депрессии

Показатель	Группа 3 HADS-D \leq 7 баллов; N1=57	Группа 4 HADS-D \geq 8 баллов; N2=69	p-уровень для теста Манна- Уитни
	Me [Q1;Q3] *	Me[Q1;Q3]	
FACT-G- Total	62 [54;71,6]	53,4 [46;60]	0,00**
PWB	17 [13;20]	13 [11;17]	0,00**
SWB	16 [14;20,6]	15 [12;18]	0,05
EWB	15 [12;18]	13 [10;16]	0,00**
FWB	13 [11;17]	11 [9;15]	0,00**
BIPQ-1	8 [5;10]	8 [6;10]	0,16
BIPQ-2	9 [5;10]	8 [7;10]	0,75
BIPQ-3	7 [5;10]	7 [4;9]	0,20
BIPQ-4	9 [6;10]	7 [5;9]	0,09
BIPQ-5	8 [5;10]	8 [7;10]	0,33
BIPQ-6	7 [5;10]	8 [7;10]	0,07**
BIPQ-7	9 [6;10]	7 [5;10]	0,14
BIPQ-8	5 [2;8]	8 [6;9]	0,00**
BIPQ-Total	43 [34;50]	47 [41;54]	0,00**
MoCA	24 [22;26]	23 [20;24]	0,05

Примечание: FACT-G-Total – общий уровень качества жизни; PWB – модуль физического благополучия; SWB – модуль социального благополучия; EWB – модуль эмоционального благополучия; FWB – модуль функционального благополучия; BIPQ-1 – последствия болезни; BIPQ-2 – течение болезни; BIPQ-3 – личный контроль; BIPQ-4 контроль лечения; BIPQ-5-идентификация болезни; BIPQ-6 – беспокойность болезнью; BIPQ-7 понятность болезни; BIPQ-8 –эмоциональные реакции на болезнь; BIPQ-Total – общий уровень угрозы болезни; MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; HADS-D –депрессия по шкале HADS.

* - данные представлены медианой и квантилями;

** - различия статистически значимы при $p<0,05$

Влияние сопутствующих заболеваний, в том числе неврологических, на когнитивные, эмоциональные нарушения, восприятие болезни у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой

Для оценки возможного влияния сопутствующих заболеваний на показатели MoCa-теста, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, качества жизни и восприятия болезни, все пациенты были разделены на три группы: 1 группа - пациенты без сопутствующих заболеваний в анамнезе ($N_1=35$); 2 группа – пациенты с сопутствующими заболеваниями нервной системы ($N_2 = 17$); 3 группа – пациенты с другими сопутствующими заболеваниями ($N_3=78$). Заболевания нервной системы включали в себя: цереброваскулярные заболевания, в том числе перенесенные ОНМК, посттравматическую энцефалопатию, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор. Пациенты 3 группы имели следующие сопутствующие заболевания – сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), заболевания почек (миеломная нефропатия, ХПН), заболевания органов ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, хронический холецистит), заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит); сахарный диабет и другую онкопатологию (рак желудка, рак прямой кишки). Результаты сравнения трех групп представлены в таблице 8.

Таблица 3. – Сравнение средних значений шкал и опросников у пациентов в различных группах

Шкала / Опросник	Группа 1 ($N_1=35$)		Группа 2 ($N_2 = 17$)		Группа 3 ($N_3=78$)		p-уровень для теста Краскела- Уоллиса
	$m \pm \sigma$	Me[Q ₁ ;Q ₃]	$m \pm \sigma$	Me[Q ₁ ;Q ₃]	$m \pm \sigma$	Me[Q ₁ ;Q ₃]	
MoCa	24,43±2,65	25[23;26]	19,53±4,46	20[17;23]	22,09±4,08	23[20;25]	0,000*
HADS-T	6,40±3,52	7[4;9]	8,53±4,07	8[6;12]	7,84±3,85	8[5;10]	0,089
HADS-D	6,46±3,64	7[4;10]	8,33±3,44	7[6;10]	8,00±3,71	8[6;10]	0,114
FACT-G- Общий	63,04±16,07	61[48;79]	57,86±11,78	55[50;71]	56,18±11,05	57[48;62]	0,176
PWB	17,43±5,44	17[14;21]	14,00±5,30	13[12;18]	14,53±4,33	14[11;18]	0,022*
SWB	16,21±5,17	16[13,7;20]	17,59±4,68	16[14;22]	16,25±4,15	15,2[13;19,5]	0,708
EWB	15,34±4,86	15[12;18]	14,13±4,53	15[12;18]	13,32±4,03	13[10;16]	0,062
FWB	14,06±6,48	14[10;19]	12,13±5,80	12[9;16]	12,05±4,04	12[9;15]	0,360
BIPQ-1	6,86±2,81	7[5;10]	7,47±3,02	8[5;10]	7,45±2,60	8[5;10]	0,486
BIPQ-2	6,89±3,23	8[5;10]	7,87±3,11	10[7;10]	7,92±2,47	8[7;10]	0,255

ВІРQ-3	6,34±3,18	6[4;9]	7,67±3,27	9[5;10]	6,51±3,15	7[4;9]	0,195
ВІРQ-4	7,46±2,37	8[5;10]	7,07±2,40	7[5;9]	7,61±2,26	8[6;10]	0,680
ВІРQ-5	7,03±2,54	7[6;10]	5,87±2,85	6[4;8]	8,11±2,49	8[6;10]	0,008*
ВІРQ-6	6,57±3,00	7[5;10]	8,20±2,42	9[7;10]	7,82±2,49	8[7;10]	0,065
ВІРQ-7	7,23±2,62	7[5;10]	8,07±2,84	9[7;10]	7,41±2,66	8[5;10]	0,489
ВІРQ-8	5,46±3,13	6[2;8]	7,53±3,18	9[5;10]	6,45±3,19	7[5;9]	0,047*
ВІРQ- Общий	41,63±13,15	45[34;53]	44,75±9,09	45,5[39,5;50]	46,07±10,98	48[40;53]	0,247

*- при значениях $p < 0,05$ различия в группах статистически значимы

Примечание: $m \pm \sigma$ - среднее±стандартное отклонение; $Me [Q_1;Q_3]$ – медиана и интерквартильный размах; MoCa – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; HADS-T – уровень тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии; HADS-D – уровень депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии; FACT-G-Общий – общий уровень качества жизни; PWB – модуль физического благополучия; SWB – модуль социального благополучия; EWB – модуль эмоционального благополучия; FWB – модуль функционального благополучия; ВІРQ-1 – последствия болезни; ВІРQ-2 – течение болезни; ВІРQ-3 – личный контроль; ВІРQ-4 контроль лечения; ВІРQ-5- идентификация болезни; ВІРQ-6 – обеспокоенность болезнью; ВІРQ-7 понятность болезни; ВІРQ-8 –эмоциональные реакции на болезнь; ВІРQ-Общий – общий уровень угрозы болезни.

Как видно из результатов таблицы, были выявлены статистически значимые различия между группами в показателях MoCa-теста, модуля физического благополучия PWB опросника FACT-G, пунктов 5 и 8 опросника ВІРQ, отражающих соответственно идентификацию заболевания и эмоциональные реакции на болезнь.

Пациенты без сопутствующей патологии (группа 1) имели более высокие показатели MoCa-теста - 25[23;26]балла, пациенты с сопутствующими заболеваниями нервной системы (группа 2) имели худшие показатели шкалы MoCa - 20[17;23] балла. У пациентов с сопутствующими заболеваниями нервной системы были более выраженные эмоциональные реакции на болезнь (9[5;10]).

Таким образом, по результатам проведенного внутригруппового анализа видно, что наличие сопутствующих заболеваний, особенно патологии нервной системы, негативно оказывает влияние на когнитивные функции пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой. Среди пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями наиболее низкие показатели качества жизни в сферах эмоционального и физического благополучия имели пациенты с различными сопутствующими заболеваниями. Пациенты с

хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой без дополнительной патологии имели более низкие показатели общего уровня угрозы болезни, эмоциональных реакций и обеспокоенность заболеванием.

Выводы

1. Большинство церебральных нарушений, возникающих у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, связаны с коморбидной патологией. Ведущими неврологическими синдромами являются: вестибуло-атактический (43,85%), когнитивные нарушения (78,46%), эмоциональные расстройства различной степени тяжести (симптомы депрессии – 54,76%, тревоги – 52,38%). Из когнитивных доменов в большей степени страдают память и исполнительные функции.

2. Основными факторами, негативно влияющими на когнитивные функции пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, являются возраст, наличие симптомов тревоги. Продолжительность заболевания, пол и диагноз не влияли на показатели шкалы MoCA. Пациенты с высоким уровнем образования имели более высокие баллы по шкале MoCA.

3. Пациенты с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой воспринимают свое заболевание как значительную угрозу их здоровью и жизни, при этом у них отмечаются выраженные негативные реакции на болезнь и обеспокоенность заболеванием. Для данных заболеваний характерна высокая идентификация болезни (пациенты испытывают множество симптомов заболевания), которая коррелировала с низким уровнем качества жизни и высокими уровнями тревоги и депрессии. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями считают, что достаточно контролируют заболевание, положительно оценивают эффективность лечения, хорошо понимают своё заболевание.

4. Для оценки эмоциональных нарушений пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями рекомендуется использовать Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, для косвенной оценки эмоциональных нарушений - Краткий опросник по восприятию болезни и Опросник оценки функций онкологического больного.

Практические рекомендации

1. Клиницистам следует учитывать, что у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями при наличии сопутствующей патологии более вероятно развитие церебральных нарушений.

2. При ведении пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой рекомендуется быть настороженными в отношении пациентов из группы риска по развитию

когнитивной дисфункции: пожилого возраста, с низким уровнем образования, с высоким уровнем тревоги.

3. Специалистам, работающим с пациентами с лимфопролиферативными заболеваниями, предлагается использовать Госпитальную шкалу тревоги и депрессии для скрининга эмоциональных нарушений, а также Краткий опросник восприятия болезни как дополнительный психодиагностический инструмент, поскольку внутренняя картина заболевания влияет на процессы адаптации к болезни и на приверженность пациентов лечению. Также, по результатам Краткого опросника по восприятию болезни можно косвенно судить о качестве жизни пациентов и наличии у них эмоциональных нарушений.

4. Пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями необходимо оказывать психологическую поддержку, особенно тем, кто только начал лечение, так как психоэмоциональное состояние пациентов влияет на качество жизни и восприятие заболевания.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Терегулова, Д.Р. Неврологические осложнения хронического лимфолейкоза у взрослых / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Л.Р.Ахмадеева, Д.Э.Байков // Неврологический вестник (журнал имени В.М.Бехтерева). – 2015. – Т.17, №3. – С.59-66. (из перечня ВАК)
2. Терегулова, Д.Р. Современные представления о церебральных нарушениях при лимфопролиферативных заболеваниях / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Л.Р.Ахмадеева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, №10. – С. 45-48. (из перечня ВАК)
3. Терегулова, Д.Р. Влияние полихимиотерапии на когнитивные функции у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Л.Р.Ахмадеева // Пермский медицинский журнал. - 2018. – Т.35, №6. – С.73-81. (из перечня ВАК)
4. Терегулова, Д.Р. Боли, тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Л.Р.Ахмадеева // Российский журнал боли. – 2019. - №17(СВ). – С.103. (из перечня ВАК)
5. Терегулова, Д.Р. Влияние аффективных и когнитивных нарушений на качество жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Л.Р.Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. - 2019. -№ 4. – С.5-8. (из перечня ВАК)

6. Терегулова, Д.Р. Когнитивные нарушения, тревога и депрессия у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями / Д.Р.Терегулова, Л.Р.Ахмадеева, Б.А.Бакиров // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2021. – Т.17, №1 (Приложение «Нервные болезни»). – С.151-155. (из перечня ВАК)
7. Терегулова, Д.Р. Неврологические осложнения множественной миеломы: обзор литературы и результаты собственных исследований / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Л.Р.Ахмадеева // Неврология Сибири. – 2015. - № 2. – С. 14-23.
8. Терегулова, Д.Р. Особенности медико-социальной реабилитации у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с учетом нейропсихологического статуса / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Л.Р.Ахмадеева // Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности : материалы VIII Международной научно-практической конференции (октябрь 2019 г.) / отв. ред. Ю.Ю. Шурыгина. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГУТУ, 2019. – С.243-245.

Список использованных сокращений

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ММ – множественная миелома

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз

ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание

ВРQ - Краткий опросник по восприятию болезни

EWB - сфера эмоционального благополучия

FACT-G - опросник оценки функций онкологического больного

FWB- сфера функционального благополучия

HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии

MoCA - Монреальская шкала оценки когнитивных функций

PWB - сфера физического благополучия

SWB - сфера социального или семейного благополучия

Подписано в печать 26.10.2021.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 2,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 98/2021.
Отпечатано в типографии АмегаPRINT
Адрес: 450078, г. Уфа, ул.8 марта 32/1
e-mail:8marta@amegaprint.ru