

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Терегулова Динара Равильевна

**Церебральные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными
заболеваниями**

3.1.24. Неврология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ахмадеева Лейла Ринатовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Бакиров Булат Ахатович

Уфа – 2021

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1. Поражение центральной нервной системы при хроническом лимфолейкозе...	10
1.2. Поражение центральной нервной системы при множественной миеломе.....	19
1.3. Нейротоксичность препаратов, используемых для полихимиотерапии, и их влияние на когнитивные функции.....	27
1.4. Эмоциональные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и их влияние на качество жизни.....	34
1.5. Восприятие болезни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.....	37
Глава 2. Материалы и методы исследования	41
2.1. Материалы исследования.....	41
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Статистическая обработка результатов.....	48
2.4. Соблюдение этики.....	49
Глава 3. Результаты исследования	50
3.1. Клинико-неврологическая характеристика пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.....	50
3.2. Когнитивные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.....	56

3.3. Эмоциональные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.....	63
3.4. Оценка качества жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.....	73
3.5. Влияние различных факторов на качество жизни, эмоциональные и когнитивные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.....	79
3.6. Восприятие заболевания у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой.....	93
3.7. Влияние тревоги и депрессии на показатели качества жизни, восприятия заболевания и когнитивные нарушения.....	108
3.8. Влияние сопутствующих заболеваний, в том числе неврологических, на когнитивные, эмоциональные нарушения, восприятие болезни у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой.....	115
Глава 4. Обсуждение.....	125
Выводы.....	139
Практические рекомендации.....	140
Список сокращений.....	141
Список литературы.....	144
Приложения.....	168

Введение

Актуальность исследования

Лимфопролиферативными заболеваниями являются злокачественные и доброкачественные новообразования, развивающиеся из клеток лимфоидного ряда, которые находятся на разных стадиях дифференцировки [12]. 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 [13,24]. Неврологические осложнения множественной миеломы составляют по разным данным от 10 до 40% случаев и включают поражение как центральной, так и периферической нервных систем [7]. Поражение нервной системы при хроническом лимфолейкозе, в отличие от других лимфопролиферативных заболеваний, диагностируется крайне редко и регистрируется примерно в 1% случаев [19,139]. 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 [50,76]. Диагностике неврологических проявлений указанных заболеваний уделяется недостаточно внимания, особенно на ранних стадиях, чаще всего диагностируется уже тяжелая неврологическая очаговая симптоматика, приводящая к инвалидизации пациентов. В мировой и отечественной литературе наиболее изучены неврологические осложнения, связанные с проведением полихимиотерапии, и обычно они затрагивают периферическую нервную систему. 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. 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.

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

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 беспокойностью заболеванием, что отражает значительный уровень психологического дистресса пациентов.

Практическая значимость

В результате проведенной работы определен спектр наиболее часто встречающихся церебральных нарушений при лимфопролиферативных заболеваниях (хроническом лимфолейкозе, множественной миеломе), что облегчит их выявление и повысит ориентированность специалистов в данном вопросе.

Выделены основные факторы, влияющие на когнитивные функции у пациентов с изучаемыми хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, что позволило идентифицировать группы риска пациентов с когнитивными нарушениями.

Рекомендуется использовать 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.

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:

1. Всероссийская (с международным участием) конференция молодых ученых «Будущее неврологии», г. Казань, февраль 2019г.;
2. XXV Российская научно-практическая конференция с международным участием: Медицина боли: от понимания к действию, г.Казань, май 2019 г.;
3. V-й конгресс Европейской академии неврологии, г. Осло, июнь 2019г.;
4. XVI Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы», г.Москва, октябрь 2019г.;
5. XXIV Всемирный конгресс неврологов, г.Дубаи, октябрь 2019г.;
6. Международная поведенческая неврология –Видеоконференция, г.Торонто, март 2020г.;
7. 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, выводы и практических рекомендаций. Список литературы включает 40 отечественных и 175 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 57 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Поражение центральной нервной системы при хроническом лимфолейкозе

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является одним из самых распространенных онкогематологических заболеваний среди взрослого населения и характеризуется пролиферацией и увеличением в периферической крови количества зрелых лимфоцитов на фоне инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и других органов [12]. Заболеваемость в мире хроническим лимфолейкозом составляет 2-6 человек на 100 тысяч населения ежегодно [62]. В Российской Федерации каждый год заболевают более 3,5 тыс. человек, из них 30-40% трудоспособного возраста [38]. Распространенность ХЛЛ в Башкортостане составляет до 6,71 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 1,18 на 100000 населения [4]. Чаще всего хронический лимфолейкоз встречается у пожилых пациентов, средний возраст на момент дебюта заболевания - 65 лет, лишь в 10-15% случаев манифестация клинической картины встречается ранее 50 лет [88]. В последние годы отмечена тенденция к более частому выявлению ХЛЛ у молодых пациентов [37,78]. Мужчины болеют чаще женщин, причем их соотношение среди заболевших составляет 2:1 [195]. По данным клинико-эпидемиологических исследований, распространенность хронического лимфолейкоза и медиана возраста на момент выявления заболевания в Российской Федерации ниже, чем в зарубежных странах, что связано с меньшей продолжительностью жизни российского населения [21].

Заболевание протекает достаточно вариабельно: основная масса пациентов после установки диагноза имеют нормальную продолжительность жизни при адекватной терапии, но у части пациентов отмечается тяжелое течение

заболевания с быстрым неблагоприятным исходом. Средний период выживаемости пациентов - 6 лет, но он зависит от стадии ХЛЛ на момент дебюта заболевания [88]. Классификация К. Rai (1987) выделяет следующие стадии хронического лимфолейкоза: 0 – лимфоцитоз в крови более 15×10^9 /л, в костном мозге - более 40% (средняя продолжительность жизни соответствует популяционной); I - лимфоцитоз сочетается с увеличением лимфоузлов (медиана выживаемости - 9 лет) ; II -лимфоцитоз + увеличение селезенки и (или) печени (медиана выживаемости - 6 лет); III -лимфоцитоз и анемия (гемоглобин менее 110 г\л) (медиана выживаемости - менее 3 лет) ; IV - лимфоцитоз + тромбоцитопения ниже 100×10^9 /л (медиана выживаемости –около 18 месяцев) [12].

Хронический лимфолейкоз может затронуть как периферическую, так и центральную нервную систему. Механизм лейкозной инфильтрации в мозг остается неясным. Он может происходить тремя путями:проникновение через перфорирующие сосуды головного мозга в субарахноидальное пространство; прямое распространение из обсемененной мозговой оболочки в спинномозговую жидкость, особенно через эпендимальную слизистую оболочку и сосудистое сплетение; или через периневральные оболочки на корешках черепных и спинных нервов [2].

Неврологические проявления при хроническом лимфолейкозе можно разделить на три группы: 1 - возникающие в результате прямой лейкомической инфильтрации оболочек и/или паренхимы мозга, 2 – осложнения, ассоциированные с терапией заболевания (стероидная миопатия, винкристин-вызванная полинейропатия, острые нарушения мозгового кровообращения (L-аспарагиназа), энцефалопатия (радиационная, токсико-метаболическая, метотрексат-ассоциированная); 3 – инфекционные осложнения как результат нарушения работы иммунной системы (Herpes zoster, Aspergillus ассоциированный менингит) [15,74].

Средняя выживаемость пациентов с ХЛЛ с поражением центральной нервной системы (ЦНС) составляет 3,79 года по сравнению с шестью годами у

пациентов без вовлечения ЦНС. Поражение ЦНС при хроническом лимфолейкозе имеет неспецифические проявления и не связано с возрастом, полом, длительностью заболевания и стадией по Рэю, иммунологическим фенотипом и количеством лейкоцитов в периферической крови [60,61,69,76,80,140]. Хронический лимфолейкоз с поражением ЦНС отличается высокой клинической гетерогенностью: у части пациентов отмечается вялотекущее прогрессирование заболевания, у других - агрессивное течение заболевания и короткий период выживаемости [129]. По литературным данным, время между первичным диагнозом ХЛЛ и развитием неврологических нарушений существенно различается, от 0 до 144-156 месяцев, в среднем 29,5 - 32,3 месяца. Клинические проявления достаточно разнообразны, они могут быть как неспецифическими, так и проявлениями очагового поражения ЦНС. Больше, чем у половины пациентов (51,2%), отмечались параличи черепных нервов, при этом диплопия и нарушения зрения встречались чаще всего (17,6%). У 15,2% пациентов было измененное психическое состояние и 12,8% имели когнитивные нарушения [68].

Поражение нервной системы при хроническом лимфолейкозе, в отличие от других лимфопролиферативных заболеваний, диагностируется редко [19,138]. Частота поражения центральной нервной системы при ХЛЛ колеблется от 0,8% до 2% в прижизненных исследованиях и от 7% до 71% случаев, выявленных при вскрытии [69]. Повреждения нервной системы достаточно часто недооценивают в связи с их неспецифичностью и трудной дифференциальной диагностикой с другими неврологическими состояниями. Согласно литературным данным, чаще всего поражение ЦНС при ХЛЛ является бессимптомным и обнаруживается лишь при аутопсии [129]. S.C.Cramer и др. сообщили о лейкемической инфильтрации головного мозга только в 18 (0,009%) из 200 000 случаев ХЛЛ, диагностированных в США. Этот факт подтверждают посмертные исследования пациентов с хроническим лимфолейкозом: поражение нервной системы по различным данным составляло от 17 до 71% случаев, несмотря на отсутствие неврологических

симптомов у пациентов в анамнезе [76]. В другом исследовании, при аутопсии 109 пациентов с хроническим лимфолейкозом у 7% выявлена лейкемическая инфильтрация головного мозга, у 8%- лептоменингеальная инфильтрация, у 21% - вовлечение твердой мозговой оболочки [50].

Несмотря на то, что чаще поражение ЦНС при ХЛЛ происходит на поздних стадиях заболевания, в литературе встречается немало случаев манифестации ХЛЛ с неврологических проявлений, включая когнитивные и психические нарушения [88,191]. Описан дебют ХЛЛ с явлений тетрапареза, возникшего в результате обширного поперечного миелита вследствие инфильтрации лимфатическими клетками [51]. Так же в литературе описан случай дебюта ХЛЛ с неврологических осложнений в виде обширного кровоизлияния в головной мозг, возникшего на фоне предшествующей бактериемии, что привело к разрушению гематоэнцефалического барьера и лейкемической инфильтрации головного мозга [79]. Также отмечен уникальный случай инфильтрации центральной нервной системы моноклональными В-лимфоцитами с поражением спинного мозга, развитием оптикомиелита в дебюте заболевания, с регрессом симптоматики на фоне лечения ХЛЛ [29,213]. В целом, поражение ЦНС при ХЛЛ может произойти на любом сроке заболевания, описан случай возникновения спустя 14 лет после постановки диагноза [19,69]. Развитие прогрессирующих психических нарушений может свидетельствовать о лейкемической инфильтрации головного мозга. В литературе описаны случаи рецидива ХЛЛ после длительной ремиссии в виде инфильтрации лептоменингеальных оболочек В- лимфоцитами. Клинические проявления включали в себя головные боли, головокружение, психические нарушения, атактические расстройства [180,206].

Этиология неврологических нарушений у пациентов с ХЛЛ может быть как следствием основного заболевания, так и связанной с другими этиологическими состояниями. Согласно 15-летнему исследованию P.Strati и др., причинами развития неврологических нарушений у 4174 пациентов с ХЛЛ были: ХЛЛ ЦНС

-0,4%, синдром Рихтера (развитие диффузной крупноклеточной опухоли на фоне ХЛЛ) – 0,3%, инфекции – 1%, аутоиммунные воспалительные заболевания – 0,7%, другие злокачественные образования – 0,2%, другие причины - 1,5%. Причинами неврологических нарушений, не связанных с ХЛЛ, были: делирий, неаутоиммунная радикулопатия, мигрень, эпилепсия, деменция, прогрессирующий надъядерный паралич, БАС, фибромиалгия, АВМ, паралич Белла, ТИА, тригеминальная невралгия. Таким образом, клинически значимое поражение центральной нервной системы хроническим лимфолейкозом является редким состоянием, а неврологические симптомы у пациентов с ХЛЛ обусловлены другой этиологией приблизительно у 80% случаев [161].

Одним из неврологических осложнений ХЛЛ является менингоэнцефалит, который у мужчин встречается в два раза чаще, чем у женщин. Средний возраст его манифестации - 64 года, при этом продолжительность хронического лимфолейкоза на этот момент составляет от 0 до 15 лет (в среднем 4,5 года) [88]. Клинические симптомы менингоэнцефалита при ХЛЛ достаточно неспецифичны и переменны: головные боли, зрительные нарушения, снижение памяти, повреждение черепных нервов (поражение зрительного нерва отмечается в четверти случаев), двигательные нарушения [129].

Симптомами поражения гипофиза при хроническом лимфолейкозе чаще всего являются битемпоральная гемианопсия в результате компрессии зрительного перекреста, пангипопитуитаризм (гипертиреоз, гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа), надпочечниковая недостаточность [86]. Несмотря на кажущуюся редкость лейкозной инфильтрации гипофиза, эта часть головного мозга по сравнению с другими является наиболее часто пораженной при ХЛЛ по данным аутопсии [18].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) является одним из наиболее тяжелых осложнений хронического лимфолейкоза. Это демиелинизирующее заболевание нервной системы с агрессивным течением и

неблагоприятным прогнозом, вызванное JC-вирусом [63]. Полиомавирус человека 2 (вирус Джона Каннингема, JCV) является двухцепочечным ДНК-вирусом, относится к семейству человеческих полиомавирусов, известным также как паповавирус. Вирус был назван в честь больного лимфомой Ходжкина, у которого он был в впервые идентифицирован в 1971 году из вещества головного мозга. JC вирус обнаруживается у 85% населения, но его активация происходит только при значительной супрессии иммунной системы [130]. Клиническими проявлениями заболевания являются прогрессирующая, остро возникшая неврологическая симптоматика: слабость, нарушения зрения и речи, моно- и гемипарезы, когнитивный дефицит, атаксия, иногда тремор головы [166]. Диагноз ставится при обнаружении ДНК JC- вируса в спинномозговой жидкости или при биопсии вещества головного мозга. ПЦР-диагностика ликвора является высокоспецифичным (92-99%) и чувствительным (74-93%) методом для выявления JC-вируса у пациентов с ПМЛ [120,165,167]. МРТ-диагностика является вполне информативной: в T2-взвешенных изображениях определяются гиперинтенсивные, а в T1-взвешенных - гипоинтенсивные мультифокальные асимметричные очаги без масс-эффекта [88,175]. На сегодняшний день не существует эффективных методов терапии данного осложнения. Агрессивная полихимиотерапия, проводимая при лечении ХЛЛ, усиливает иммуносупрессию, что служит дополнительным фактором активации JC-вируса. Вследствие этого, в последние годы отмечается увеличение числа случаев прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии при ХЛЛ. Средняя продолжительность жизни пациентов с хроническим лимфолейкозом при развитии ПМЛ значительно снижается и составляет от 3 до 4,3 месяцев [169]. С 1990 года 90% случаев возникновения ПМЛ у пациентов с хроническим лимфолейкозом отмечены среди пациентов, получавших аналоги пурина [98,168].

По данным литературы, у пациентов с хроническим лимфолейкозом частота развития вторичных новообразований намного выше, чем в популяции [88]. При

исследовании 9456 пациентов с ХЛЛ у 840 из них выявлены вторичные новообразования, среди которых преобладали опухоли головного мозга, преимущественно у мужчин, при этом треть пациентов находилась в спонтанной ремиссии лимфолейкоза в течение нескольких месяцев и даже лет [184]. Повышение частоты и агрессивности течения заболевания, связанного с вторичным злокачественным новообразованием, выявлено у пациентов, получавших лечение аналогами нуклеозида. Из этого следует, что клиницистам нужно помнить о возможности развития у пациентов с ХЛЛ вторичных новообразований головного мозга, которые следует лечить так же, как и у пациентов без ХЛЛ.

Геморрагические осложнения, возникающие при хроническом лимфолейкозе, связаны с тромбоцитопенией вследствие нарушения развития тромбоцитов в костном мозге, либо с разрушением тромбоцитов в периферической крови ауто-антителами к тромбоцитам (иммунная тромбоцитопения). Иммунная тромбоцитопения - наиболее частое осложнение при терапии алектумабом и может привести к фатальным кровотечениям даже при отмене препарата [110]. Т При хроническом лимфолейкозе также могут развиваться интракраниальные кровотечения, причинами которых являются ДВС-синдром, инфильтрация сосудов лейкоцитами, осложнения лечения L-аспарагиназой, диссеминированный аспергиллез или мукоромикоз. Появление интракраниальных кровотечений у пациентов с ХЛЛ негативно влияет на прогноз заболевания [74].

Оппортунистические инфекции являются одной из основных причин смертности у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Известно, что у 80% пациентов с ХЛЛ развиваются инфекционные осложнения в течение заболевания, а у 60% они приводят к летальному исходу. Самой частой инфекцией нервной системы при хроническом лимфолейкозе является Herpes Zoster ассоциированный менингоэнцефалит, гораздо реже – подострый энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1 типа (Herpes simplex virus) [88,189,203]. Клиническими

проявлениями инфекционных осложнений у пациентов были невралгии тройничного нерва и диссеминированное поражение нервной системы, проявлявшееся головной болью, изменением сознания и летаргией. Противовирусная терапия ацикловиром дает хорошие результаты [111]. При выраженной иммуносупрессии у пациентов с ХЛЛ встречается сочетание нескольких инфекций (токсоплазмоз, JC-вирус, Herpes Zoster, цитомегаловирус) [56,57]. Церебральный токсоплазмоз при ХЛЛ проявляется множественными очагами некроза, чаще в задней черепной ямке, лобных долях или глубоких центральных ядрах, при нейровизуализации отмечаются кольцеобразные гиперинтенсивные участки [58,95]. Тяжелое течение у пациентов с ХЛЛ отмечается при присоединении грибковых инфекций. Как одно из наиболее тяжелых грибковых инфекционных осложнений при хроническом лимфолейкозе описан менингоэнцефалит, вызванный *Cryptococcus neoformans*, также случаи менингоэнцефалита, вызванного *Listeria*, *Borrelia burgdorferi*, церебрального аспергиллеза [87,88].

При диагностике неврологических осложнений ХЛЛ учитываются: 1) клиническая симптоматика и неврологические синдромы; 2) данные нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография); 3) анализ ликвора [81]. Клинические проявления достаточно разнообразны и неспецифичны, а могут и вовсе отсутствовать [76]. По данным аутопсий, не всегда обнаружение моноклональных лимфоцитов в центральной нервной системе сопровождается клиническими проявлениями. В связи с этим, для определения этиологии неврологических симптомов у пациентов с ХЛЛ необходима комплексная неврологическая оценка, включающая данные нейровизуализации, анализ спинномозговой жидкости, исследование на широкий спектр инфекционных и воспалительных состояний [161].

В последние годы проведение нейровизуализации для пациентов с неврологическими осложнениями является иногда решающим методом для

постановки диагноза. Несмотря на это, нейровизуализация при ХЛЛ имеет низкую чувствительность при инфильтрации лейкоцитами нервной системы, а также низкую специфичность [44,124]. Иногда бывает сложно провести дифференциальный диагноз, основываясь на данные нейровизуализации, между истинной инфильтрацией лимфоцитами клеток головного мозга и другими состояниями, в т.ч. паранеопластическим синдромом (первичные опухоли ГМ, метастатическое поражение ГМ, синдром Рихтера). По данным литературы, в таких случаях необходимо проводить не только МРТ, но и стереотаксическую биопсию головного мозга, особенно у пациентов с высоким риском поражения ЦНС при ХЛЛ для постановки точного диагноза и своевременного лечения [2,96,161].

Окончательный диагноз обычно ставится при исследовании цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с проведением иммунофенотипирования и цитоморфологического анализа, при необходимости применяется ПЦР-диагностика. Анализ ликвора имеет высокую чувствительность (89%), но малую специфичность (по разным данным, от 42% до 60%) для выявления клинически значимого поражения ЦНС хроническим лимфолейкозом от других этиологий [73,161]. При анализе ЦСЖ следует учитывать тот факт, что в связи с нарушением гуморального и клеточного иммунитета, лимфоцитоз в ликворе может быть связан с развитием оппортунистических инфекций. Стоит иметь ввиду, что наличие моноклональной популяции лимфоцитов в ликворе не всегда указывает на опухолевое поражение. В исследовании G.S. Nowakowski показано, что при инфекционном менингите у пациентов с ХЛЛ с высокой концентрацией в крови злокачественных лимфоцитов, инфильтрация участков воспаления моноклональными клетками может быть реактивным явлением [82]. Кроме того, в 20% случаев пункция бывает травматичной и может привести к ложноположительным результатам, что требует проведения повторного взятия ликвора.

Таким образом, поражение центральной нервной системы при хроническом лимфолейкозе может иметь разнообразные клинические проявления, возникать на любой стадии заболевания, ухудшать прогноз заболевания. Диагностика таких осложнений достаточно сложна, поскольку этиология неврологических нарушений у пациентов с ХЛЛ может быть как следствием основного заболевания, так и других причин.

1.2. Поражение центральной нервной системы при множественной миеломе

Множественная миелома (ММ), или миеломная болезнь, представляет собой прогрессирующее заболевание крови, которое характеризуется инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови, моче, и сопровождается остеолитическими повреждениями костей, поражением почек, болевым синдромом, гиперкальциемией, общей слабостью. Множественная миелома развивается из В-лимфоцитов, сохраняющих способность к дифференцировке до плазматических клеток [143,190]. Обнаружение более 10% атипичных плазматических клеток в пунктате костного мозга, выявление моноклонального протеина в сыворотке крови и моче, наличие очагов остеолита являются критериями диагностики ММ [3].

На долю множественной миеломы приходится 1% всех раковых заболеваний и почти 10% гемобластозов. Заболеваемость ею в мире составляет 3-5 на 100000 населения в год, высока распространенность заболевания среди афроамериканцев [13]. Заболеваемость в Европе составляет 6 на 100000 населения в год со средним возрастом постановки диагноза 72 года, в США 4-5 на 100000 [42,144]. Множественная миелома преимущественно болезнь пожилого возраста, средний

возраст заболевших – около 60 лет, только у 10% пациентов диагноз установлен в возрасте младше 50 лет и лишь у 2% – в возрасте младше 40 лет [14]. Заболеваемость в Российской Федерации составляет 3,5 на 100000 населения. За последние десятилетия в Республике Башкортостан заболеваемость ММ выросла в 4 раза и составляет 1,99 на 100000 [24].

Множественная миелома остается неизлечимым заболеванием, и продолжительность жизни больных ограничена, но в последние десятилетия отмечается увеличение периода выживаемости пациентов, особенно среди молодых пациентов (<60-70 лет). Пятилетняя выживаемость составляет 40,3%, десятилетняя - 20,5% пациентов [99,171]. Также следует отметить, что 38% пациентов с множественной миеломой имеют сопутствующие заболевания, число которых увеличивается с возрастом пациентов. Наличие в анамнезе у пациентов с ММ сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, хронических заболеваний легких или почек, деменции были связаны с более высоким риском смертности [157,199].

Неврологические осложнения при множественной миеломе встречаются по разным данным от 10 до 40% случаев и могут проявляться как при манифестации миеломной болезни, так и развиваться при ее прогрессировании. Осложнения могут быть проявлением прямой компрессии нервных структур (радикулопатии, компрессия спинного мозга, опухоли основания черепа), метаболическими (при уремии, гиперкальцемии), аутоиммунными (периферические нейропатии) . Большую группу осложнений составляет поражение нервной системы в результате осложнений лечения. Разнообразные нарушения при лечении миеломной болезни со стороны нервной системы включают признаки вегетативной дисфункции (87,8%), чаще других функциональных систем поражаются пирамидная (74,6%) и мозжечковая (52,3%) системы [7].

В литературе большинство исследований посвящено поражениям периферической нервной системы, в то время как поражению центральной нервной системы при множественной миеломе уделено не так много внимания [34].

Поражение центральной нервной системы при ММ возникает редко, в 1 % случаев, оно может быть первичным и проявляться при манифестации заболевания, а также возникать при ее рецидиве. Время начала неврологических проявлений - от двух месяцев до двух лет с момента постановки диагноза миеломной болезни [211].

Инфильтрация лептоменингеальных оболочек является предиктором плохого прогноза у пациентов с ММ, средний период выживаемости таких пациентов составляет 0,1-3 месяца [151]. Лептоменингеальное поражение чаще диагностируется у относительно молодых пациентов (54-62 года) по прошествии 13-17 месяцев после постановки диагноза миеломной болезни. Было выделено несколько факторов в течении ММ, предрасполагающих к поражению лептоменингеальных оболочек: тяжелое течение ММ, высокий уровень ЛДГ, другие экстрамедуллярные поражения, IgD парапротеин, λ субтип, плазмочелочная лейкемия, плазмобластическая морфология, высокий риск хромосомных аномалий, отсутствие CD56 в миеломных клетках [64]. Патогенез поражения связывают с гематогенным распространением плазматических клеток. Инфильтрация может быть фокальной, мультифокальной и диффузной, которую также называют миеломатозом центральной нервной системы. Плазмочелочный менингит является достаточно редким осложнением миеломы с неблагоприятным клиническим прогнозом [103,133,159].

Клинические проявления неврологических осложнений миеломной болезни зависят от локализации и степени инфильтрации нервных структур плазматическими клетками. Симптомы могут быть достаточно разнообразными: от головной боли и снижения памяти до эпилептических приступов и изменений поведения [145,149]. Начальные клинические проявления чаще всего включают в себя поражения черепных нервов, парализы, эпилептические приступы, спутанность сознания [142,148]. Первичная инфильтрация твердой мозговой оболочки плазматическими клетками явление достаточно редкое, но было описано в ряде клинических случаев [83]. По данным P.Pizzuti и др. вовлечение

менингеальных оболочек отмечалось у пациентов с III стадией миеломной болезни (в 85% случаев) и проявлялось заторможенностью (60%), поражением черепных нервов (25%), нарушением сознания (25%) [154]. Согласно данным мультицентрового ретроспективного исследования 172 больных множественной миеломой с поражением ЦНС, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 53 года, а на момент развития осложнений ЦНС – 56 лет, в то время как средний возраст дебюта заболевания 65-70 лет. Среднее время от момента постановки диагноза ММ до поражения ЦНС – 25 месяцев. У 38 пациентов (22%) было диагностировано поражение ЦНС при первоначальном диагнозе ММ (первичное поражение ЦНС при ММ), хотя обычно вовлечение ЦНС в патологический процесс происходит на более поздних стадиях заболевания. Наиболее распространенными симптомами были зрительные нарушения (36%), радикулопатия (27%), головная боль (25%), спутанность сознания (21%), головокружение (7%) и судороги (6%). Средний период выживаемости у данных пациентов составил 6,7 месяцев, а у пациентов, не получавших лечение – 2 месяца. Не было выявлено связи поражения ЦНС с полом [70].

Поражение ЦНС при ММ чаще происходит на более поздних стадиях заболевания, но по данным литературы, неврологические проявления могут быть и в дебюте миеломной болезни. Описаны редкие случаи манифестации заболевания с несахарного диабета и гипопитуитаризма, развития обструктивной гидроцефалии, обратимой деменции, интракраниальной плазмоцитомы с развитием пареза отводящего нерва [42,90,146,179]. Также выявлен случай дебюта ММ с неврологических осложнений в виде развития левостороннего гемипареза и проптоза как следствие пролиферации плазматических клеток в головном мозге [170].

Помимо лептоменингеальной инфильтрации плазматическими клетками, развитию неврологической симптоматики у пациентов с миеломной болезнью также могут способствовать такие типичные состояния при ММ, как почечная

недостаточность, гиперкоагуляция, повышение вязкости крови, гиперкальцемию. Также следует учитывать тот факт, что большинство пациентов с ММ принимают несколько препаратов, которые могут вызывать неврологические нарушения. Среди них талидомид обладает седативным эффектом, и пациенты, принимающие талидомид, часто отмечают головокружение, тремор, дисбаланс и трудности при ходьбе, которые уменьшаются после прекращения приема талидомида. Обезболивающие препараты (габапентин, прегабалин, тегретол и трициклические антидепрессанты, морфин), которые большинство пациентов принимают для купирования болевого синдрома при ММ, также влияют на неврологический статус пациентов [148]. Редким осложнением при лечении леналидомидом может быть развитие поздних дискинезий. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с поражением центральной нервной системы при применении леналидомида, включают головокружение, дизгевзию, головную боль, тремор, сонливость и ухудшение памяти [106].

Другим проявлением поражения ЦНС при множественной миеломе являются интракраниальные плазмоцитомы, которые составляют 1% от всех опухолей головного мозга [42]. По классификации A.Dispenzieri и R.A.Kyle все интракраниальные плазмоцитомы при миеломной болезни делятся на 4 группы: 1 – распространяющиеся вовнутрь из основания черепа, 2 – происходящие из твердой мозговой оболочки или лептоменингеальных оболочек, 3 – возникающие из слизистой оболочки назофарингеальные плазмоцитомы, 4 – интрапаренхимальные поражения без связи с вышеупомянутыми структурами (изолированные) [95]. Чаще в большинстве случаев интракраниальные плазмоцитомы происходят из костных структур черепа (основание черепа, носовые кости, околоносовые пазухи) и затрагивают твердую оболочку головного мозга, реже встречаются изолированные плазмоцитомы в веществе головного мозга. Клинические проявления зависят от расположения образований и объема пораженной ткани, варьируются от головной боли и снижения памяти до эпилептических приступов, изменения поведения и

сознания. Лечение интракраниальных плазмоцитом обычно хирургическое с последующей лучевой терапией, либо при неоперабельных локализациях опухолей только лучевая терапия. Обнаружение интракраниальных плазмоцитом у пациентов с миеломной болезнью является предиктором ухудшения прогноза со средней выживаемостью пациентов от 25 до 46 месяцев [104,122,208].

Причинами развития неврологических осложнений у пациентов с ММ могут быть метаболические нарушения, такие как гиперкальциемия, уремия, повышение вязкости крови. Энцефалопатия, ассоциированная с миеломной болезнью, отмечается обычно на последних стадиях заболевания. Гиперкальциемия возникает у 30% пациентов на различных стадиях заболевания, а в 13% случаев в дебюте миеломной болезни [139]. Неврологические симптомы гиперкальциемии включают в себя слабость, спутанность сознания, головные боли, иногда даже эпилептические приступы и кому. Другими симптомами являются тошнота, рвота, запоры, боли в животе, повышенные жажда и мочевыделение. Лечение направлено на снижения уровня кальция в сыворотке крови путем усиленной гидратации (с или без применения петлевых диуретиков) или в тяжелых случаях - гемодиализа [148]. Метастатические кальцификации в легких, печени и коже с часто наблюдаются у пациентов с множественной миеломой как проявление паранеопластического синдрома, но интрацеребральные кальцификации не распространены. Внутримозговые кальцификации хотя и очень редки, но могут имитировать острое внутримозговое кровоизлияние, если они возникают в клинически значимых областях [139].

При классическом течении множественной миеломы встречаются цереброваскулярные осложнения, такие как инсульт и венозный тромбоз, связанные с повышением вязкости крови и тромбофилией. По литературным данным, частота цереброваскулярных осложнений среди пациентов с ММ составляет 4%, из них 96% - это ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, внутримозговое кровоизлияние возникает лишь в 4% случаев

сосудистых катастроф [193]. Сосудистые изменения на фоне повышения вязкости крови обычно возникают в мелких сосудах, чаще вызывая энцефалопатию, чем очаговый неврологический дефицит, в дополнение к головным болям, нарушениям зрения, кожно-слизистым кровотечениям [134]. Также при миеломной болезни отмечаются гиперкоагуляция и тромбофилия, так как аномальное количество иммуноглобулинов изменяет структуру фибрина, и они действуют как антитела к естественным антикоагулянтам, также повышение прокоагулянтной активности вызывают провоспалительные цитокины, образующиеся в большом количестве при миеломной болезни [196,205]. Следует учитывать высокую прокоагулянтную активность талидомида и леналидомида при лечении миеломной болезни, так как описаны случаи инсульта и центрального венозного тромбоза при их применении у пациентов с ММ [72]. Внутримозговое кровоизлияние может быть следствием рефрактерной гипертонии из-за почечной недостаточности и внутриопухолевого кровоизлияния при интрацеребральных плазмоцитомах. Для постановки правильного диагноза необходимо сопоставление данных неврологического осмотра с нейровизуализацией, поскольку нужно учитывать тот факт, что рентгенологические признаки внутримозгового кровоизлияния могут быть сходными с интракраниальной плазмоцитомой и интракраниальной кальцификацией. Проведение магнитно-резонансной томографии в T1 и T2 взвешенном режиме, а также диффузно-взвешенной визуализации (DWI) может быть полезной для дифференциации между кальцификацией и острым кровоизлиянием [47,105,123,139,182,192].

Всем пациентам с признаками поражения ЦНС при миеломной болезни необходимо проводить рутинные гематологические и биохимические исследования для выявления возможных причин неврологических осложнений: гиперкальциемии, гиперпротеинемии, почечной недостаточности, повышения уровня В-2-микрoglobулина (что является прогностически неблагоприятным фактором). Также должен проводиться иммуноэлектрофорез сыворотки крови и

ликвора для обнаружения моноклональных иммуноглобулинов и их классификации [59]. Обнаружение злокачественных плазматических клеток в ликворе является золотым стандартом диагностики [108]. В некоторых случаях поражения центральной нервной системы при миеломе в спинно-мозговой жидкости не обнаруживаются плазматические клетки, а иногда они выявляются только при повторных исследованиях ликвора [145]. Проведение иммуноэлектрофореза белков ликвора при отсутствии плазматических клеток в нем может помочь в ранней диагностике неврологических осложнений, особенно при обнаружении моноклональных групп [149].

Нейровизуализационные методы (компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ)) широко применяются для диагностики интракраниальных плазмоцитом, поражений спинного мозга и позвоночного столба. Согласно литературным источникам, данные нейровизуализации (КТ и МРТ) при поражении ЦНС гетерогенны и могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. МРТ с контрастным усилением более чувствительна, чем КТ и представляет собой метод выбора при поражении центральной нервной систем миеломной болезнью [54,67,122,147,201]. Учитывая вышесказанное, диагноз поражения ЦНС при ММ ставится на основании данных нейровизуализации, обнаружения клональных плазматических клеток в ЦСЖ или веществе головного мозга (что редко используется на практике ввиду тяжелого состояния пациента либо его отказа от биопсии). Гистопатологическое исследование путем биопсии мозговой паренхимы должно применяться лишь в сомнительных случаях [118].

На данный момент нет единых рекомендаций по лечению пациентов с множественной миеломой с поражением ЦНС. Лечение включает интратекальную химиотерапию или использование препаратов, проходящих через гематоэнцефалический барьер. Из новых препаратов, которые могут быть эффективными для данной группы пациентов, рассматриваются помалидомид,

маризомиб и даратумумаб [151]. Согласно исследованию A.Jurczyszyn и др., пациенты, получавшие системную терапию, имели лучший прогноз по сравнению с пациентами, получавшими интратекальное введение препаратов или лучевую терапию. Только в сочетании с системной терапией интратекальное введение препаратов улучшило период выживаемости. В целом, проведение системной полихимиотерапии наиболее эффективно у пациентов с поражением ЦНС при ММ [70].

1.3. Нейротоксичность препаратов, используемых для полихимиотерапии лимфопролиферативных заболеваний, и их влияние на когнитивные функции

В современной онкогематологии полихимиотерапия является основным и достаточно успешным методом лечения. В связи с увеличением средней продолжительности жизни пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, при выборе тактики лечения необходимо учитывать не только его эффективность, но и неблагоприятные отсроченные побочные эффекты [21,53,132]. Связанные с лечением побочные эффекты, включая когнитивные нарушения, могут снизить приверженность лечению и в конечном итоге повлиять на качество жизни пациентов. Когнитивные нарушения, возникшие до, во время или после проведения химиотерапии затрагивают приблизительно 10 миллионов выживших больных раком в Соединенных Штатах и представляют собой комплекс проблем с памятью, вниманием, концентрацией и исполнительными функциями. Эти проблемы могут варьироваться от легких до достаточно выраженных и продолжаться в течение нескольких месяцев или даже лет после лечения. Когнитивная дисфункция, связанная с раком, отмечается у 30% пациентов до начала терапии, 80% во время терапии, а у 35% она может сохраниться до 20 лет после завершения лечения [75,107,121]. По данным

исследования, проведенного в США среди пациентов со злокачественными заболеваниями крови, 52,5% из них имеют когнитивные нарушения, которые связаны с более низкой выживаемостью - 63% по сравнению с 83% для лиц с нормальными когнитивными функциями [112, 162].

Под когнитивными (познавательными) функциями понимаются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Когнитивные нарушения - это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из следующих когнитивных функций: памяти, речи, гнозиса, праксиса или исполнительных функций (произвольное внимание, выявление сходств и различий, обобщение, формально-логические операции, вынесение умозаключений, установление ассоциативных связей) [9,121,186]. Множество не связанных с лечением факторов могут влиять на развитие когнитивных нарушений у пациентов: демографические (например, возраст, интеллект, образование, пол, раса), факторы, связанные с диагностикой и лечением рака (например, тревога, депрессия, усталость) и сопутствующие заболевания. Предполагается, что к 2020 году две трети всех выживших после рака будут в возрасте не менее 65 лет, в связи очень важна сохранность когнитивных функций для этих пациентов [155].

Когнитивные домены, которые нарушаются в большей степени – это внимание, память, скорость мышления и исполнительные функции, что подтверждается уменьшением толщины серого вещества, изменением объема и структуры белого вещества, сниженной функциональной активностью ключевых для когнитивных функций областей головного мозга. По данным литературы, была выявлена сильная корреляционная связь между степенью потери серого и белого вещества и уровнем выполнения тестов на внимание и память. Пациенты, получающие химиотерапию, имели сниженную функциональную активность передних отделов поясной извилины [36,43,65].

В иностранной литературе часто используются термины «химический мозг» (chemo brain) и «химический туман» (chemo fog) для описания когнитивных нарушений, возникающих до, в период проведения или после химиотерапии или системного введения других противоопухолевых агентов. По данным исследований нет единого мнения относительно типа и продолжительности когнитивных нарушений. В большинстве случаев проявления достаточно легкие, но могут незначительно влиять на повседневную деятельность. Самыми распространенными симптомами являются снижение концентрации внимания, усталость, чувство спутанности или тумана в голове, замедленное мышление и нарушения запоминания деталей, выполнения сложных задач или изучение новых навыков, неспособность сосредоточиться. Большинство исследований по данной теме касаются когнитивных жалоб у женщин, получающих адъювантную химиотерапию при раке молочной железы, но можно предположить, что подобные нарушения могут возникать при любых видах рака [121].

Этиология развития когнитивных нарушений, связанных с проведением химиотерапии, является мультифакториальной. Основная часть препаратов для лечения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы характеризуется нейротоксичностью, что значительно влияет на качество жизни и ограничивает возможности терапии. Нейротоксичность может проявляться на всех уровнях нервной системы. Центральная нейротоксичность сопровождается двигательными нарушениями (пирамидными, экстрапирамидными, мозжечковыми), изменениями уровня сознания (сонливость, обмороки), вегетативными и психовегетативными проявлениями (астения, вегетативные кризы и лабильность, депрессия, тревога), головными болями и нарушениями памяти [33]. Развитие нейротоксичности связано с такими возможными механизмами, как апоптоз и подавленный нейрогенез. В ряде исследований предполагается, что нейротоксические эффекты химиотерапии вызывают обширное повреждение и воспаление, метаболические изменения, которые могут сохраняться до конца жизни. Связанное с

химиотерапией поражение сосудов может вызвать церебральную ишемию и когнитивные нарушения [46]. Одним из возможных механизмов повреждения является повышение в результате воспаления уровня цитокинов, таких как интерлейкины 6 и 8, которые могут проникать через ГЭБ и стимулировать клетки к выработке других провоспалительных цитокинов, препятствующих росту нейронов. Эта дезрегуляция цитокинов может привести к усилению окислительного стресса и вызвать повреждение ДНК, что может объяснить развитие когнитивных нарушений в тех случаях, когда используются препараты, не оказывающие прямого повреждающего действия на головной мозг [46,52,53].

Большинство работ, связанных с изучением когнитивных нарушений после химиотерапии, проводилось среди пациентов с солидным типом рака (молочной железы, толстой кишки, яичек) [18,83,85]. В онкогематологии подобные исследования проводились у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомой. Крупных исследований данной темы среди больных с множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом практически нет, несмотря на большую распространенность данных заболеваний среди взрослого населения.

По результатам исследования японской популяции больных с миеломной болезнью и злокачественной лимфомой, у 20% пациентов с впервые установленным диагнозом были обнаружены когнитивные нарушения до начала химиотерапии, а у 7 % отмечено возникновение когнитивной дисфункции спустя месяц от начала химиотерапии [84]. По литературным данным, пациенты с более выраженными симптомами хронического лимфолейкоза могут иметь более тяжелые когнитивные нарушения. Пятилетнее наблюдение пациентов с ХЛЛ показало, что приблизительно 19% пациентов, получавших хлорамбуцил, и 38%, получавших флударабин и хлорамбуцил, отмечали ухудшение когнитивных функций. Вероятно, эти изменения в когнитивной функции недооцениваются, поскольку пациенты, которые были старше, имели более позднюю стадию

заболевания или имели раннее прогрессирование заболевания, с меньшей вероятностью выживали для включения в пятилетнее наблюдение [158,172].

Для лечения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы чаще всего используют различные схемы с применением флударабина, циклофосфида, бортезомиба, преднизолона, дексаметазона, мелфалана, ритуксимаба, винкристина, бендамустина, доксорубицина, хлорамбуцила. Хлорамбуцил часто вызывает миоклонии и эпилептические приступы даже в терапевтических дозах [183]. При приеме аналога пурина флударабина повышается вероятность возникновения прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии. Факторами риска развития нейротоксичности при приеме аналогов пурина являются возраст старше 60 лет и превышение рекомендованных доз (в среднем 25 мг/м²/сутки в течение 5 дней). При высоких дозах флударабина (>50 мг/м²/сутки в течение 5 дней) развивается необратимое тяжелое повреждение ЦНС, приводящее к смерти [150,207]. Неврологические осложнения, возникающие при приеме ритуксимаба (моноклональные антитела), достаточно редкие и проявляются в виде прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, гипераммониевой энцефалопатии, обратимой задней энцефалопатии. Развитие умеренных и более тяжелых проявлений нейротоксичности является показанием для отмены препарата [88].

Центральная нейротоксичность является основным побочным эффектом иммуномодулирующей терапии (леналидомид, талидомид, помалидомид) при лечении ММ. Токсичность талидомида для ЦНС, как правило, умеренная и в основном проявляется в виде сонливости. Однако при применении в высоких дозах (400 мг / день и выше) пациенты могут испытывать тяжелую летаргию. Для леналидомида и помалидомида токсичность для ЦНС (за исключением спутанности, заторможенности) не была признана известным побочным эффектом, но по данным литературы эти препараты могут значительно влиять на ЦНС у некоторых пациентов и вызывать такие нарушения, как обратимая кома, амнезия,

выраженная афазия, дизартрия. Предполагается, что нейротоксичности препаратов способствуют специфические факторы риска, такие как предшествующая химиотерапия, предшествующее легкое когнитивное нарушение, возраст и наличие цереброваскулярных поражений [71,135]. Проведение курсов полихимиотерапии в режиме СНОР (циклофосфан, винкристин, доксирубицин, преднизолон) и R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, доксирубицин, преднизолон) приводило к значительному снижению показателя MMSE у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой. У пациентов, получавших ритуксимаб и бендамустин (BR), когнитивные нарушения были более выражены по сравнению с теми, кто получал терапию в режиме R-СНОР. По другим данным, при оценке влияния различных цитостатических препаратов на когнитивные функции у пациентов с неходжкинской лимфомой, когнитивный статус был нарушен у всех пациентов, получающих лечение, по сравнению с группами контроля [97].

Согласно данным литературы, на развитие когнитивных нарушений у пациентов с миеломной болезнью отрицательно влияют пожилой возраст, прогрессирование заболевания и большее число курсов химиотерапии [43]. У пациентов с множественной миеломой и злокачественной лимфомой возникновение когнитивного дефицита было связано с более низким уровнем образования и преморбидного интеллекта, и спокойным, малоактивным ритмом жизни. В большинстве случаев пациенты не сообщают врачу о своих когнитивных проблемах, что подтверждает важность использования нейропсихологических тестов при неврологическом осмотре [160,213]. Тревога, депрессия и усталость могут быть ключевыми факторами, способствующими развитию когнитивных нарушений до и после химиотерапии [136]. Тем не менее, некоторые исследования не показали связи между тревожно-депрессивными нарушениями и результатами объективной оценки когнитивной функции [156,174].

Таким образом, сохранность когнитивных функций особенно важна для пациентов с онкогематологическими заболеваниями, потому что когнитивные

нарушения могут привести к несоблюдению режима лечения и трудностям, связанным с нахождением в стационаре, снижению качества жизни. Кроме того, обычные схемы лечения и протоколы переливания крови часто включают препараты, которые еще больше ухудшают когнитивные функции, такие как кортикостероиды, бензодиазепины и антихолинергические препараты. Наконец, любое лечение онкологического заболевания может усугубить уже имеющиеся нарушения. Американская ассоциация онкологов рекомендует проводить скрининг на гериатрические синдромы, такие как когнитивные нарушения и астению, как неотъемлемую часть рутинной онкологической помощи пожилым пациентам. При этом тест рисования часов рекомендован как скрининговый метод оценки когнитивных функций [102,162,177].

Необходимо дальнейшее исследование когнитивных нарушений у пациентов с длительно текущими лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку на данный момент нет единых рекомендаций по оценке когнитивных функций у пациентов, перенесших полихимиотерапию [152,176]. Необходимо учитывать как субъективные жалобы пациентов, так и данные нейропсихологического обследования [112,212]. Лечение когнитивных нарушений у выживших после гематологических злокачественных новообразований должно быть индивидуальным в зависимости от конкретных обстоятельств и проблем пациента, учитывая наличие тревоги, депрессии, апатии. Повышение осведомленности врачей и пациентов о рисках, связанных с проведением ПХТ, поможет выявить пациентов, наиболее подверженных осложнениям и предоставить им индивидуальную помощь [181].

1.4. Эмоциональные нарушения при лимфопролиферативных заболеваниях и их влияние на качество жизни

В последнее время всё больше внимания стало уделяться исследованию психоэмоционального статуса пациентов любого профиля. В зарубежной литературе широко используется термин «cancer-specific stress», «cancer-related stress» - стресс, связанный с онкологическим заболеванием, который является предиктором психологических нарушений (когнитивные, аффективные, депрессивные симптомы) и ухудшает физическое функционирование. По данным различных исследований, распространенность депрессии среди онкологических больных составляет от 1 до 40%, при этом подобных работ в онкогематологии не так много [5,6,17,91,127]. Показано, что пациенты, испытывающие более сильный стресс начале терапии ХЛЛ имеют худший прогноз в плане психического функционирования и выживаемости [65,93]. Психологический дистресс является серьезной психосоциальной проблемой как минимум для 26% пациентов с ХЛЛ. Психологические расстройства включают постоянную тревогу, депрессивные чувства и страхи, которые оказывают большое влияние на повседневную жизнь пациента. Некоторые пациенты испытывают психологические расстройства в виде соматических симптомов, таких как головные боли, проблемы со сном и желудочно-кишечные симптомы, и обращаются в два раза чаще за медицинской помощью по этим вопросам по сравнению с пациентами без аффективных нарушений, больше подвержены госпитализации, что приводит к значительному увеличению затрат на их лечение [66,137]. Такие факторы, как сопутствующие заболевания, негативные жизненные события, высокий уровень усталости, ассоциированы с риском развития тревоги и депрессии у пациентов с ХЛЛ. Также можно отметить, что большое количество предыдущих курсов лечения связано с меньшим рак-специфическим стрессом у пациентов с ХЛЛ. Вероятно, что ряд факторов - предыдущий опыт с полихимиотерапией и ее побочные эффекты,

знакомство с медицинской системой, существующие структуры социальной поддержки и другие - могут способствовать уменьшению стресса по мере увеличения количества циклов лечения ХЛЛ [210].

По данным литературы, от 14 до 37% пациентов с множественной миеломой имеют различные симптомы тревоги и депрессии [119,163]. Среди пожилых пациентов ММ (старше 65 лет) отмечен высокий процент депрессивных нарушений (30%). Тем не менее, по данным А.Аlobaidi и др., депрессия и снижение когнитивных функций не влияли на выживаемость пациентов ММ более старшего возраста [94]. У пациентов с ММ выявлено несколько факторов, которые увеличивают риск развития психотических осложнений, в том числе средний возраст на момент постановки диагноза (69 лет), когда другие сопутствующие заболевания могут способствовать возникновению психических состояний [187]. Кроме того, почти всем пациентам с ММ назначают длительно системные стероиды, которые, как сообщается, вызывают ряд психоневрологических эффектов, включая изменения в настроении, психоз, делирий, когнитивные нарушения и нарушения сна, почти у 60% пациентов, получающих их. По данным Niazi и др., депрессия среди пациентов с ММ чаще отмечается у женщин, чем у мужчин, что аналогично более высокой распространенности депрессии у женщин в общей популяции [48,119,200]. Было показано, что в течение 2 лет после начала заболевания у пациентов с ММ отмечается снижение уровня депрессии, а уровень тревоги остается на прежнем уровне [198]. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, которым оказывалась психотерапевтическая поддержка, было отмечено снижение уровней тревоги и депрессии [20,164].

В современных работах большое внимание уделяется качеству жизни пациентов, так как оценка качества жизни может служить критерием эффективности лечения, использоваться для оптимизации терапии заболевания и его прогноза [22,27,28,31,32]. У пациентов с онкогематологическими

заболеваниями с увеличением выраженности симптомов происходит значительное снижение качества жизни [11]. По данным литературы, чем старше возраст пациента с ХЛЛ, тем худшее качество жизни у него отмечалось [77]. В ряде исследований было показано отрицательное влияние тревоги и депрессии на качество жизни у пациентов с ММ [125]. Наличие выраженных симптомов заболевания, боли и тревоги при ММ свидетельствуют о снижении качества жизни у пациентов с ММ [194].

По данным исследования в Нидерландах, пациенты с ХЛЛ отличаются больше всего от общей популяции по таким параметрам качества жизни, как ролевое функционирование, усталость, беспокойность состоянием здоровья в будущем, недостаток энергии. Значительное снижение показателей качества жизни отмечается после начала химиотерапии. Это относится ко всем видам лечения, включая хлорамбуцил, который считается относительно мягким лечением [173]. В другом проспективном мультицентровом исследовании качества жизни пациентов с ХЛЛ было выявлено, что женщины чаще страдали от общей утомляемости, боли, тревоги и депрессии, у них более выражена тяжесть утомления и нарушения в повседневной активности [55].

У пациентов с множественной миеломой физическое благополучие имеет существенную связь с качеством жизни. Низкий уровень гемоглобина и альбумина, тяжелые симптомы, связанные с течением заболевания или лечением, депрессия были связаны с ухудшением физического состояния и, следовательно, влияли на качество жизни пациентов с множественной миеломой [202]. Кокрейновский обзор влияния аэробных физических упражнений на качество жизни пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в т.ч. ММ, показал, что физические упражнения, добавленные к стандартному уходу, могут уменьшить проявления депрессии и усталости. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства положительного влияния физической активности на проявления

тревожности, улучшение физической работоспособности, качество жизни, появление серьезных побочных эффектов [45].

По данным литературы, показатели тревоги, депрессии и качества жизни у больных с ХЛЛ схожи у пациентов, получающих активную терапию, с теми, по отношению к кому применена выжидательная тактика. Пациенты младше 60 лет более депрессивны и имеют худшие показатели в эмоциональном и социальном аспектах качества жизни. Также среди группы пациентов этого возраста, не получающих активную терапию, отмечен более высокий уровень тревоги. Пациенты со стажем заболевания более 6 лет, имеют худшее качество жизни в плане физического благополучия, но их социальное и эмоциональное качество жизни аналогичны таковым у недавно диагностированных пациентов [92].

1.5. Восприятие болезни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Известно, что для эффективного лечения пациентов немаловажно субъективное понимание восприятия болезни, которое зависит от особенностей личности больного, его эмоциональных переживаний, ожиданий от лечения, а также таких факторов как пол, возраст, профессия человека, его темперамент [10]. В современном мире за последние годы стали обращать внимание на внутреннюю картину хронических, длительно текущих заболеваний. Так, в Российской Федерации проводились исследования по восприятию болезни у взрослых пациентов с муковисцидозом, раком молочной железы, депрессивными расстройствами непсихотического уровня [1,2,23,40]. Субъективное восприятие болезни как выраженной угрозы отражается на показателях эмоционального реагирования на болезнь и затрудняет процесс адаптации в условиях болезни в целом и, возможно, влияет на выбор копинг-

стратегий. Пациенты, воспринимающие заболевание как умеренную угрозу жизни, были менее обеспокоены болезнью и отличались спокойным реагированием на неё [40].

Было отмечено, что показатели качества жизни у пациентов с муковисцидозом, воспринимающих заболевание как выраженную угрозу жизни и здоровью, имели более низкие результаты по сравнению с теми, кто воспринимал муковисцидоз как умеренную угрозу жизни и здоровью [2].

Метаанализ исследований восприятия болезни показал, что восприятие болезни влияет на прогнозируемые исходы в различных группах пациентов [109]. Восприятие болезни также может влиять на процесс совладания с болезнью и приверженность к лечению при широком спектре заболеваний [89,117]. В связи с этим вмешательства, направленные на изменение восприятия болезни, могут быть весьма эффективными.

Для пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями очень важно, чтобы пациент был привержен к лечению, вовремя являлся на проведение полихимиотерапии в установленные врачом сроки. В связи с этим желательно понимать то, как пациент воспринимает терапию заболевания и оценивает её эффективность, то есть внутреннюю картину процесса лечения [39]. К сожалению, данных по восприятию болезни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями очень мало. Известно, что более негативное восприятие заболевания влечет за собой более негативные последствия. Такие аспекты восприятия болезни, как последствия, эмоциональная оценка и обеспокоенность заболеванием были связаны с раком специфическим стрессом и депрессией у пациентов с ХЛЛ. Оценку восприятия болезни у пациентов с ХЛЛ можно использовать как предиктор развития депрессии, усталости, рак-специфического стресса [210]. По данным исследования, проводимого в Корее среди пациентов с множественной миеломой, восприятие пациентами болезни и их реагирование на стресс являются предикторами их качества жизни [128]. По

данным литературы, восприятие заболевания влияло на один из наиболее частых симптомов хронического лимфолейкоза – общую слабость и утомляемость. Так, пациенты, которые считали, что заболевание оказывает выраженное влияние на их жизнь, ощущали больше симптомов болезни и хуже понимали её, при этом они имеют более высокий риск испытать значительный уровень усталости даже через годы после постановки диагноза [153]. В Нидерландах было проведено большое исследование мнения пациентов, выживших после рака, среди которых были пациенты с лимфомой (993 человека) и множественной миеломой (156 пациентов), о причинах развития у них заболевания. Пациенты с лимфомой в 28% случаев не могли назвать причин своего заболевания, среди основных причин были отмечены стресс (13%), образ жизни (12%), случайность (10%) и другие (18%). Пациенты с множественной миеломой также сообщали о неизвестности причины (29%), выделяли факторы окружающей среды - 21% и биологические, такие как возраст и генетика (10%), 11% считали развитие заболевания случайным, а также другие (21%). Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями в основном отмечали немодифицируемые причины в развитии их заболевания, такие как биологические, экологические, предыдущее состояние здоровья, случайность, по сравнению с модифицируемыми факторами (образ жизни, стресс) [185].

Восприятие болезни может меняться на разных стадиях заболевания. В США было проведено исследование восприятия болезни у пациентов с хроническим лимфолейкозом, находящихся на разных стадиях заболевания: 1 группа - пациенты, не нуждающиеся в лечении; 2- пациенты с клиническими и лабораторными признаками прогрессирования ХЛЛ, подлежащие началу полихимиотерапии; 3 группа – больные с выраженными симптомами заболевания, рефрактерные к лечению, либо у которых развился рецидив заболевания. Эмоциональные реакции на заболевание были примерно одинаковы во всех трех группах. Контроль лечения и контроль заболевания были выше у пациентов второй группы. Обеспокоенность

заболеванием и увеличение выраженных симптомов хронического лимфолейкоза увеличивалось с течением болезни [114].

Таким образом, относительно мало известно о восприятии болезни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Эта информация была бы важна для понимания тех периодов, когда пациентам необходима дополнительная психологическая, социальная, медицинская поддержка. Понимание внутренней картины болезни пациентов помогло бы адаптировать пациентов к жизни с хроническим неизлечимым заболеванием, повысить комплаенс пациентов к лечению.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы 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. Исследование проводилось в период с 01.12.2015 по 27.01.2020 г. Повторное обследование проводилось в динамике спустя 3 месяца после первичного осмотра, также в период нахождения пациентов в стационаре и проведения им полихимиотерапии.

Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз ХЛЛ или ММ у пациента;
- подписанное добровольное информированное согласие;

Критерии исключения:

- 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 (Таблица 2.1). 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).

Таблица 2.1 - Распределение пациентов по полу и диагнозу (n=130)

Диагноз	Мужчины (N*)	Женщины (N)
Хронический лимфолейкоз	43	19
Множественная миелома	28	40

*- количество пациентов

Средний возраст пациентов составил $64,07 \pm 9,56$ лет, распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

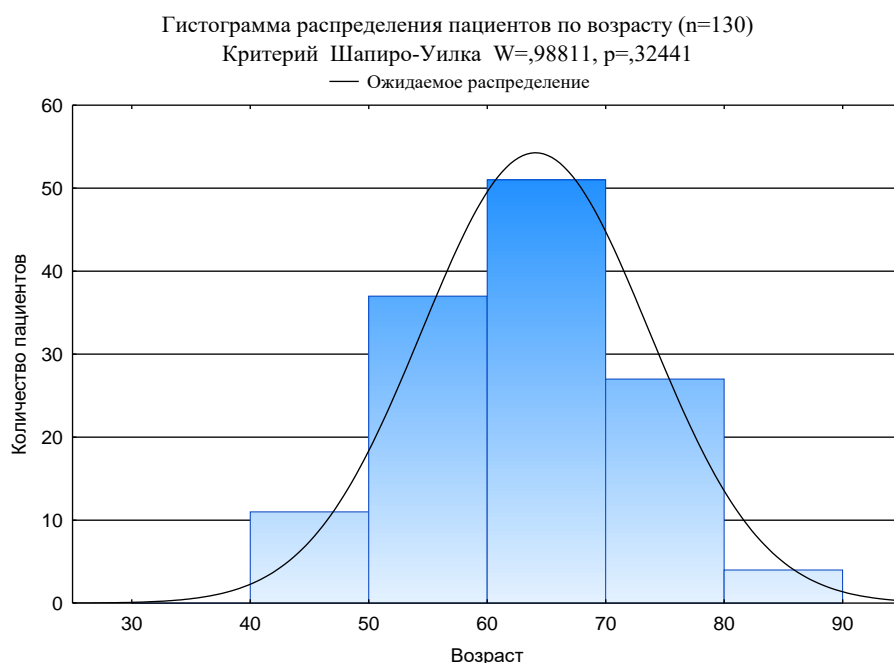


Рисунок 1 - Гистограмма распределения пациентов по возрасту (n=130)

Пациенты имели различный стаж заболевания: до 6 месяцев – 32 человека (24,62%), 6 мес. – 1 год – 17 (13,08%), 1-3 года – 31 (23,84%), 3-5 лет – 30 (23,08%), свыше 5 лет – 20 (15,38%). Высшее образование имели 25,38% (33) пациентов, остальные 74,62% (97) – среднее и среднее профессиональное (соответственно 72 (55,38%) и 25 (19,24%)).

Распределение по основным социально-демографическим признакам приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Распределение социально-демографических признаков выборки пациентов ($n=130$)

Показатель	Распределение, %
Пол	мужчины – 55,6 %, женщины – 45,4 %
основной диагноз	ММ – 52,3%, ХЛЛ – 47,7%
образование	Высшее – 25,4%, среднее специальное – 19,2%, среднее общее – 55,4%

Согласно медицинской документации, у 95 пациентов из 130 имелись различные сопутствующие заболевания, из них у каждого третьего (35 человек - 36,84%) имелось 2 и более сопутствующих нозологий. Структура сопутствующих заболеваний представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Сопутствующие заболевания у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов N (%)
Сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС, атеросклероз)	74 (56,92)

Заболевания почек (миеломная нефропатия, ХПН)	10 (7,69)
Заболевания органов ЖКТ (ЯБ желудка и 12-п.кишки, ЖКБ, хр.панкреатит,хр.холецистит)	7 (5,38)
Заболевания органов дыхания (БА, ХОБЛ, хр.бронхит)	4 (3,07)
Сахарный диабет	9 (6,92)
Заболевания нервной системы (БП, последствия травм головного мозга, последствия ОНМК, ЦВЗ)	17 (13,08)
Другая онкопатология	2 (1,54)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЯБ – язвенная болезнь, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БП – болезнь Паркинсона, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание.

2.2. Методы исследования

Основной метод исследования – клиничко-анамнестический. Процедура клинического обследования включала анализ субъективных и объективных анамнестических сведений, включая медицинскую документацию (истории болезни, выписки из историй болезни, амбулаторные карточки), жалоб пациентов, неврологический осмотр с оценкой когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa). Помимо этого,

пациенты после получения соответствующих инструкций самостоятельно заполняли следующие опросники:

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

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Для оценки когнитивных функций у пациентов использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). С помощью неё можно провести оценку различных когнитивных доменов: внимания и концентрации, память, исполнительные функции, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Количество баллов 26 и более соответствовало норме, при этом максимально возможное число баллов равнялось 30. Система формализованной оценки MoCA-теста не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от набранного балла. При расчете итогового балла по шкале учитывается уровень образования пациента [100,178].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) является валидизированным скрининговым инструментом для оценки симптомов депрессии и тревоги у пациентов и достаточно широко применяется в исследованиях пациентов любого профиля, в том числе у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Пункты субшкалы депрессии отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства. Субшкала тревоги составлена на основе

соответствующей секции стандартизованного клинического интервью и личном клиническом опыте авторов и отражает в основном психологические проявления тревоги. Госпитальная шкала тревоги и депрессии состоит из 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой субшкале, при этом показатели оцениваются следующим образом:

- 0-7 — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии),
- 8-10 — субклинически выраженная тревога/депрессия,
- 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия [8,30,204,215].

Опросник оценки функций онкологического больного

Опросник оценки функций онкологического больного - FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, Version-4) использовался для оценки качества жизни пациентов. Данный опросник построен по модульному принципу, состоит из 27 общих вопросов, оценивающих 4 основные сферы жизнедеятельности пациентов:

-сфера физического благополучия (Physical well-being, PWB);

- сфера социального или семейного благополучия (Social/Family wellbeing, SWB);

- сфера эмоционального благополучия (Emotional well-being, EWB);

-сфера функционального благополучия (Functional well-being, FWB), т.е. адаптация к повседневной жизни.

Валидность опросника доказана в рамках различных международных мультицентровых онкологических клинических исследований. Чем меньше была сумма баллов у пациента, тем более низким являлось качество жизни и его элементов. Максимально возможное количество баллов – 108. Сумма баллов по

всем разделам позволяет оценить степень снижения качества жизни в целом и проанализировать изменения отдельных блоков [16,141,209].

Краткий опросник по восприятию болезни

Русскоязычная версия опросника ВІРQ была разработана проф.И.М.Ялтонским в 2006 г. и апробирована на взрослых пациентах с муковисцидозом, раком молочной железы, депрессивными расстройствами непсихотического уровня. Опросник состоит из 9 пунктов, первые 8 из которых оцениваются по шкале от 0 до 10, в зависимости от степени значимости. Каждый пункт опросника отражает один из компонентов структуры восприятия болезни: последствия болезни (отражает представления больного о тяжести последствий заболевания), течение болезни (насколько долго и каким образом будет продолжаться заболевание), контроль болезни (убеждения пациента о том, насколько он контролирует проявления своего заболевания), контроль лечения (убеждения пациента о том, насколько он контролирует свое лечение), идентификация заболевания (распознавание симптомов заболевания, формирование «ярлыка» болезни), озабоченность болезнью (насколько болезнь беспокоит больного), понимание болезни (целостные, связанные представления о своей болезни), эмоциональное реагирование на болезнь (степень эмоциональных переживаний, связанных с болезнью). В последнем пункте пациент должен написать возможные, по его мнению, факторы, повлиявшие на возникновение заболевания. Анализ результатов проводится путем оценки балла по каждому пункту, так же подсчитывается общий уровень угрозы болезни, который представляет собой сумму полученных баллов по каждому вопросу. Ответы по пунктам 3 (личный контроль), 4 (контроль лечения) и 7 (понимание болезни) интерпретируются в обратном направлении – чем выше балл, тем более позитивное восприятие болезни. Для всех вопросов высокий балл будет указывать на более негативное восприятие болезни [1,23,40,41,197].

2.3. Статистическая обработка результатов

Результаты исследования анализировались с использованием статистической программы Statistica 13.0. Для всех числовых значений был проведен полный дескриптивный анализ. Для того, чтобы выбрать, какие методы статистики – параметрические или непараметрические использовать для анализа, все числовые значения показателей шкал проверялись на нормальность распределения согласно тесту Шапиро-Уилка. Количественные данные, не подчинявшиеся нормальному закону распределения представлялись медианой (Me) и квантилями (Q1 и Q3).

Для сравнения числовых показателей, не подчинявшихся законам нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни, для сравнения трех и более независимых выборок – непараметрический тест Краскелла-Уоллиса. Для сравнения числовых показателей, имеющих нормальное распределение, в двух независимых выборках применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения числовых показателей попарно в зависимых выборках (в подгруппах в начале исследования и через 3 месяца) использовали непараметрический тест Вилкоксона. Для анализа влияния качественных признаков на количественные применялся дисперсионный анализ (ANOVA/MANOVA). Для исследования связи двух количественных признаков был выбран коэффициент корреляции Спирмена. В качестве стандартного уровня значимости брали 0,05 [25].

2.4. Соблюдение этики

Все пациенты давали письменное согласие на участие в исследовании, получали соответствующую информацию на руки (второй экземпляр информированного согласия). Протокол исследования был одобрен экспертным

советом по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Клинико-неврологическая характеристика пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Всем 130 пациентам было проведено клиническое обследование с изучением анамнеза, жалоб пациентов и оценкой неврологического статуса.

Все пациенты, включенные в исследование, проходили различные курсы полихимиотерапии (ПХТ). За период наблюдения пациенты проходили 3 цикла полихимиотерапии. В среднем на время начала исследования пациенты уже получили 4 [2;8] цикла полихимиотерапии, максимально – 24, минимально -1. Впервые проходили курс ПХТ 29 пациентов на момент начала исследования. Спустя 3 месяца среднее количество циклов ПХТ, которое прошел пациент равнялось 7[5;10], минимум – 4, максимум – 27 (Рисунок 3).

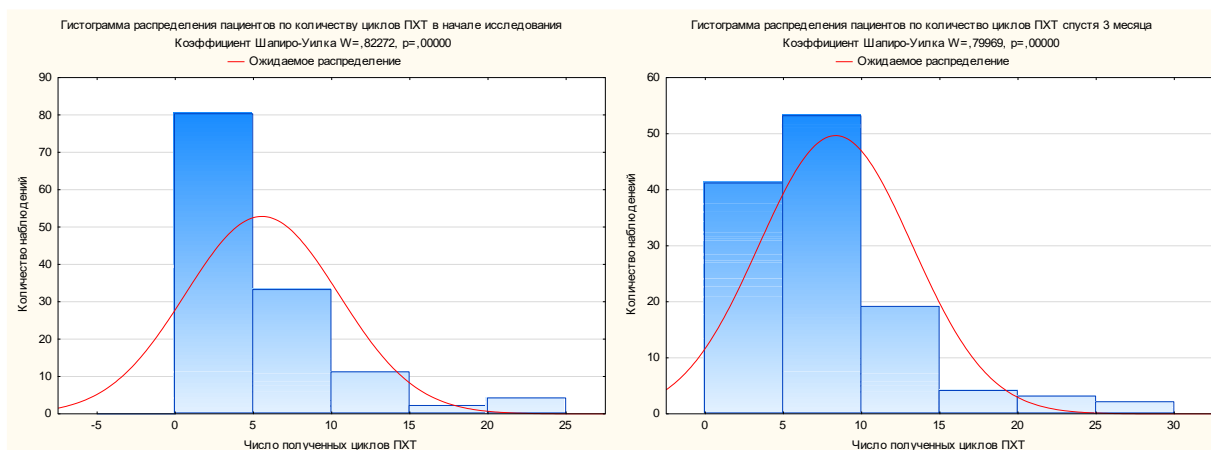


Рисунок 3 - Диаграммы распределения пациентов по количеству пройденных циклов полихимиотерапии в начале исследования и спустя 3 месяца

Пациенты с хроническим лимфолейкозом получали преимущественно курсы полихимиотерапии в режиме RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид), FC (флударабин, циклофосфамид), RCHOP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин,

доксориубицин, преднизолон), RB (ритуксимаб, бендамустин), в единичных случаях использовались схемы RC (ритуксимаб, циклофосфамид), RD (ритуксимаб, дексаметазон), RL (ритуксимаб, лейкеран), RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон), COP (циклофосфан, винкристин, преднизолон) и монотерапия лейкераном (Рисунок 4).

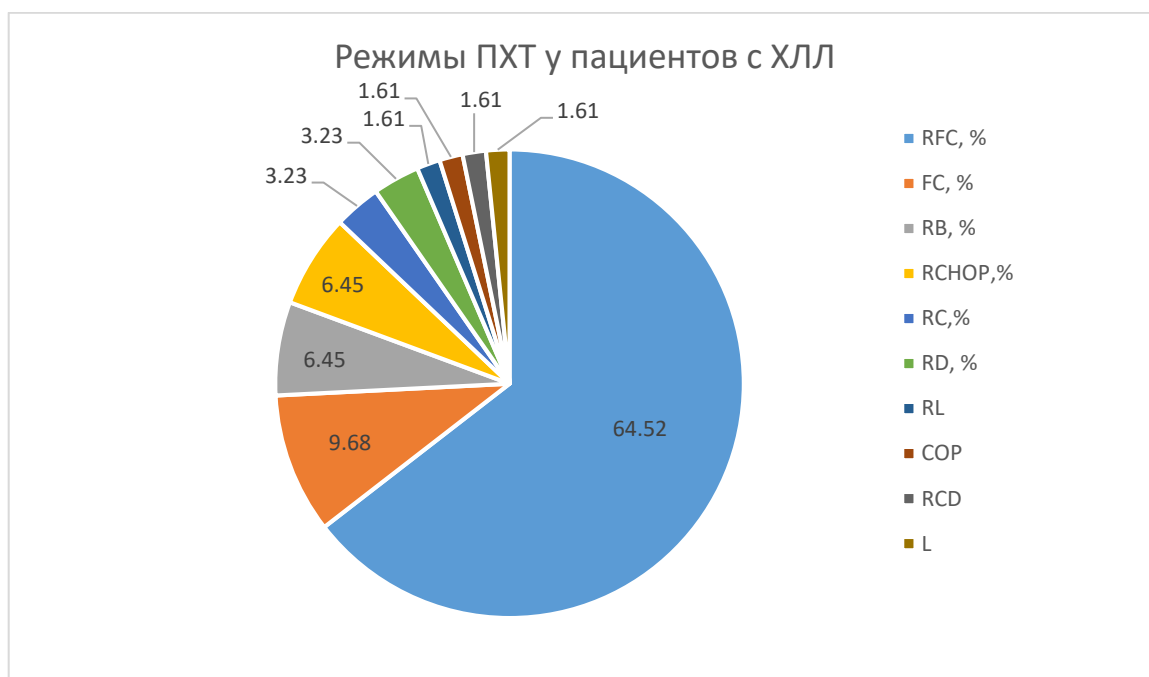


Рисунок 4 - Диаграмма распределения режимов полихимиотерапии у пациентов с хроническим лимфолейкозом

Пациенты с множественной миеломой в основном получали курсы полихимиотерапии в режимах MPV (мелфалан, преднизолон, бортезомиб), VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), VD (бортезомиб, дексаметазон), RD (леналидомид, дексаметазон), в единичных случаях MP (мелфалан, преднизолон) и RP (леналидомид, преднизолон) (Рисунок 5).

Нами были проанализированы основные жалобы пациентов, большинство из них было связано с интоксикационным синдромом на фоне течения основного заболевания, а также с побочными эффектами полихимиотерапии. Только 17 человек из 130 (13,08%) не предъявляли жалоб при активном расспросе.

Распределение основных характеристик данной группы пациентов представлено в таблице 3.1.

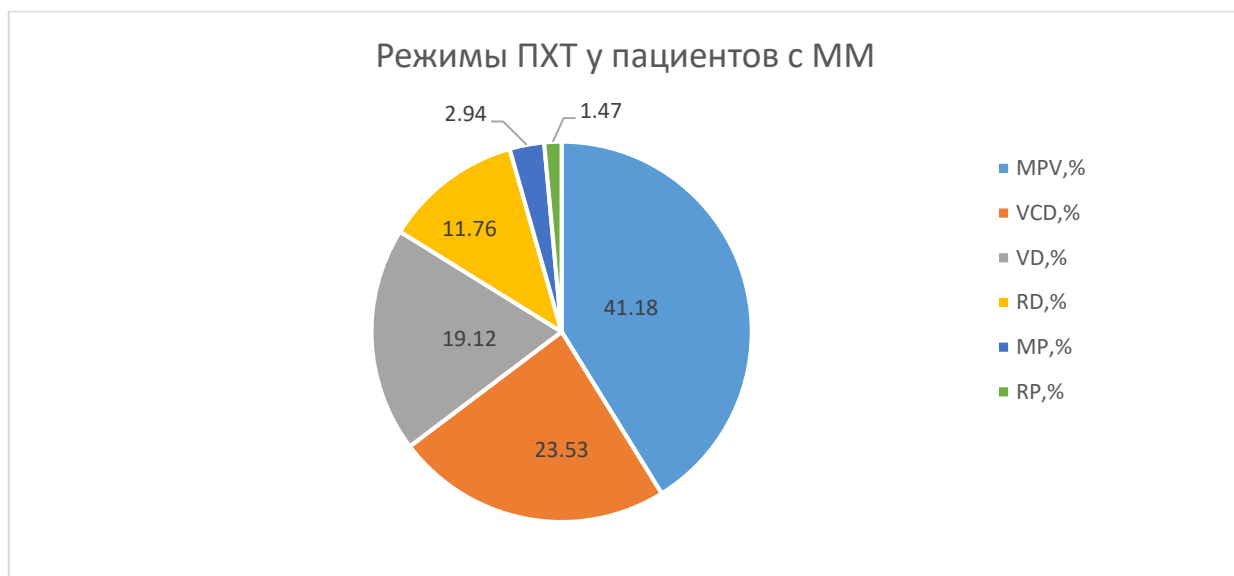


Рисунок 5 - Диаграмма распределения режимов полихимиотерапии у пациентов с множественной миеломой

Таблица 3.1 - Распределение основных характеристик выборки пациентов без наличия жалоб ($n=17$)

Показатель	Распределение
пол	мужчины – 82,35%, женщины – 17,65 %
возраст	59,17±8,11 лет
основной диагноз	ММ – 23,53%, ХЛЛ – 76,47%
сопутствующие заболевания	Нет – 64,71%, ГБ – 23,55%, СД – 5,88%. ИБС – 11,76%

В основном это были пациенты, имеющие длительный стаж заболевания, а также пациенты в дебюте заболевания: до 6 месяцев – 4 человека (23,53%), 6 мес.

– 1 год – 1 (5,89%), 1-3 года – 2 (11,76%), 3-5 лет – 5 (29,41%), свыше 5 лет – 5 (29,41%).

При обследовании пациентов через 3 месяца жалобы появились у одного пациента из этой группы – мужчина 66 лет с диагнозом множественной миеломы, который впервые получал курс полихимиотерапии в режиме VMP, стал отмечать жалобы на общую слабость, головокружение, боли в костях. Вероятно, это связано как проведением ПХТ, так и с прогрессированием основного заболевания.

Основные жалобы пациентов представлены на рисунке 6. 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.

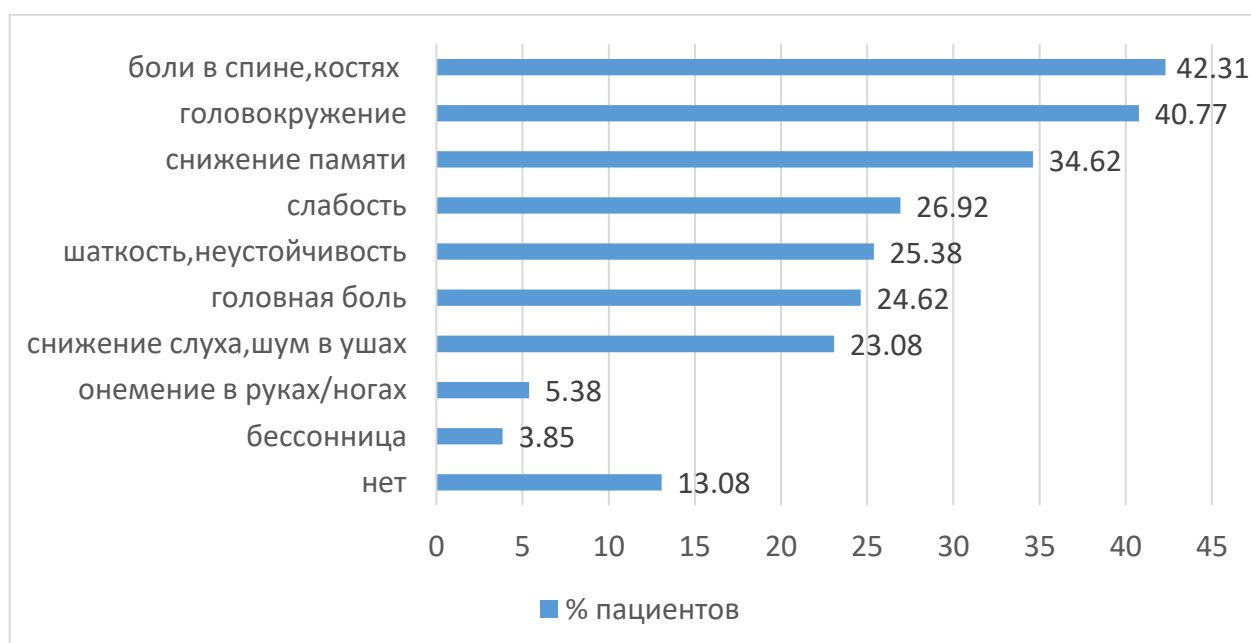


Рисунок 6 - Основные жалобы пациентов (N=130)

Всем пациентам в начале исследования и спустя 3 месяца проводился неврологический осмотр. 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. Треть пациентов (33,33%) не отмечала никаких жалоб, у основной массы (66,67%) преобладали жалобы, связанные с течением основного лимфопролиферативного заболевания, а также с сопутствующей патологией: на общую слабость, головные боли, головокружение, боли в спине и костях, повышение артериального давления. Структура распределения неврологических синдромов у пациентов представлена на рисунке 7.

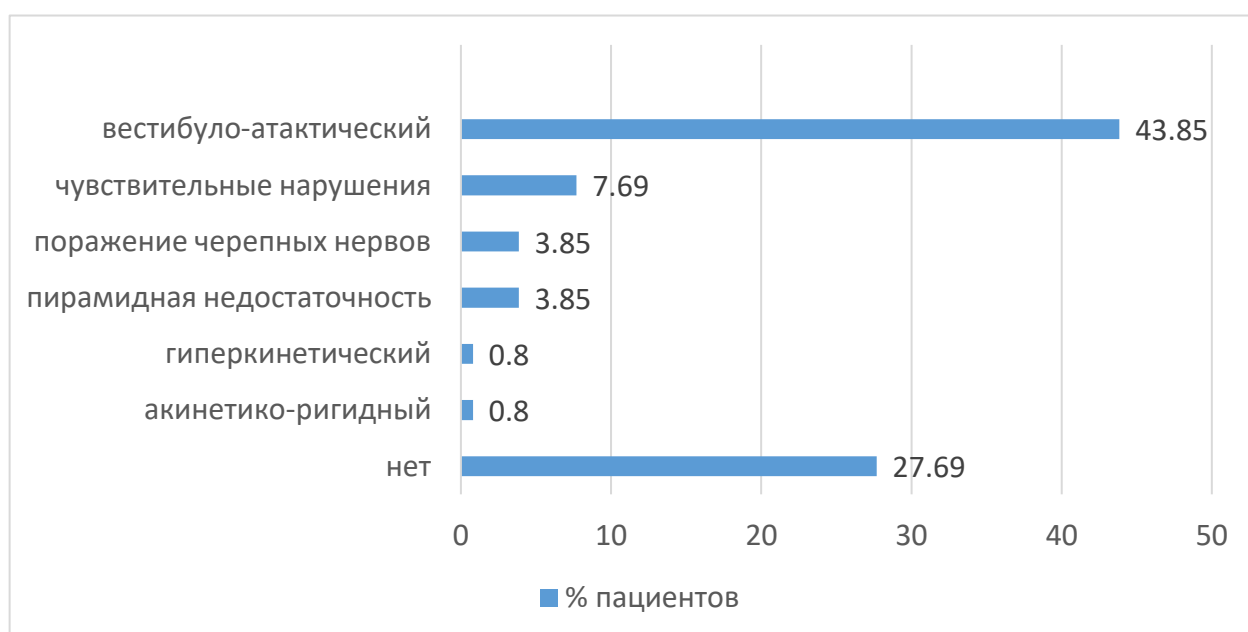


Рисунок 7 - Структура неврологических синдромов у пациентов (N=130)

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 - $68,3 \pm 8,3$ 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%.

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 плазмоцитомы. Подробнее о последней пациентке – в клиническом случае, описанном ниже.

Пациентка 65 лет, со стажем множественной миеломы 3,5 года, стала отмечать жалобы на онемение в левой половине лица, поперхивание, нарушение глотания, асимметрию лица, симптомы постепенно нарастали в течение месяца. Пациентка была госпитализирована в связи с рецидивом миеломной болезни для проведения курса в режиме RD ранее получила 9 циклов ПХТ в режиме VMP). При осмотре выявлены выраженный левосторонний прозопарез, левосторонняя гемигипестезия лица, бульбарный синдром. При проведении компьютерной томографии головного мозга выявлены множественные очаги деструкции костей черепа с прорастанием в вещество головного мозга, в т.ч. деструкции верхушки пирамиды левой височной кости. В течение 3 месяцев пациентка получила 3 цикла полихимиотерапии в режиме RD (дексаметазон, леналидомид). При осмотре через 3 месяца отмечена положительная динамика в виде редукции неврологической симптоматики до легкого левостороннего прозопареза и левосторонней гемигипестезии лица, также отмечалось снижение активности основного заболевания.

Акинетико-ригидный синдром отмечен у одного пациента с ММ и болезнью Паркинсона. Гиперкинетический синдром отмечался у одного пациента с ММ и

эссенциальным тремором. Пирамидная недостаточность выявлена у 5 пациентов (3,85%), из них 2 – после перенесенного ОНМК, 3 – с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями и гипертонической болезнью.

3.2. Когнитивные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Когнитивные функции пациентов оценивались с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Для оценки нормальности распределения показателей шкалы MoCA применялся тест Шапиро-Уилка. На гистограммах, представленных на рисунке 8, отчетливо видно, что нормальное распределение результатов теста отсутствовало.

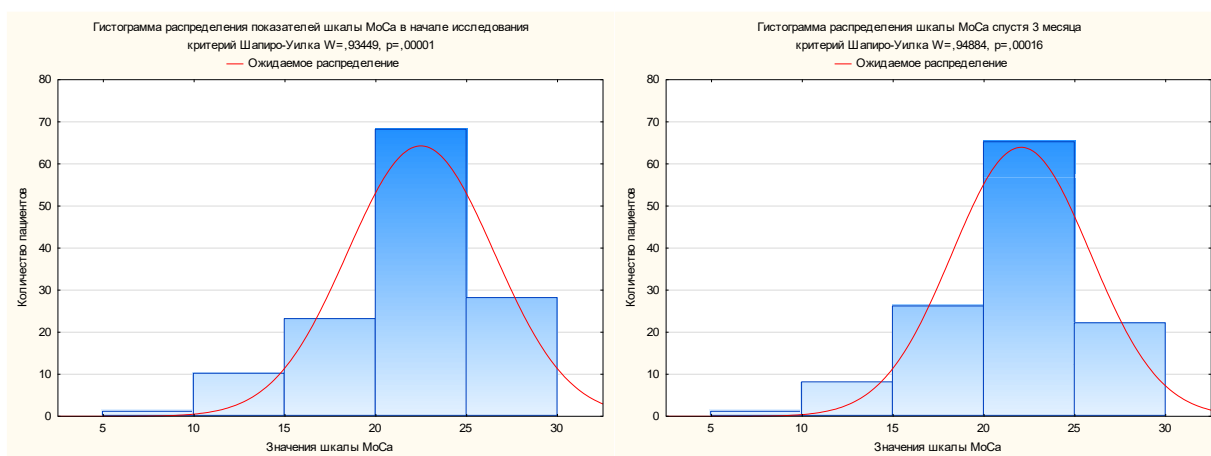


Рисунок 8 - Гистограммы распределения значений шкалы MoCA в начале исследования и спустя 3 месяца

Так как проведенные тесты Шапиро-Уилка показали отсутствие нормальности распределения признака, то были проведены непараметрические тесты Вилкоксона для зависимых выборок, для сравнения значений результатов в начале исследования и спустя 3 месяца. В проводимых тестах нулевая гипотеза об

отсутствии различий в значениях шкал в начале исследования и спустя 3 месяца отвергалась при $p < 0,05$.

Для значений шкалы MoCA был проведен полный дескриптивный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Дескриптивный статистический анализ показателей Монреальской шкалы оценки когнитивных функций

	<i>m</i> , среднее	<i>me</i> , медиана	Q_1 , первая квартиль	Q_3 , третья квартиль	σ , станд. отклонение	Min	Max
В начале исследования							
MoCA	22,46	23	20	25	4,05	10	30
Через 3 месяца							
MoCA	22,05	23	19	24	3,8	8	29

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 ($p = 0,00$).

Средний возраст пациентов с нормальными результатами по шкале MoCA (≥ 26 баллов) составил $57,5 \pm 8,19$ лет, а пациентов с когнитивными нарушениями - $65,82 \pm 9,15$. Для оценки связи возраста и показателей по шкале MoCA был проведен корреляционный анализ. Была выявлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляционная связь: чем старше были пациенты, тем ниже были

показатели MoCA. Результаты корреляционного анализа между возрастом и показателями MoCA представлены в таблице 3.4. и на рисунке 9.

Таблица 3.4 - Результаты корреляционного анализа Спирмена между показателями возраста и шкалы MoCA

Показатель	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	R	p-value	R	p-value
MoCA&Возраст	-0,42	0,00	-0,45	0,00

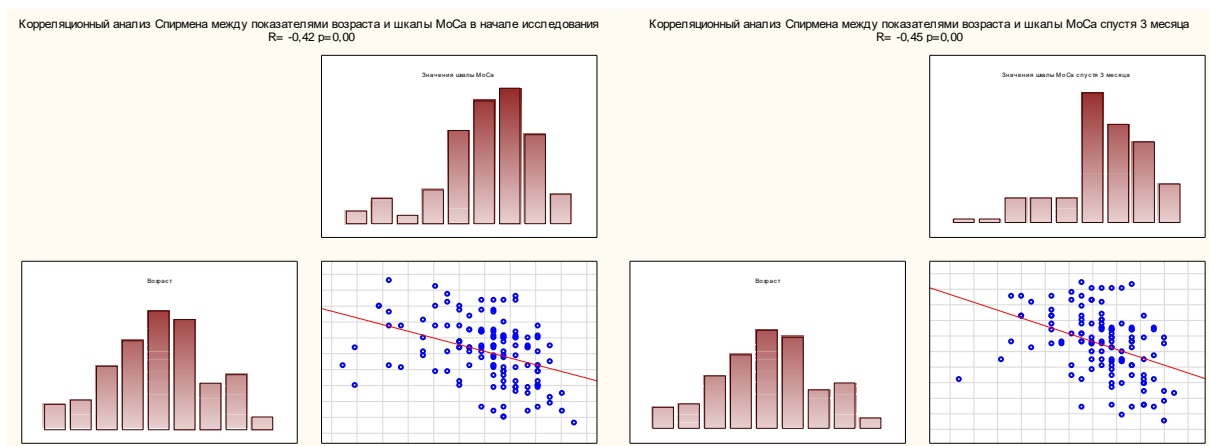


Рисунок 9 - Корреляция между возрастом и результатами MoCA в начале исследования и спустя 3 месяца

Для оценки влияния таких факторов, как пол, образование, диагноз основного лимфопролиферативного заболевания и его длительности был проведен многофакторный дисперсионный анализ MANOVA, результаты которого представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Результаты дисперсионного анализа влияния различных факторов на показатели шкалы MoCA

фактор	Значение p*	
	в начале исследования	спустя 3 месяца
пол	0,72372	0,86488

диагноз (ХЛЛ/ММ)	0,29737	0,38901
стаж заболевания	0,70080	0,58359
образование	0,00360*	0,02424*

*- при значении $p < 0,05$ считается, что фактор оказывает существенное влияние

Не было выявлено влияния пола, диагноза лимфопролиферативного заболевания и длительности заболевания на показатели MoCA как в начале исследования, так и спустя 3 месяца. Значения показателей шкалы MoCA были немного выше у мужчин, но различия были статистически не значимы (рисунок 10).

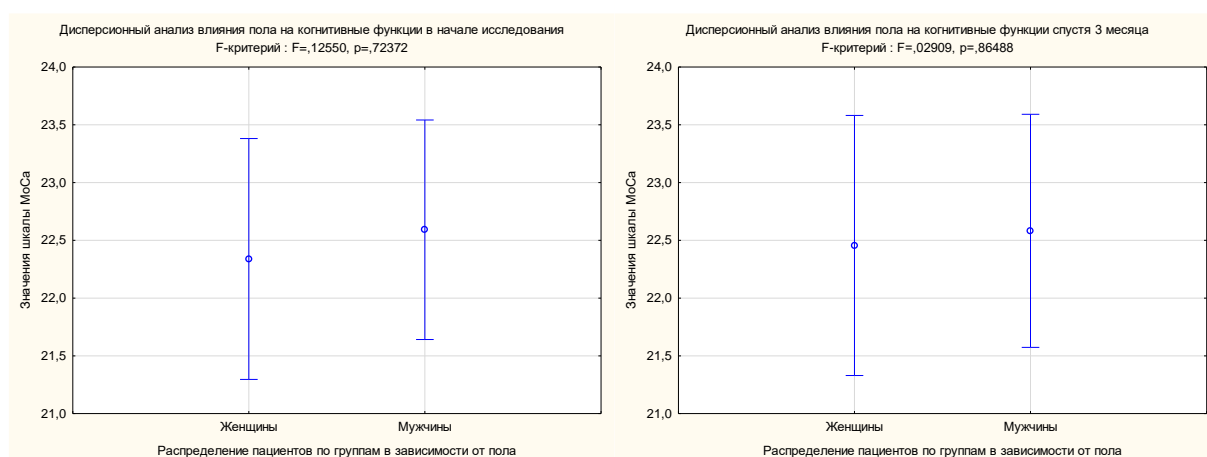


Рисунок 10 - Результаты дисперсионного анализа влияния пола на когнитивные функции у пациентов в начале исследования и в динамике

Пациенты с хроническим лимфолейкозом имели более низкие средние баллы по шкале MoCa по сравнению с пациентами с множественной миеломой, но данные различия статистически не значимы (рисунок 11).

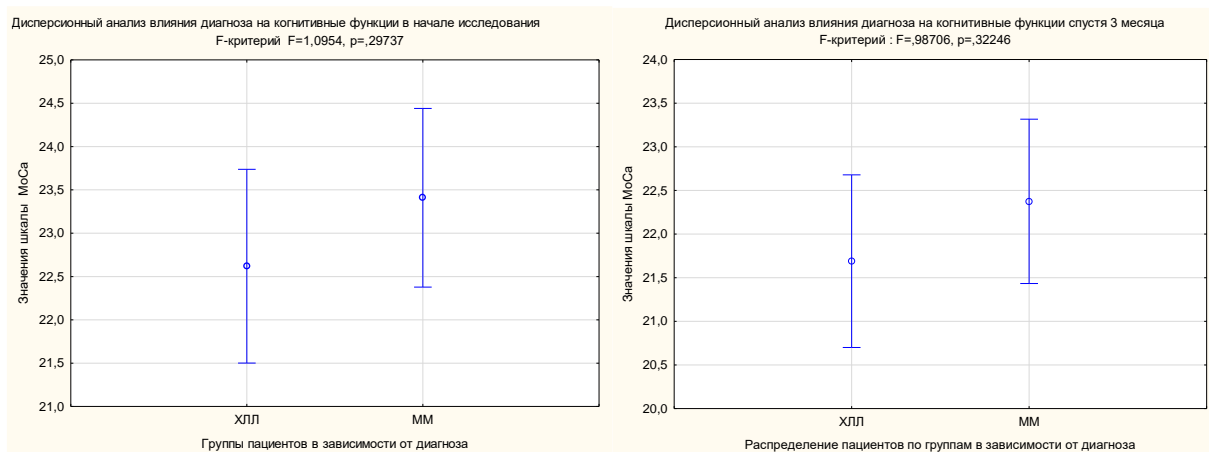


Рисунок 11 - Результаты дисперсионного анализа влияния диагноза на когнитивные функции у пациентов в начале исследования и в динамике

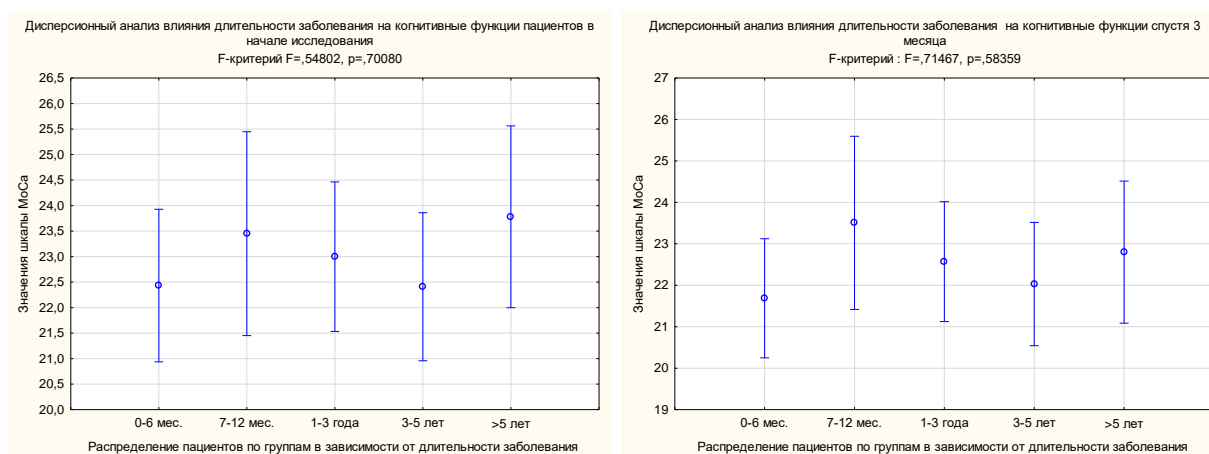


Рисунок 12 - Результаты дисперсионного анализа влияния длительности заболевания на когнитивные функции у пациентов в начале исследования и в динамике

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 (рисунок 13).

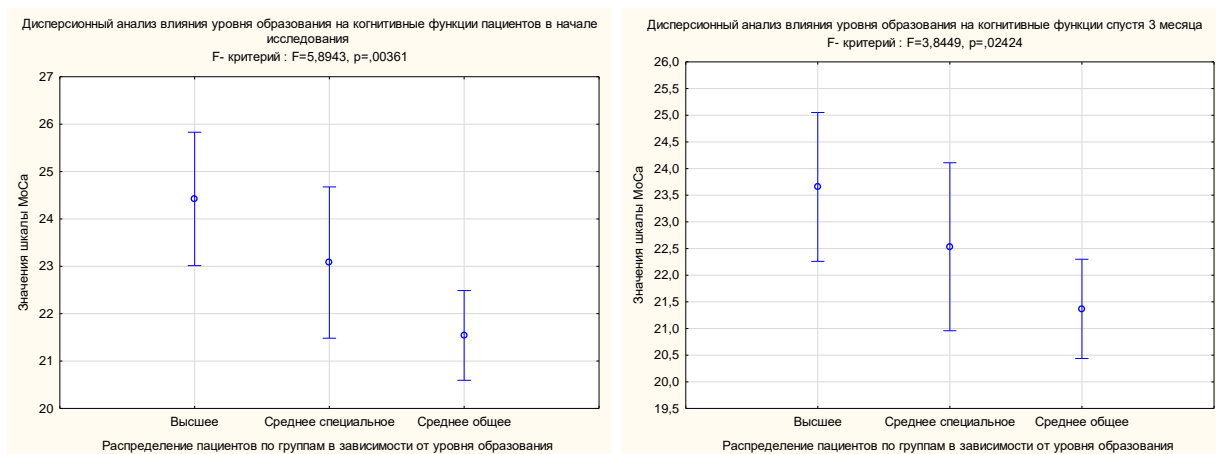


Рисунок 13 - Результаты дисперсионного анализа влияния уровня образования на когнитивные функции у пациентов в начале исследования и в динамике

При анализе показателей шкалы MoCa у пациентов, наибольшее снижение было отмечено в доменах памяти, а именно в отсроченном воспроизведении, и исполнительных функций, в том числе зрительно-конструктивных навыков. В меньшей степени страдали речь, внимание, мышление. Практически все пациенты были правильно ориентированы. Результаты анализа MoCa теста по спектрам представлены в таблице №3.6.

Таблица 3.6 - Анализ MoCa-теста по когнитивным доменам

Когнитивный домен	Средний балл ($m+\sigma$)	Максимальный балл
Исполнительные функции	3,28±1,11	5
Речь	4,25±0,96	6
Внимание	4,89±1,04	6
Память	1,87±1,19	5

Мышление	1,53±0,68	2
Ориентация	5,8±0,35	6

В качестве примера пациента с выраженными когнитивными нарушениями приводим следующее клиническое наблюдение:

Пациент 54 лет, с впервые установленным диагнозом хронического лимфолейкоза В стадии, был госпитализирован в отделение гематологии в плановом порядке для проведения первого цикла полихимиотерапии в режиме RFC. Из анамнеза выяснено, что пациент за 2 года до госпитализации перенес острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Образование пациента было общим средним, работал ранее разнорабочим, на момент осмотра имел инвалидность III группы в связи с последствиями ОНМК. В неврологическом статусе обнаружены легкий правосторонний прозопарез, правосторонняя пирамидная недостаточность, псевдобульбарный синдром, атактический синдром, выраженные когнитивные нарушения, психоорганический синдром. Контакт с пациентом был затруднен, он с трудом отвечал на простые вопросы. Медсестры отмечали периодические приступы агрессии у пациента. При оценке когнитивной функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций пациент получил крайне низкий балл – 11. Спустя 3 месяца, после прохождения 3 циклов RFC, результат MoCA теста снизился до 8 баллов. При этом была отмечена положительная динамика в течении хронического лимфолейкоза в виде снижения активности заболевания. По данному случаю можно предполагать, что пациенты с повреждениями нервной системы на фоне проведения полихимиотерапии отмечают более выраженное снижение когнитивной функции.

3.3. Эмоциональные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Из 130 пациентов 4 пациента не смогли заполнить Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) из-за выраженных когнитивных нарушений. В итоге в начале исследования были проанализированы данные 126 пациентов, а через 3 месяца – 119 человек.

Для начала все показатели по шкале HADS были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Результаты теста Шапиро-Уилка представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Результаты теста Шапиро-Уилка для шкалы HADS

Тип шкалы	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	Статистика Шапиро-Уилка	<i>p</i> -уровень	Статистика Шапиро-Уилка	<i>p</i> -уровень
HADS-T	W=0,98132	<i>p</i> =0,07932	W=0,96765	<i>p</i> =0,10128*
HADS-D	W=0,98102	<i>p</i> =0,07410	W=0,98151	<i>p</i> =0,06710

*- нормальность признаков подтверждается, если не отклоняли нулевую гипотезу при $p > 0,1$.

Нормальное распределение имели только показатели по субшкале тревоги спустя 3 месяца исследования, что отчетливо видно на рисунках 14,15.

	В начале исследования						
HADS-T	7,54	8,00	5,00	10,00	3,81	0,01	-0,62
HADS-D	7,63	8,00	5,00	10,00	3,71	0,01	-0,21
	Спустя 3 месяца						
HADS-T	8,16	8,00	6,00	11,00	3,51	-0,09	-0,32
HADS-D	8,04	8,00	5,00	10,00	3,67	0,10	-0,01

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

По субшкалам тревоги и депрессии среднее значение равнялось $Me=8$ [5;10] – что соответствует субклиническим уровням тревоги и депрессии. Для сравнения результатов в начале исследования и спустя 3 месяца использовались непараметрические тесты Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты теста Вилкоксона показали, что имеются статистически значимые различия в показателях в виде снижения среднего балла по Госпитальной шкале тревоги и депрессии при динамическом наблюдении (таблица 3.9.)

Таблица 3.9- Результаты теста Вилкоксона для шкалы HADS

Шкала	Статистика Вилкоксона	<i>p</i> -уровень
HADS-T	9,466965	0,000000*
HADS-D	2,413535	0,015799*

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

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

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%). Данные представлены в виде диаграммы на рисунке 16.

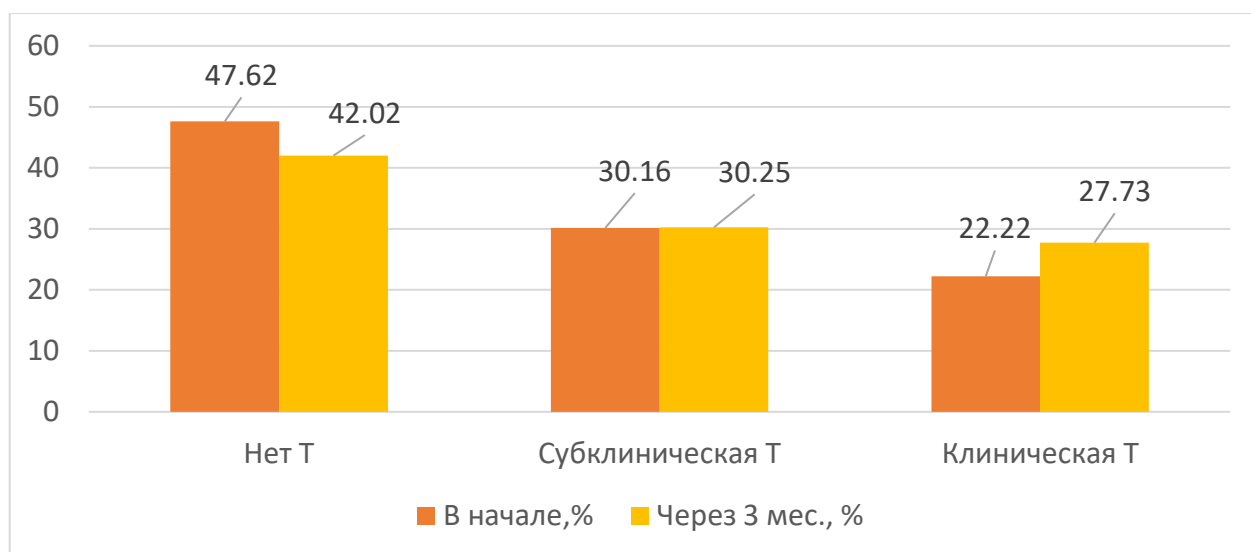


Рисунок 16 - Показатели тревоги по шкале HADS (Т- тревога)

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%). Данные представлены в виде диаграммы на рисунке 17.

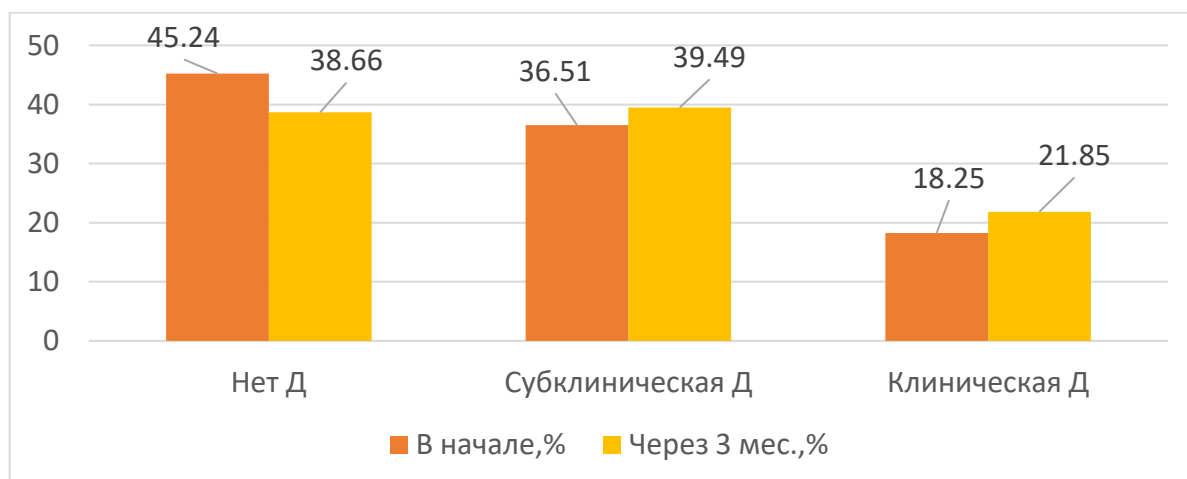


Рисунок 17 - Показатели депрессии по шкале HADS (Д- депрессия)

Нами была проведена оценка факторов, которые могли повлиять на наличие аффективных нарушений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Для оценки влияния возраста на наличие симптомов тревоги и депрессии был проведен корреляционный анализ Спирмена, который выявил, что статистически значимые более высокие уровни тревоги наблюдались у пожилых пациентов как в начале исследования, так и спустя 3 месяца. Результаты корреляционного анализа представлены на рисунках 18,19 и в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - 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.

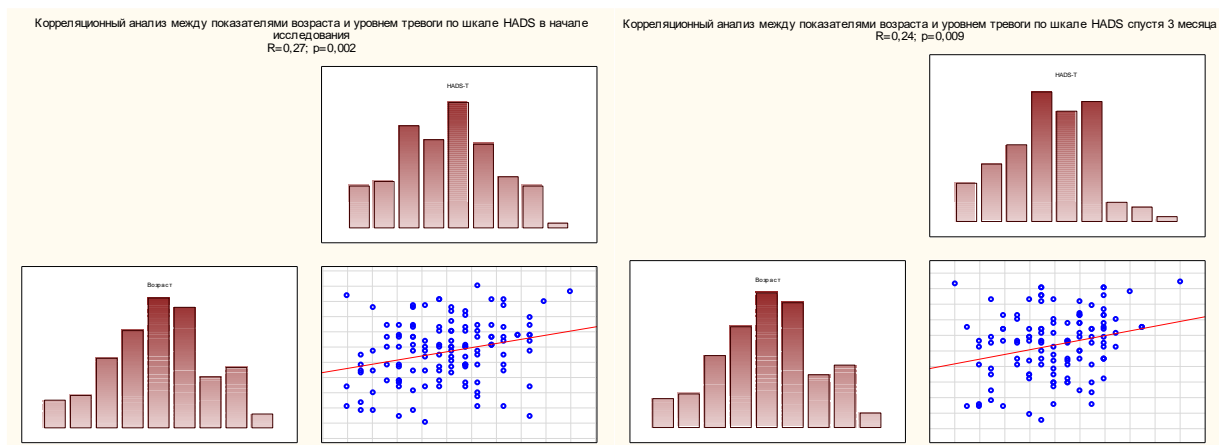


Рисунок 18 - Корреляционный анализ между возрастом пациентов и показателями тревоги по шкале HADS в начале исследования и спустя 3 месяца

Не было выявлено статистически значимой корреляционной связи между возрастом пациентов и показателями депрессии по шкале HADS как в начале исследования, так и при оценке данных параметров в динамике.

Для оценки влияния таких факторов, как пол, образование, диагноз основного лимфопролиферативного заболевания и его длительности на показатели по шкале HADS был проведен многофакторный дисперсионный анализ MANOVA, результаты которого представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Результаты дисперсионного анализа влияния различных факторов на показатели шкалы HADS

фактор	Значение p^*			
	в начале исследования		спустя 3 месяца	
	HADS-T	HADS-D	HADS-T	HADS-D
пол	0,041098*	0,437693	0,010926*	0,332929
диагноз	0,295129	0,487724	0,302264	0,673714
стаж заболевания	0,149513	0,647168	0,289209	0,650930
образование	0,044607	0,023005*	0,011325	0,015754*

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

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

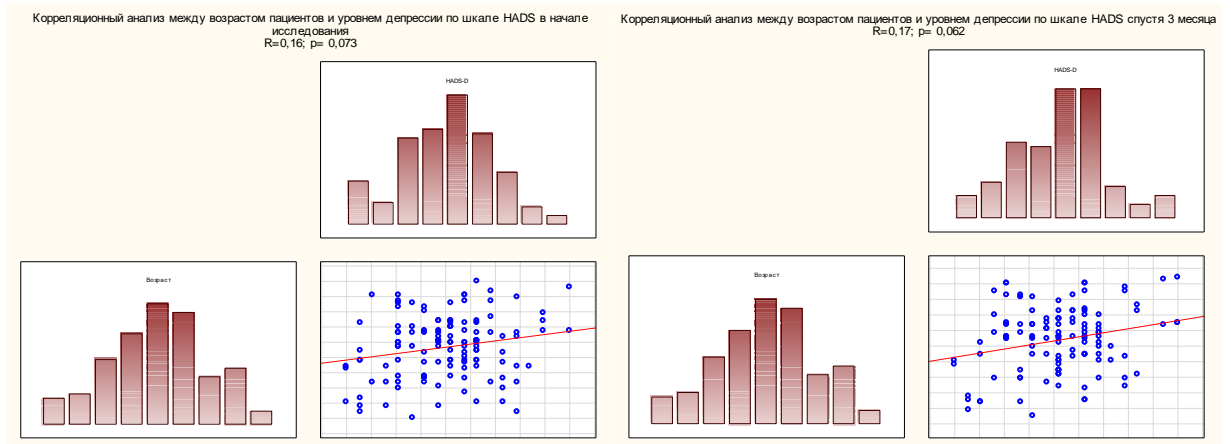


Рисунок 19 - Корреляционный анализ между возрастом пациентов и показателями депрессии по шкале HADS в начале исследования и спустя 3 месяца

Было отмечено статистически значимое влияния пола на показатели тревоги по шкале HADS: средние показатели уровня тревоги у женщин были выше как в начале исследования, так и спустя 3 месяца (рисунок 20).

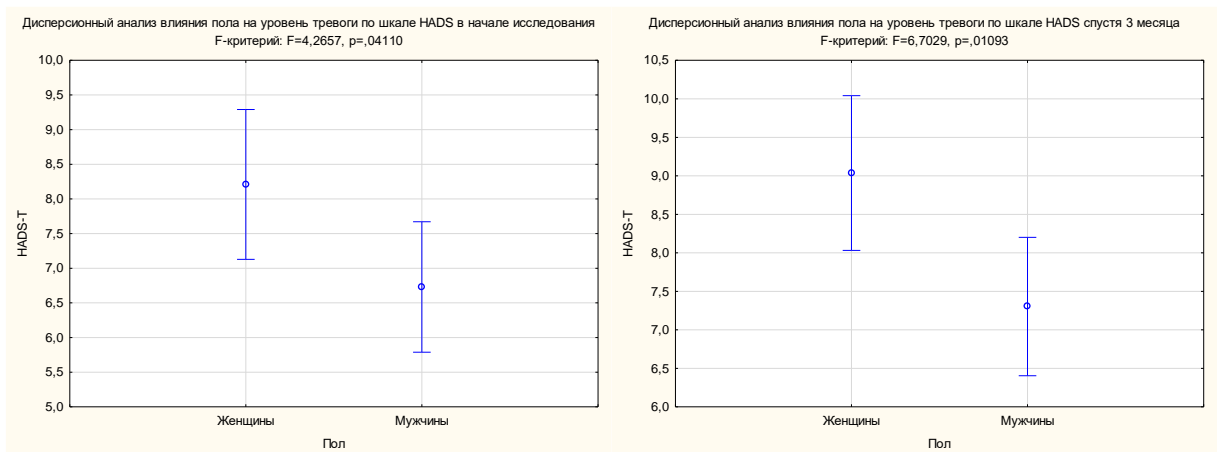


Рисунок 20 - Результаты дисперсионного анализа влияния пола на показатели тревоги по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

Не было отмечено статистически значимых различий между показателями депрессии по шкале HADS у мужчин и женщин как в начале исследования, так и в динамике (рисунок 21).

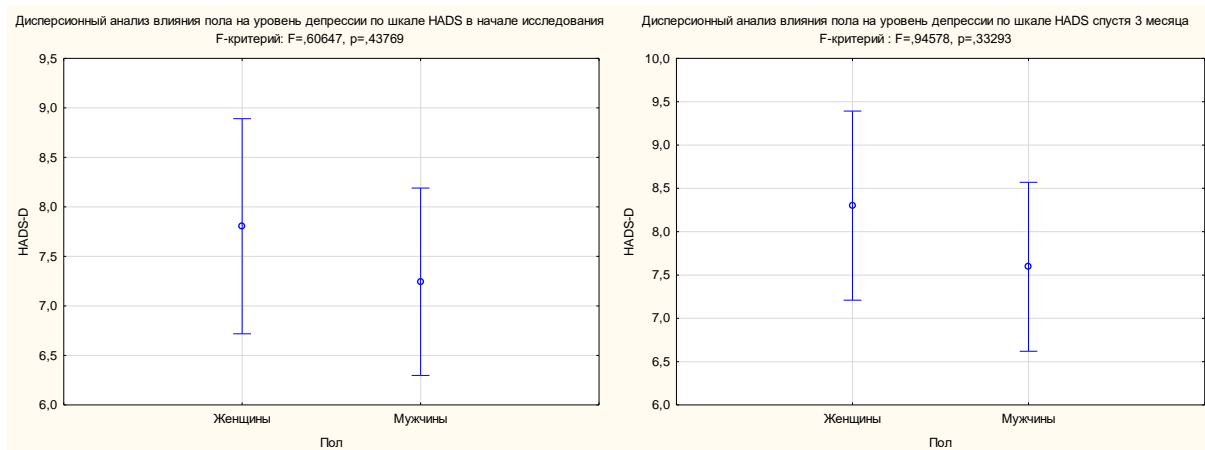


Рисунок 21 - Результаты дисперсионного анализа влияния пола на показатели депрессии по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

Статистически значимых различий между группами пациентов с разным диагнозом и длительностью заболевания и показателями тревоги и депрессии по шкале HADS не выявлено как в начале исследования, так и спустя 3 месяца (рисунки 22,23). Таким образом, различия в основном диагнозе лимфопролиферативного заболевания не влияли на показатели Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

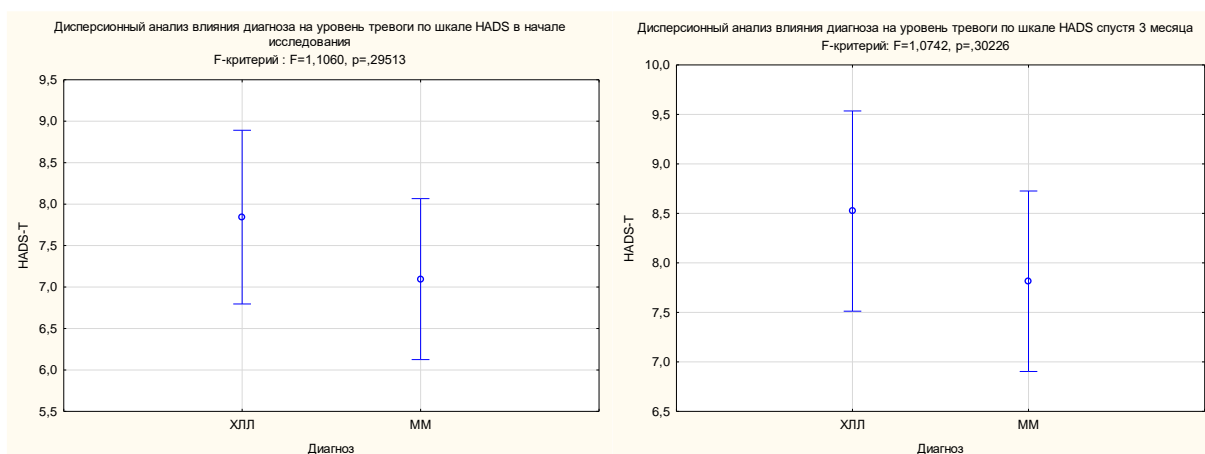


Рисунок 22 - Результаты дисперсионного анализа влияния основного диагноза на

показатели тревоги по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

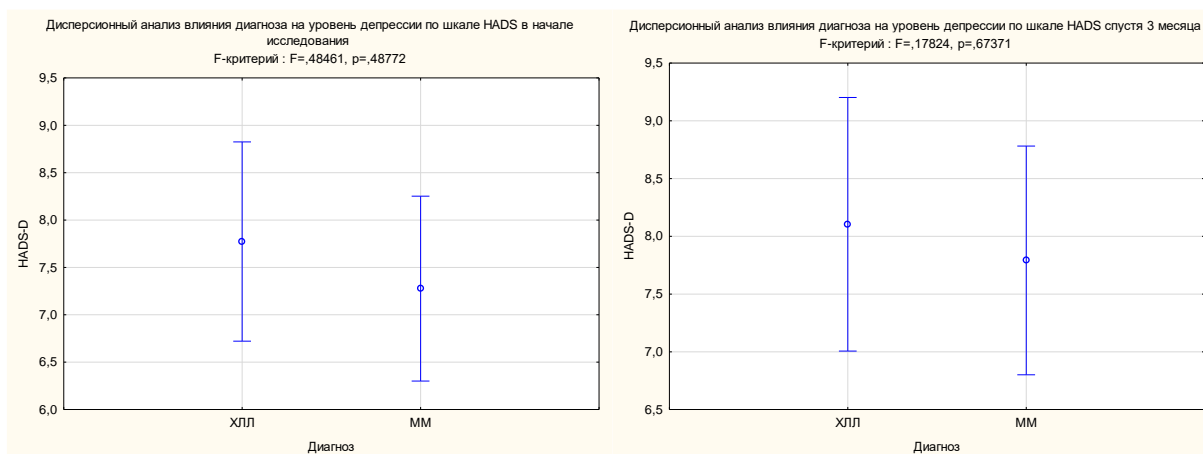


Рисунок 23 - Результаты дисперсионного анализа влияния основного диагноза на показатели депрессии по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

Были выявлены статистически значимые различия в показателях тревоги и депрессии как в начале исследования, так и в динамике у пациентов с различным уровнем образования: пациенты с высшим образованием имели более низкие показатели по уровню тревоги и депрессии по сравнению с пациентами со средним специальным и средним общим образованием (рисунки 24,25).

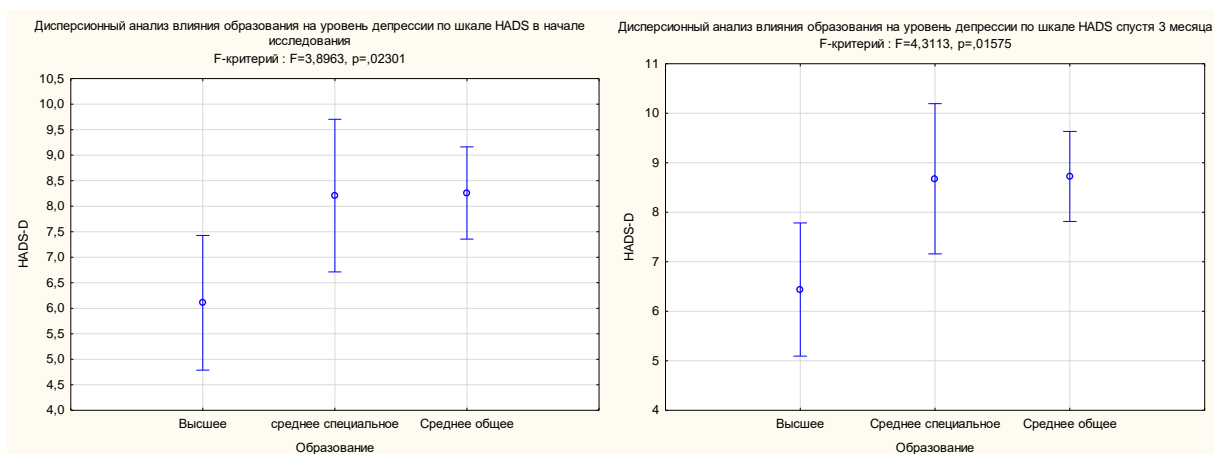


Рисунок 24 - Результаты дисперсионного анализа влияния образования на показатели депрессии по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

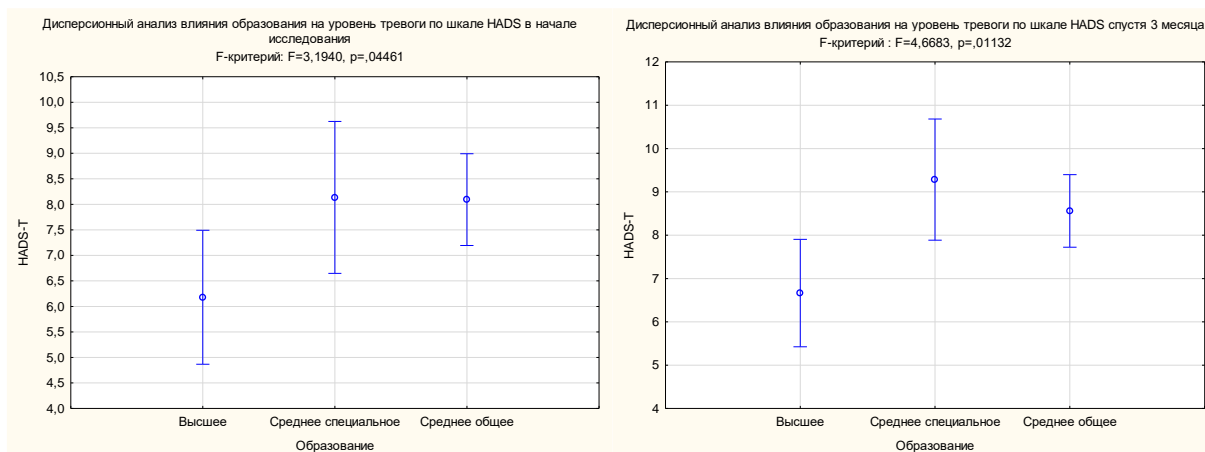


Рисунок 25 - Результаты дисперсионного анализа влияния образования на показатели тревоги по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

По результатам дисперсионного анализа не было отмечено влияния длительности заболевания на показатели тревоги и депрессии по шкале HADS. На графиках, представленных на рисунке 26, видно, что у пациентов со стажем заболевания свыше 3 лет уровни тревоги по шкале HADS были ниже, но данные результаты статистически не значимы ($p > 0,05$).

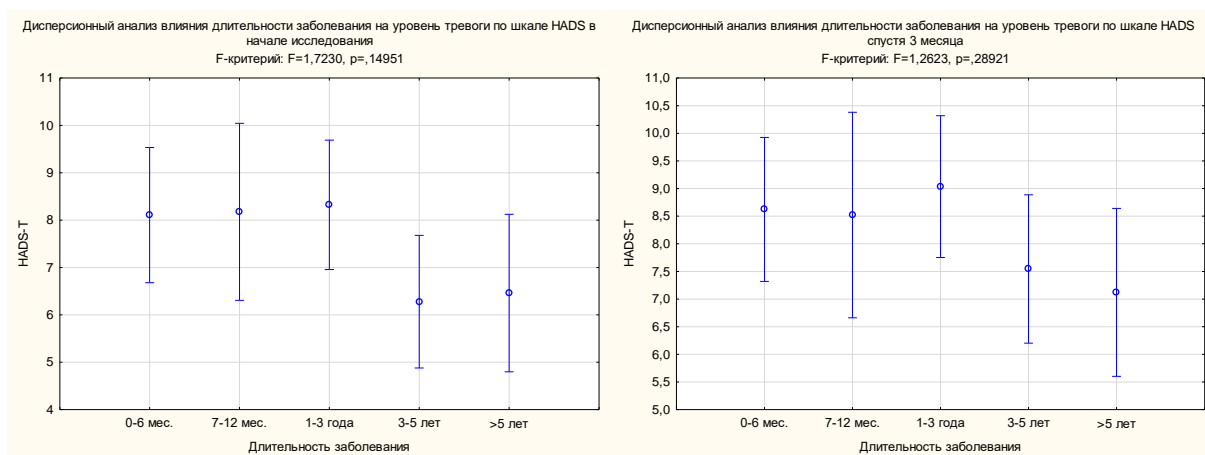


Рисунок 26 - Результаты дисперсионного анализа влияния длительности заболевания на показатели тревоги по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

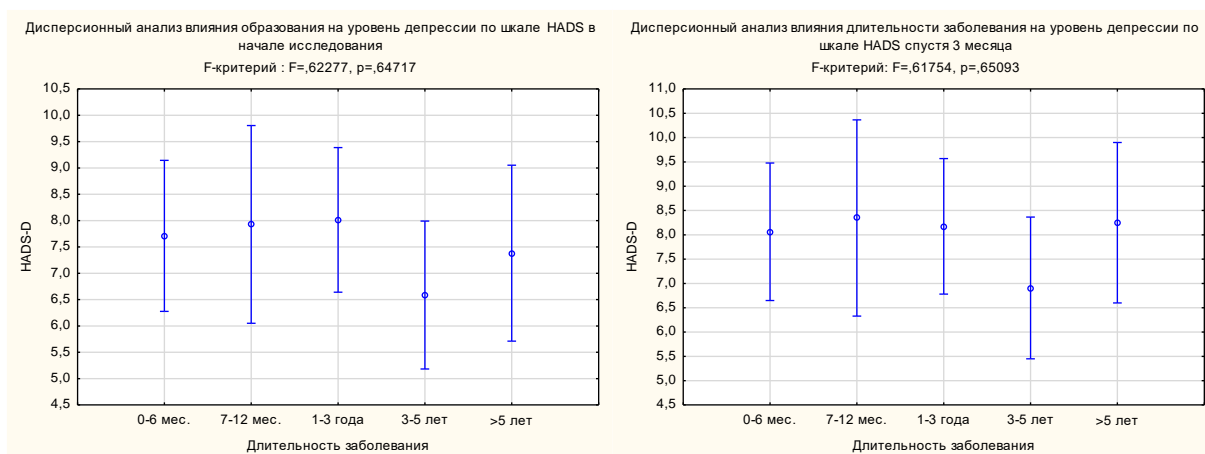


Рисунок 27 - Результаты дисперсионного анализа влияния длительности заболевания на показатели тревоги по шкале HADS у пациентов в начале исследования и в динамике

На рисунке 27 представлены уровни депрессии у пациентов с различной длительностью заболевания - здесь отмечено небольшое снижение показателей депрессии у пациентов с длительностью заболевания 3-5 лет, но данные различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

3.4. Оценка качества жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Для оценки качества жизни пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями использовался опросник оценки функций онкологического больного - FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, Version-4). По всем показателям шкалы был проведен полный дескриптивный статистический анализ, результаты которого представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Результаты дескриптивного статистического анализа показателей качества жизни по опроснику FACT-G

	<i>m</i> , среднее	<i>me</i> , медиана	Q_1 , перв. квартиль	Q_3 , третья квартиль	σ , станд. откл-е	Коэф-т асимм-и	Коэф-т эксцесса
В начале исследования							
FACT-G Total	58,30714	57,50000	48,10000	66,00000	12,98500	0,45116	0,02549
PWB	15,28571	15,50000	12,00000	18,00000	4,94750	0,19107	-0,23615
SWB	16,43175	15,70000	13,70000	20,00000	4,49066	0,25522	-0,15292
EWB	13,99206	14,00000	11,00000	17,00000	4,39544	-0,1238	-0,00400
FWB	12,57937	12,50000	10,00000	16,00000	5,03961	0,31797	0,51631
Спустя 3 месяца исследования							
FACT-G Total	54,05319	54,00000	46,90000	58,00000	12,20855	0,28886	0,96203
PWB	14,19916	14,00000	12,00000	17,00000	3,84594	0,15095	-0,17220
SWB	16,30697	16,00000	12,90000	20,00000	4,27002	0,37679	-0,62290
EWB	13,16807	13,00000	11,00000	16,00000	4,12376	-0,2886	0,46638
FWB	11,75378	11,00000	9,00000	13,00000	6,52783	5,52601	45,59979

Для оценки нормальности распределения признаков использовался тест Шапиро-Уилка, результаты которого приведены в таблице 3.13. В тесте считали, что нормальность признаков подтверждается, если не отклоняли нулевую гипотезу при $p > 0,1$.

Таблица 3.13 - Результаты теста Шапиро-Уилка для показателей опросника
FACT-G

Тип шкалы	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	Статистика Шапиро- Уилка	<i>p</i> -уровень	Статистика Шапиро- Уилка	<i>p</i> -уровень

FACT-G Total	W=0,97912	p=0,04990	W=0,97957	p=0,01010
PWB	W=0,98626	p=0,23578*	W=0,97047	p=0,25572*
SWB	W=0,97964	p=0,05444	W=0,98597	p=0,00281
EWB	W=0,98709	p=0,28109*	W=0,96396	p=0,06909
FWB	W=0,98184	p=0,08908	W=0,97971	p=0,00000

*- нормальность признаков подтверждается, если не отклоняли нулевую гипотезу при $p > 0,1$

В результате нормально распределенными признаками являлись только значения шкалы PWB в начале исследования и в динамике, а также шкалы EWB в начале исследования. На гистограммах признаков, приведенных на рисунках 28-32, это отчетливо видно.

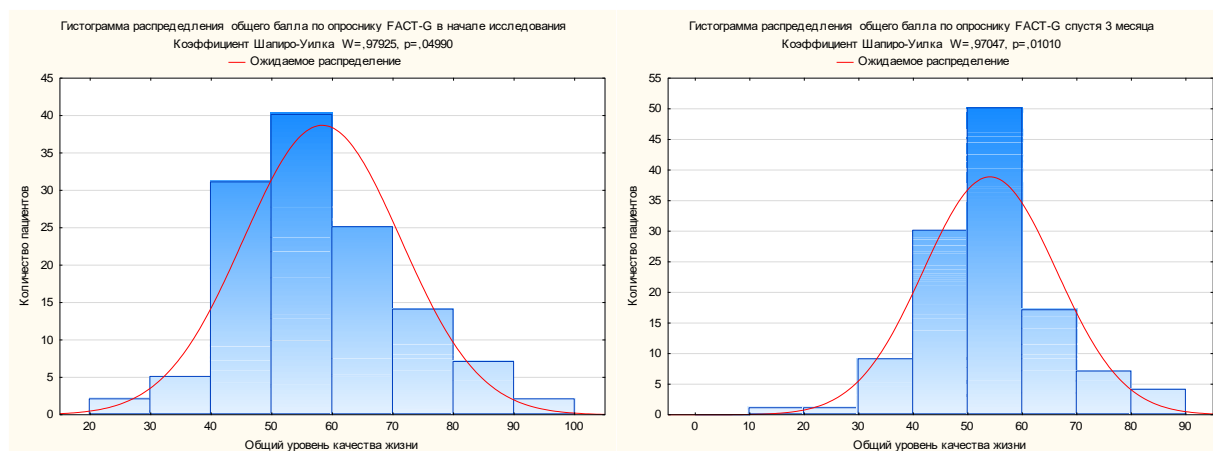


Рисунок 28 - Гистограмма распределения общего балла по шкале FACT-G в начале исследования и в динамике

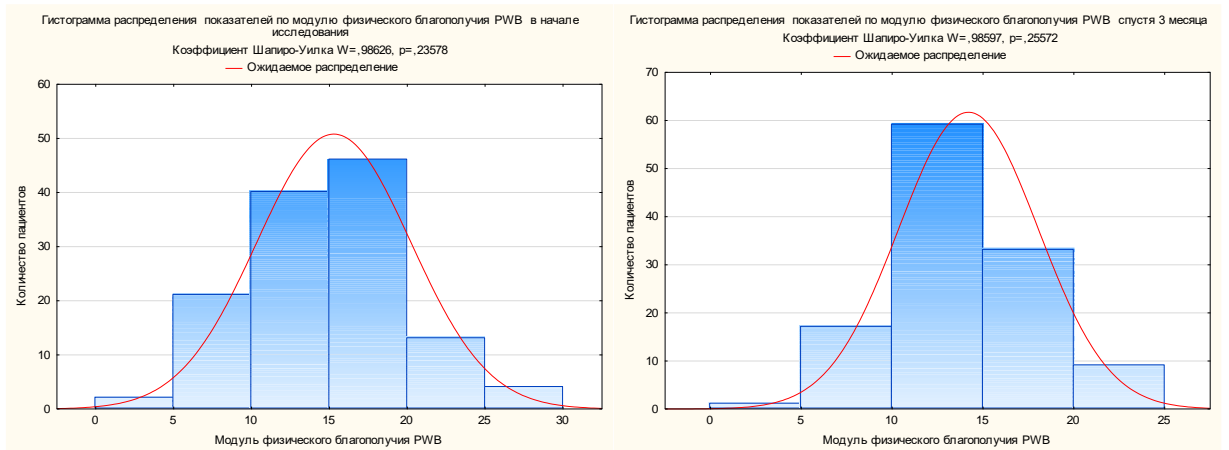


Рисунок 29 - Гистограмма распределения показателей модуля физического благополучия PWB в начале исследования и в динамике

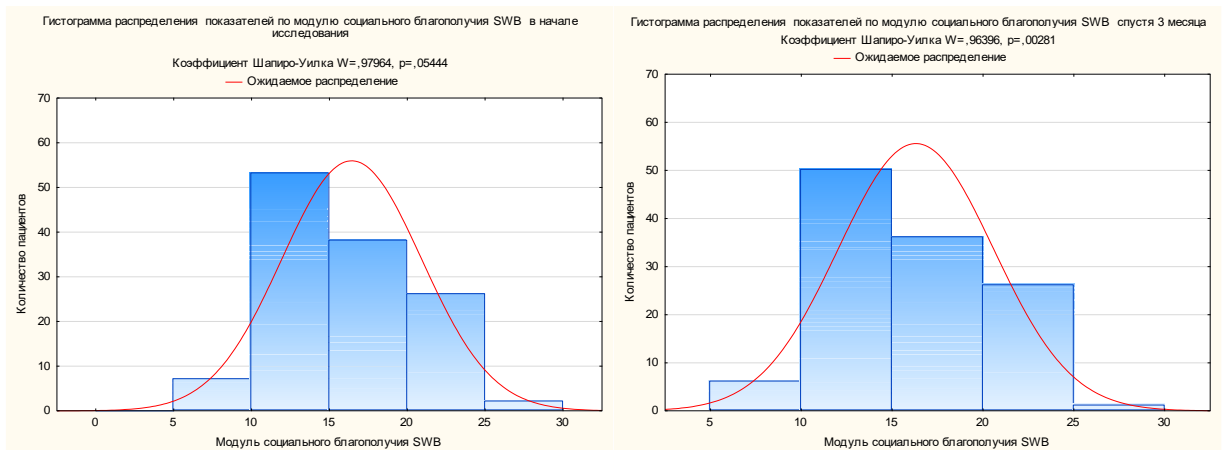


Рисунок 30 - Гистограмма распределения показателей модуля социального благополучия SWB в начале исследования и в динамике

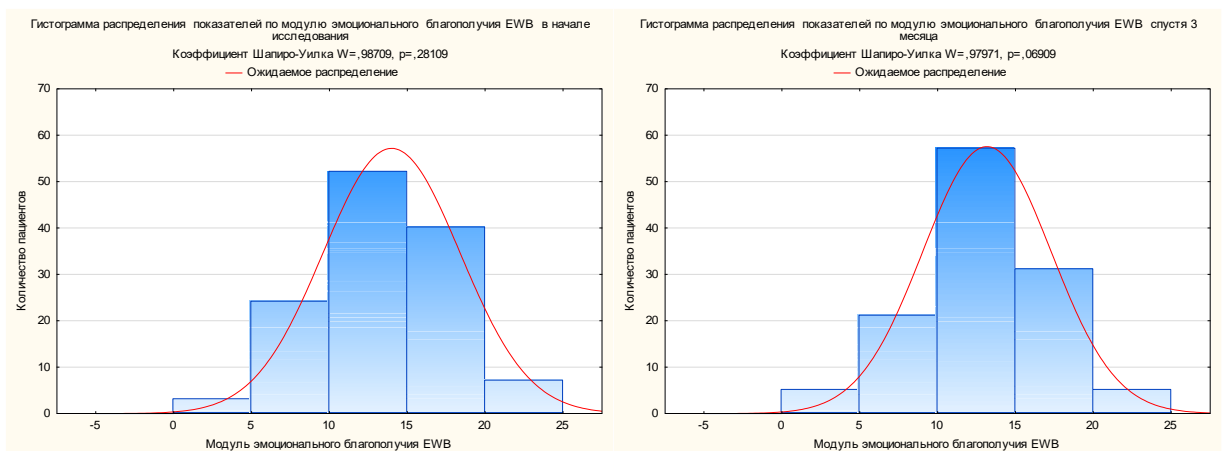


Рисунок 31 - Гистограмма распределения показателей модуля эмоционального благополучия EWB в начале исследования и в динамике

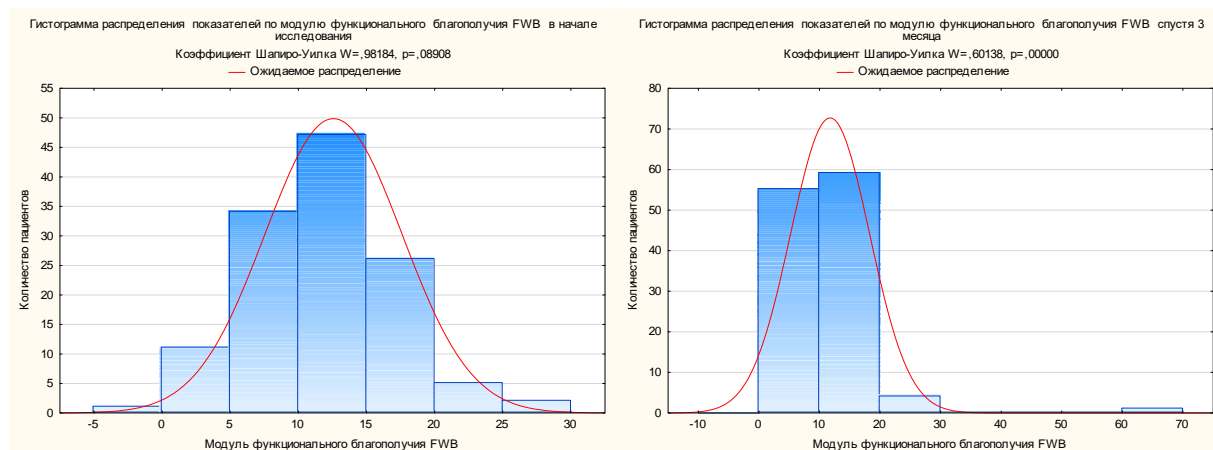


Рисунок 32 - Гистограмма распределения показателей модуля функционального благополучия FWB в начале исследования и в динамике

Для сравнения значений, полученных по опроснику FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца, были проведены непараметрические тесты Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты теста представлены в таблице 3.14. Как видно из результатов тестов, для всех модулей опросника кроме сферы функционального благополучия FWB, выявлены статистически значимые различия в виде снижения показателей качества жизни.

На рисунке 33 представлены средние значения показателей по опроснику FACT-G в начале исследования и в динамике, а также приведены значения максимально возможного значения по каждому параметру опросника.

Таблица 3.14 - 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 квантилями

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

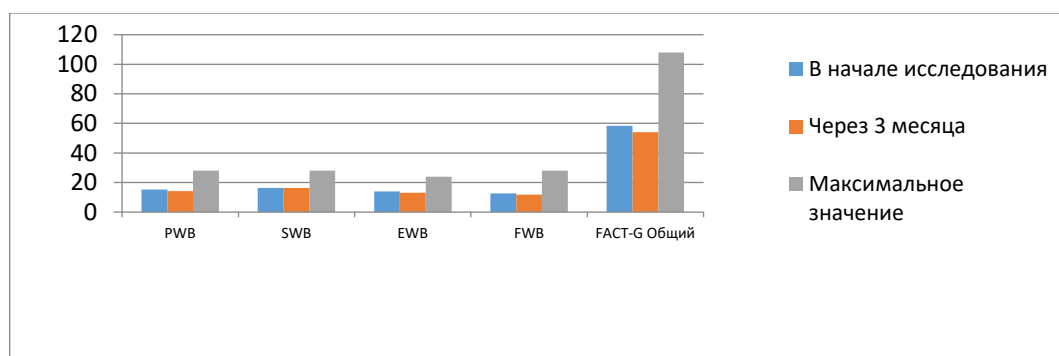


Рисунок 33 - Средние значения результатов опросника FACT-G (PWB-модуль физического благополучия, SWB- модуль социального благополучия, EWB – модуль эмоционального благополучия, FWB – модуль функционального благополучия, FACT-G общий – общий балл опросника)

Средний балл по шкале FACT-G для оценки качества жизни составил 57,5 [48,1;66,0] при максимальном балле 108. Это говорит о том, что качество жизни пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями практически в два раза ниже, чем у здоровых людей. Модуль физического благополучия (PWB, Physical well-being) позволял оценить физическое состояние человека, в том числе выявить основные беспокоящие его жалобы (боли, тошнота, общая слабость, побочные эффекты лечения). Средний балл по данному модулю – 15,5 [12,0;18,0] из 28 возможных, что свидетельствует о его значительном, практически в два раза, снижении у пациентов. Модуль социального/семейного благополучия (SWB, Social/Family well-being) оценивал удовлетворенность пациентом своей социальной роли, отражал возможности социальной адаптации человека. Средний балл по этому модулю составил 15,7 [13,7;20,0] из 28 возможных, что отражает снижение его практически в два раза. Модуль эмоционального благополучия (EWB, Emotional well-being) оценивал психоэмоциональное состояние пациентов, при этом средний балл составил 14,0 [11,0;17,0] из 24 возможных. Модуль функционального благополучия (FWB, Functional well-being) является оценкой

пациента своей адаптации к повседневной жизни. Средний балл по этому модулю был самым низким - 12,5 [10,0;16,0] и отражал снижение более чем в два раза от максимальных 28 баллов. При оценке данных показателей в динамике выявлено статистически значимое снижение показателей в сферах физического, социального и эмоционального благополучия, а также снижение общего балла по шкале FACT-G.

3.5. Влияние различных факторов на качество жизни, эмоциональные и когнитивные нарушения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Нами была проведена оценка влияния различных факторов на показатели качества жизни, уровня тревоги и депрессии, а также на развитие когнитивных нарушений у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой.

Для оценки влияния возраста на показатели качества жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями был проведен корреляционный анализ Спирмена. Была выявлена отрицательная очень слабая корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена $|r| < 0,19$), статистически незначимая ($p > 0,05$) (таблица 3.15). Таким образом, можно сказать, что возраст не влияет на показатели качества жизни пациентов.

Таблица 3.15 - Результаты корреляционного анализа связи возраста и показателей опросника FACT-G

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена R	Значение p*
	В начале исследования	
Возраст&FACT-G-Total	-0,089246	0,320327
Возраст& PWB	-0,047347	0,598562
Возраст& SWB	-0,171732	0,054507
Возраст& EWB	-0,069617	0,438573
Возраст& FWB	-0,058225	0,517235
	Спустя 3 месяца	
Возраст&FACT-G-Total	-0,149334	0,105028
Возраст& PWB	-0,026705	0,773126
Возраст& SWB	-0,165186	0,072606
Возраст& EWB	-0,172590	0,060522
Возраст& FWB	-0,096824	0,294853

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

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 3.16.

Таблица 3.16 - 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 $p < 0,05$

Не было выявлено статистически значимого влияния пола на показатели качества жизни во всех жизненных сферах и общий балл опросника FACT-G (рисунки 34,35). Но на рисунке 34 видно, что наибольшие различия между мужчинами и женщинами отмечены в сфере социального/семейного благополучия SWB – у мужчин данный показатель был выше, а также в сфере функционального благополучия – у женщин средний балл по данному модулю был выше. В начале исследования средние баллы по модулям физического PWB и эмоционального EWB благополучия были практически равными у мужчин и женщин, а при осмотре в динамике спустя 3 месяца – показатели в данных сферах были выше у мужчин.

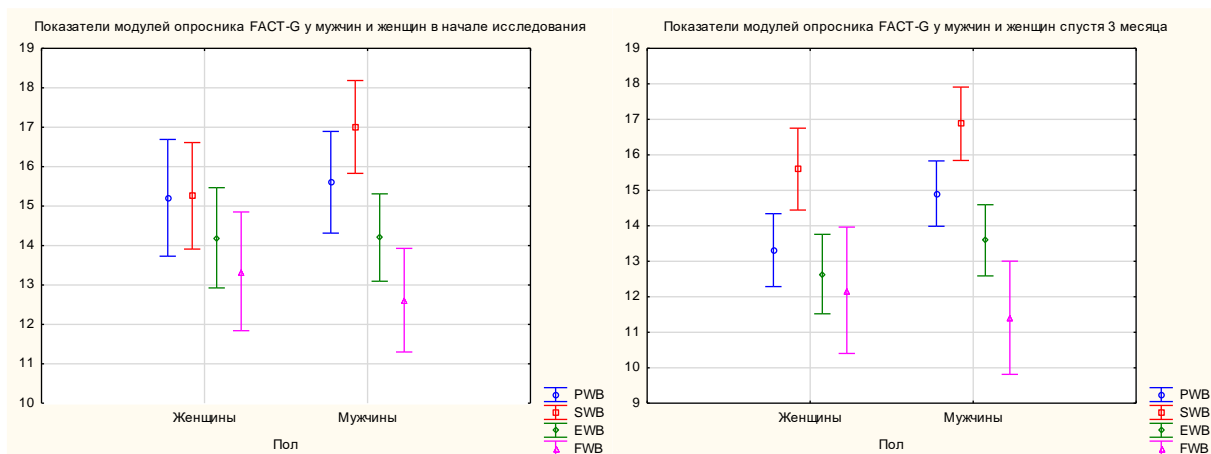


Рисунок 34 - Результаты дисперсионного анализа влияния пола на показатели модулей опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

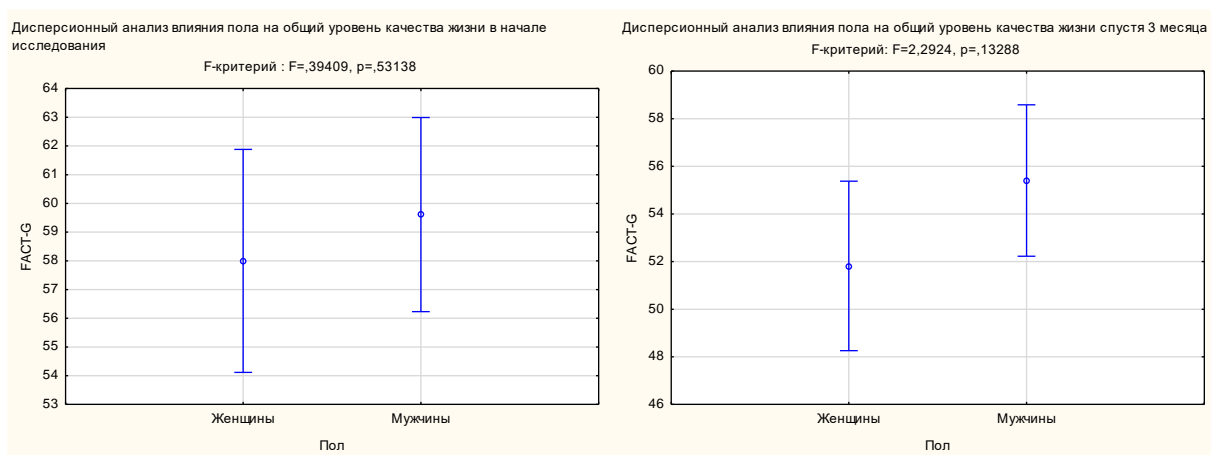


Рисунок 35 - Результаты дисперсионного анализа влияния пола на общий балл опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

По результатам дисперсионного анализа не было выявлено статистически значимых различий в показателях качества жизни у пациентов с разными диагнозами основного заболевания (ХЛЛ или ММ), кроме показателя сферы физического благополучия PWB: у пациентов с множественной миеломой были статистически значимые более низкие показатели, по сравнению с пациентами с хроническим лимфолейкозом спустя 3 месяца (рисунки 36,37).

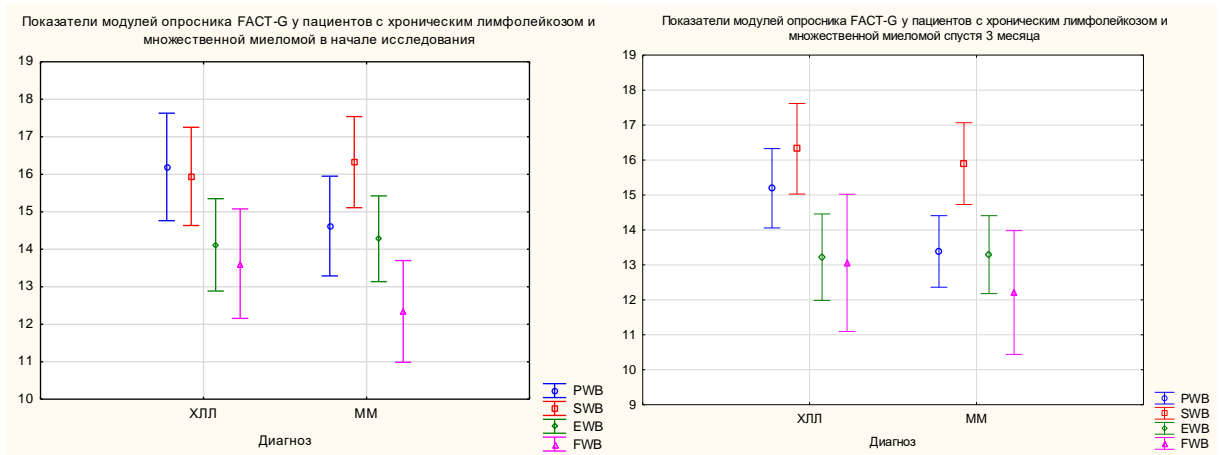


Рисунок 36 - Результаты дисперсионного анализа влияния диагноза на показатели модулей опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

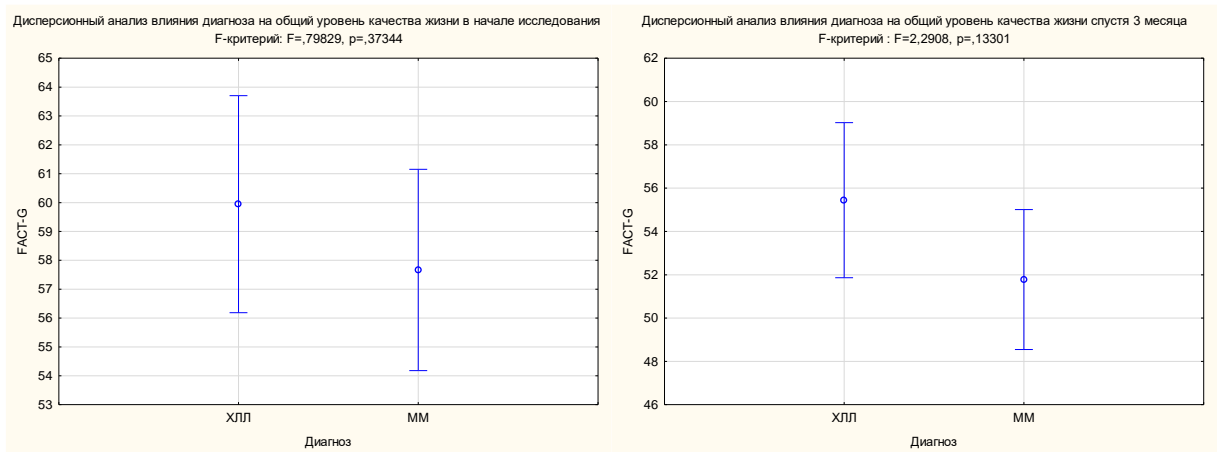


Рисунок 37- Результаты дисперсионного анализа влияния диагноза на общий балл опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

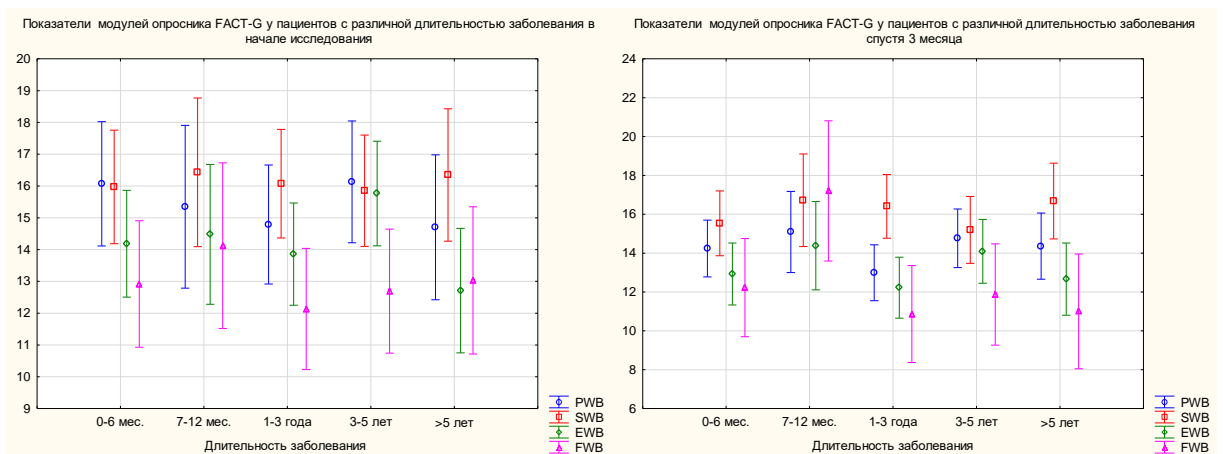


Рисунок 38 - Результаты дисперсионного анализа влияния длительности

заболевания на показатели модулей опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

Длительность течения заболевания также не оказывала статистически значимого влияния на показатели качества жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (рисунки 38,39).

Также было выявлено влияние уровня образования на показатели эмоционального благополучия EWB как в начале исследования, так и спустя 3 месяца, и на общий балл опросника FACT-G в динамике исследования (рисунки 40,41). Пациенты с более высоким уровнем образования имели более высокие показатели по вышеперечисленным параметрам.

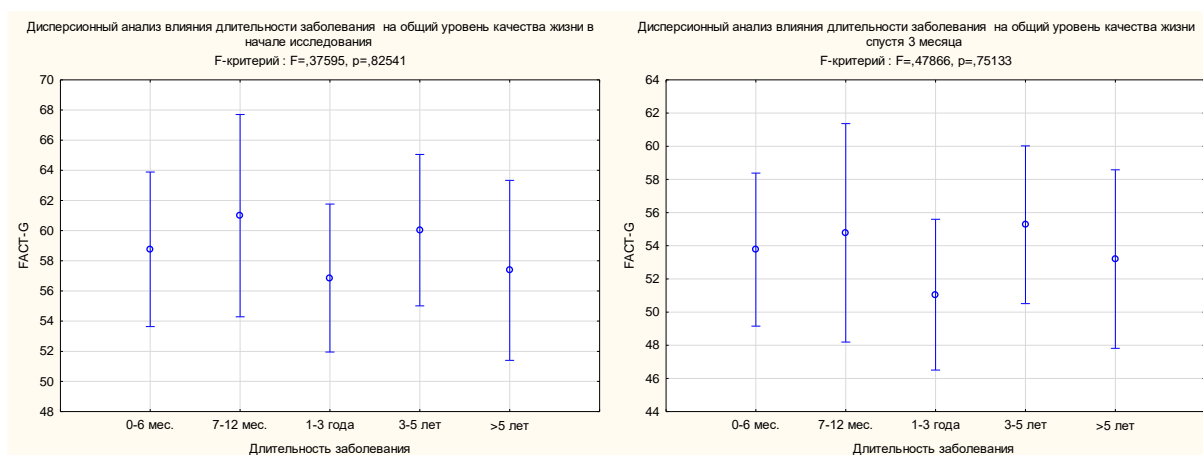


Рисунок 39 - Результаты дисперсионного анализа влияния длительности заболевания на общий балл опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

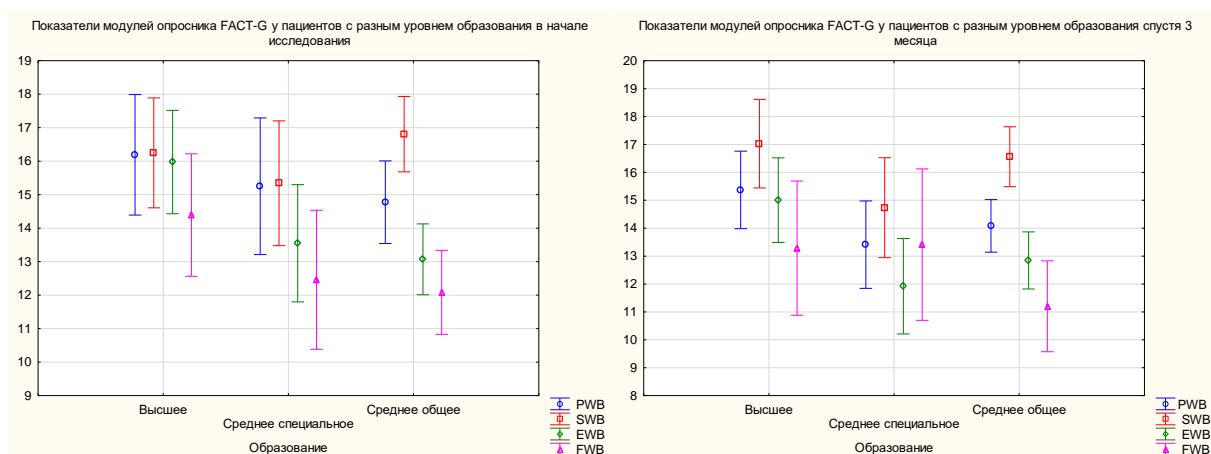


Рисунок 40 - Результаты дисперсионного анализа влияния уровня образования на показатели модулей опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

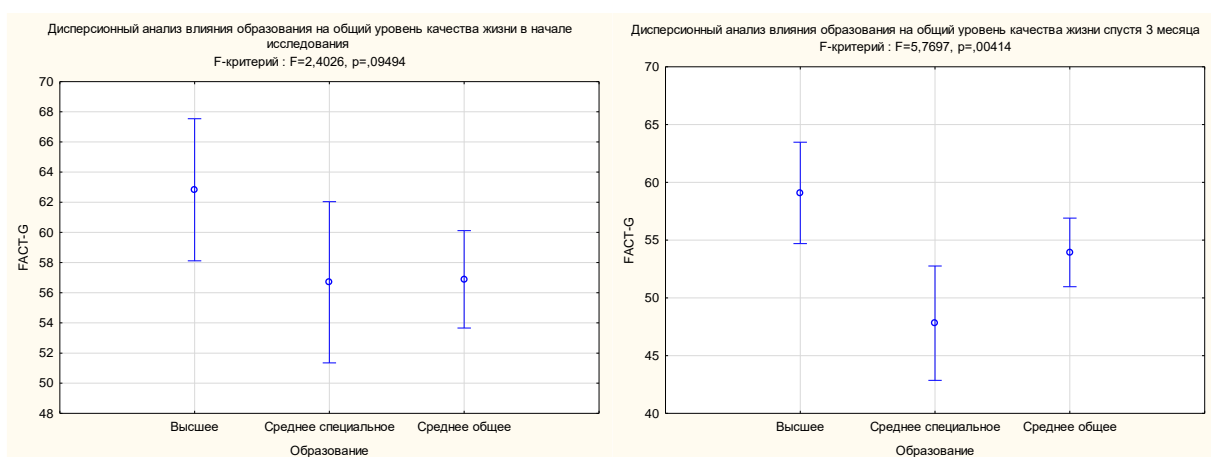


Рисунок 41 - Результаты дисперсионного анализа влияния уровня образования на общий балл опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

Для оценки возможного влияния уровней тревоги и депрессии на качество жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями был проведен корреляционный анализ Спирмена между уровнем тревоги и депрессии по шкале HADS и показателями качества жизни у пациентов по опроснику FACT-G, результаты которого представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17- Результаты корреляционного анализа связи уровня тревоги по шкале HADS и показателей опросника FACT-G

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена R	Значение p*
В начале исследования		
HADS-T& FACT-G- Общий	-0,491852	0,000000*
HADS-T& PWB	-0,434846	0,000000*
HADS-T & SWB	-0,034241	0,703474
HADS-T & EWB	-0,531659	0,000000*
HADS-T & FWB	-0,312803	0,000362*
Спустя 3 месяца		
HADS-T& FACT-G- Общий	-0,527221	0,000000*
HADS-T& PWB	-0,484109	0,000000*
HADS-T & SWB	-0,172908	0,060042
HADS-T & EWB	-0,628115	0,000000*
HADS-T & FWB	-0,204651	0,025576*

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

По результатам проведенного анализа, в начале исследования была выявлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена $|r| = 0,3-0,49$; $p < 0,05$) между общим баллом, модулями PWB и FWB опросника FACT-G и показателями тревоги по субшкале HADS-T, а также отрицательная средняя корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,53$; $p < 0,05$) между модулем эмоционального благополучия опросника FACT-G и уровнем тревоги по шкале HADS (рисунки 42,43).

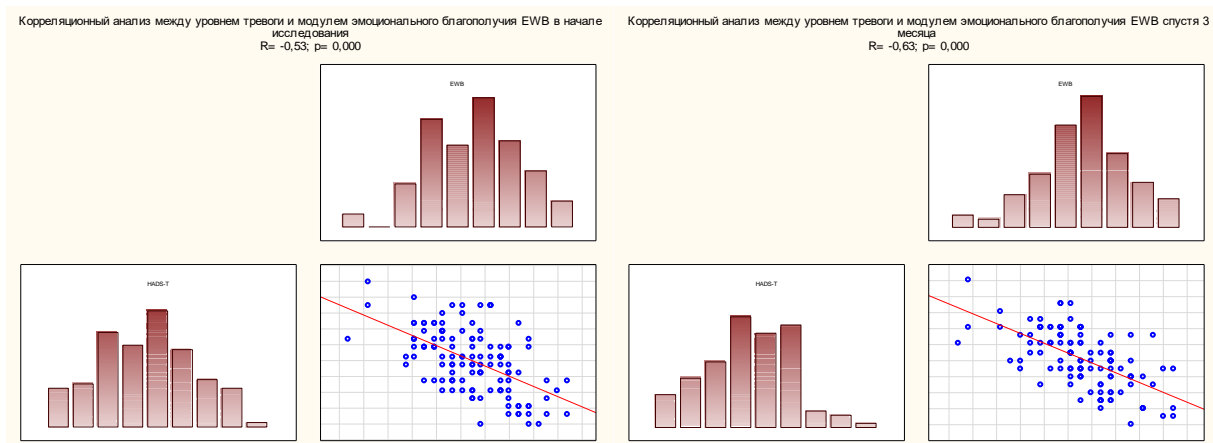


Рисунок 42 - Корреляционный анализ между показателями тревоги по шкале HADS и сферой эмоционального благополучия EWB опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

Чем выше был уровень тревоги пациентов, тем ниже были показатели качества жизни. Спустя 3 месяца показатели несколько изменились: усилилась отрицательная корреляционная связь между всеми показателями опросника FACT-G, кроме модуля функционального благополучия FWB. Наибольшие изменения произошли в модуле эмоционального благополучия ($r = -0,63$; $p < 0,05$)

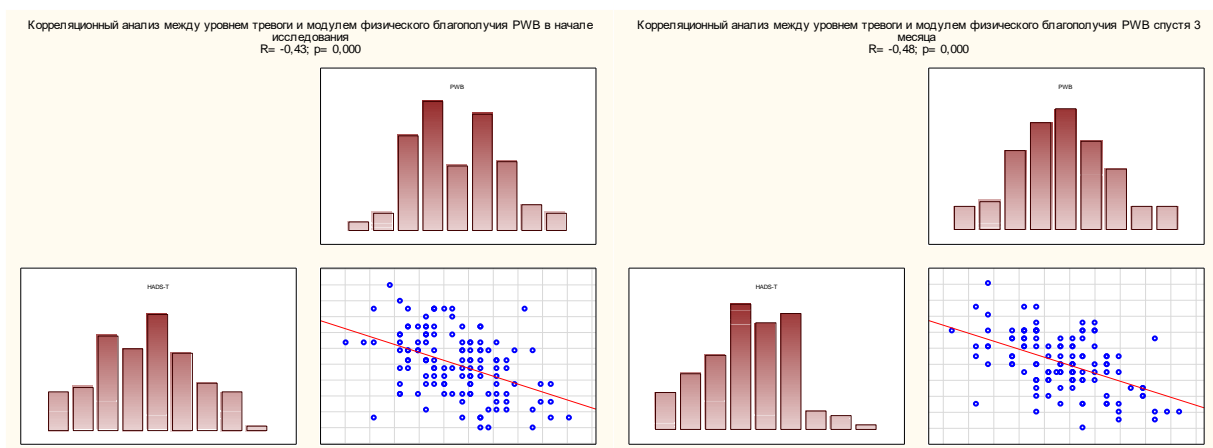


Рисунок 43 - Корреляционный анализ между показателями тревоги по шкале HADS и сферой физического благополучия PWB опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

Результаты корреляционного анализа между уровнем депрессии по шкале HADS и показателями качества жизни по опроснику FACT-G представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 - Результаты корреляционного анализа связи уровня депрессии по шкале HADS и показателей опросника FACT-G

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена R	Значение p*
В начале исследования		
HADS-D& FACT-G- Общий	-0,538641	0,000000*
HADS-D& PWB	-0,365659	0,000025*
HADS-D& SWB	-0,195667	0,028111*
HADS-D& EWB	-0,390794	0,000006*
HADS-D& FWB	-0,489285	0,000000*
Спустя 3 месяца		
HADS-D & FACT-G- Общий	-0,448406	0,000000*
HADS-D& PWB	-0,405878	0,000005*
HADS-D& SWB	-0,175507	0,056237
HADS-D& EWB	-0,453080	0,000000*
HADS-D& FWB	-0,380451	0,000020*

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

При оценке корреляционной связи уровня депрессии по шкале HADS и показателями опросника FACT-G была выявлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена $|r| = 0,3-0,49$; $p < 0,05$) между модулями физического PWB, эмоционального EWB и функционального FWB благополучия опросника FACT-G и показателями депрессии по субшкале HADS-D, а также отрицательная средняя корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,53$; $p < 0,05$) между

общим баллом опросника FACT-G и уровнем депрессии по шкале HADS (рисунки 44,45).

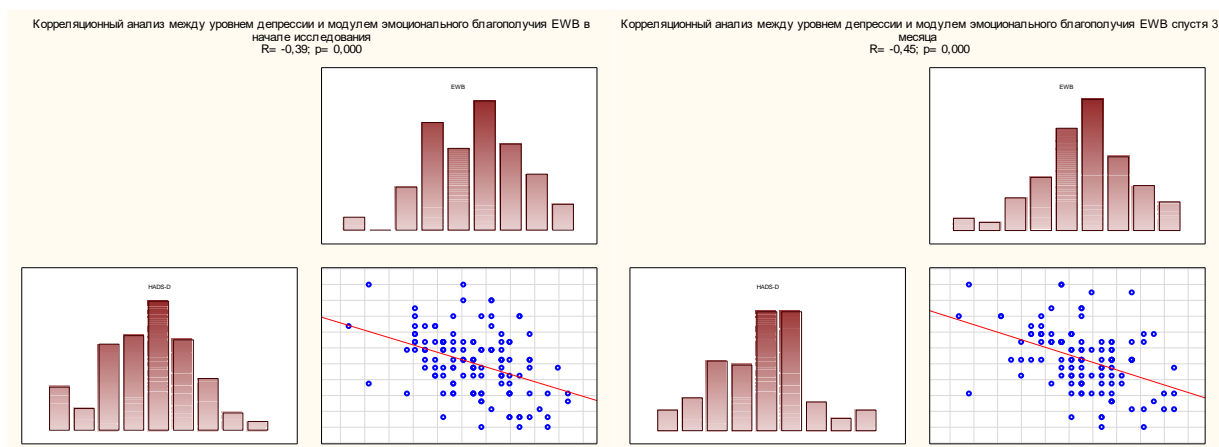


Рисунок 44 - Корреляционный анализ между показателями депрессии по шкале HADS и сферой эмоционального благополучия EWB опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

Была выявлена статистически значимая отрицательная слабая корреляционная связь между показателем эмоционального благополучия EWB опросника FACT-G и уровнем депрессии по шкале HADS (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,19$; $p < 0,05$) (таблица 3.18). Пациенты с более выраженными проявлениями депрессии имели более низкие показатели качества жизни по всем жизненным сферам. При оценке данных показателей в динамике через 3 месяца было отмечено ослабление отрицательной корреляционной связи между показателями по шкале депрессии HADS и общим баллом по опроснику FACT-G, а также его модулями функционального FWB и социального благополучия SWB. При этом было выявлено усиление отрицательной корреляционной связи между показателями депрессии по шкале HADS и модулями физического PWB и эмоционального благополучия EWB опросника FACT-G.

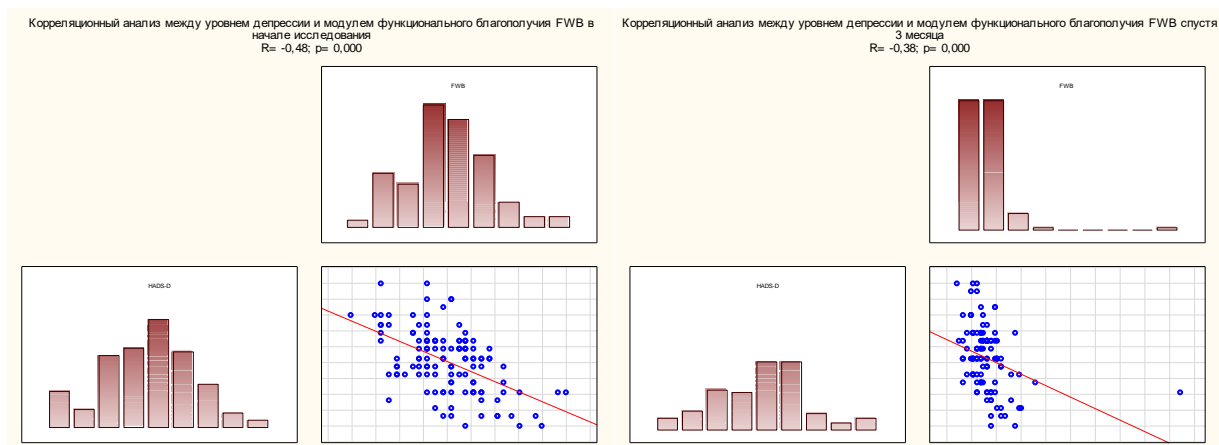


Рисунок 45 - Корреляционный анализ между показателями депрессии по шкале HADS и сферой функционального благополучия FWB опросника FACT-G в начале исследования и спустя 3 месяца

В качестве клинического примера пациента с выраженными симптомами тревоги и депрессии и очень низким качеством жизни хотим представить следующий клинический случай:

Пациент 82 лет с впервые установленным диагнозом хронического лимфолейкоза В стадии по Binet поступил в отделение гематологии для проведения первого цикла полихимиотерапии в режиме RFC. Из сопутствующих заболеваний пациента были гипертоническая болезнь, атеросклероз, цереброваскулярное заболевание. Основными жалобами пациента были общая слабость, шаткость походки, шум в ушах, снижение памяти. В неврологическом статусе выявлены легкая вестибулопатия, легкая статическая и динамическая атаксия, умеренные когнитивные нарушения. Пациент имел общее среднее образование, при оценке когнитивных функций по шкале MoCA - 19 баллов. По результатам Госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациента отмечались выраженные симптомы тревоги и депрессии (по 17 баллов в каждой субшкале). При этом показатели качества жизни пациента по опроснику FACT-G были крайне низкими: модуль физического благополучия PWB – 8 баллов, модуль эмоционального благополучия EWB – 3 балла, модуль функционального благополучия FWB – 4 баллов. Исключение составил модуль социального/семейного

благополучия SWB – 15 баллов. Общий балл по опроснику FACT-G у пациента равнялся 30 баллам. Результаты, полученные при заполнении опросников HADS и FACT-G, у данного пациента были самыми низкими во всей выборке. При обследовании пациента в динамике через 3 месяца, за которые он прошел 3 цикла полихимиотерапии, не было отмечено изменений в неврологическом статусе, при проведении MoCA теста показатель остался прежним – 19 баллов. При заполнении Госпитальной шкалы тревоги и депрессии результаты практически не изменились (тревога – 18 баллов, депрессия – 17 баллов). Снизились показатели качества жизни по опроснику FACT-G за счет модулей эмоционального EWB (2 балла), функционального FWB (3 балла) и семейного (SWB-14 баллов) благополучия. Сфера физического благополучия PWB осталась на прежнем уровне (8 баллов). Общий балл опросника FACT-G составил 27 баллов.

Таким образом, данный клинический случай является ярким примером корреляции аффективных нарушений и качества жизни пациентов.

Для оценки связи когнитивных и аффективных нарушений был проведен корреляционный анализ показателей по шкалам MoCA и HADS (результаты представлены в таблице 3.19).

Таблица 3.19 - 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

Была выявлена слабая отрицательная статистически значимая связь показателей тревоги по шкале HADS и баллом по шкале MoCA как в начале исследования, так и спустя 3 месяца: пациенты с более высоким уровнем тревоги имели более низкие значения по шкале MoCA. Между показателями депрессии по шкале HADS и баллами по шкале MoCA была выявлена очень слабая отрицательная корреляционная связь, статистически значимая только для показателей в начале исследования: пациенты с более высоким уровнем депрессии имели более низкие показатели по шкале MoCA.

Для оценки влияния количества полученных пациентами в течение всего стажа заболевания циклов полихимиотерапии на показатели шкалы MoCA, опросников HADS и FACT-G был проведен корреляционный анализ Спирмена. Результаты анализа представлены в таблице 3.20.

Таблица 3.20 - Результаты корреляционного анализа влияния количества циклов полихимиотерапии на показатели шкалы HADS и опросника FACT-G

Показатели	Количество циклов ПХТ			
	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	R**	p-value	R	p-value
HADS-T	-0,247400	0,005223*	-0,218356	0,0017047*
HADS-D	-0,025856	0,773811	-0,049412	0,593579
FACT-G-Total	0,002817	0,975027	-0,013853	0,881137
PWB	-0,074165	0,409180	-0,035918	0,698161
SWB	-0,005335	0,952721	0,074236	0,422333
EWB	0,003064	0,972839	-0,013857	0,881104
FWB	0,054222	0,546498	-0,016041	0,862533

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

** - коэффициент корреляции Спирмена

Была выявлена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь между показателями тревоги по шкале HADS и количеством полученных циклов полихимиотерапии: пациенты, которые прошли меньшее количество циклов полихимиотерапии, имели более высокие уровни тревоги. Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей между показателями качества жизни по опроснику FACT-G и количеством полученных циклов полихимиотерапии.

3.6. Восприятие заболевания у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой

Для оценки восприятия заболевания пациентами с лимфопролиферативными заболеваниями использовался Краткий опросник по восприятию болезни (Brief Illness Perception Questionnaire - BIPQ). Результаты, полученные по каждому пункту опросника, а также общий балл опросника (общий уровень угрозы болезни) в начале были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка (таблица 3.21). Исключение составил 9 пункт опросника BIPQ-9, который включал в себя текстовые данные – пациенты отмечали, какие факторы, по их мнению, могли повлиять на развитие у них заболевания. Как видно из таблицы, все показатели не имели нормального распределения.

Таблица 3.21 - Результаты теста Шапиро-Уилка для показателей опросника BIPQ

Тип шкалы	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	Статистика Шапиро-Уилка	p^* -уровень	Статистика Шапиро-Уилка	p -уровень
BIPQ-1	W=0,87089	p=0,00000	W=0,60138	p=0,00000

VIPQ-2	W=0,82008	p=0,00000	W=0,90377	p=0,00000
VIPQ-3	W=0,88522	p=0,00000	W=0,82780	p=0,00000
VIPQ-4	W=0,89293	p=0,00000	W=0,90506	p=0,00000
VIPQ-5	W=0,89311	p=0,00000	W=0,87448	p=0,00000
VIPQ-6	W=0,85008	p=0,00000	W=0,84512	p=0,00000
VIPQ-7	W=0,86487	p=0,00000	W=0,82324	p=0,00000
VIPQ-8	W=0,89436	p=0,00000	W=0,88730	p=0,00000
VIPQ-Total	W=0,95820	p=0,00064	W=0,96539	p=0,00370

*- нормальность признаков подтверждается, если не отклоняли нулевую гипотезу при $p > 0,1$

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.

По всем показателям опросника был проведен дескриптивный статистический анализ, результаты представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 - Результаты дескриптивного статистического анализа показателей опросника VIPQ

	<i>m</i> , среднее	<i>me</i> , медиана	<i>Q</i> ₁ , перв. квартиль	<i>Q</i> ₃ , третья квартиль	<i>σ</i> , станд. откл-е	Коэф-т асимм-и	Коэф-т экссесса
	В начале исследования						
VIPQ-1	7,30952	8,00000	5,00000	10,00000	2,69359	-0,79234	-0,34766
VIPQ-2	7,59524	8,00000	6,00000	10,00000	2,78906	-1,11128	0,28005
VIPQ-3	6,57143	7,00000	4,00000	9,00000	3,15577	-0,70860	-0,63034
VIPQ-4	7,53175	8,00000	6,00000	10,00000	2,30369	-0,69163	-0,19453
VIPQ-5	7,53968	8,00000	6,00000	10,00000	2,64318	-0,05710	2,07122
VIPQ-6	7,53175	8,00000	6,00000	10,00000	2,64026	-0,99817	0,23696
VIPQ-7	7,39683	8,00000	5,00000	10,00000	2,65956	-0,72184	-0,35879
VIPQ-8	6,33333	7,00000	4,00000	9,00000	3,16228	-0,65722	-0,74689

ВІРQ -Total	44,66667	46,50000	39,0000	52,0000	11,49191	-0,737061	0,401627
ВІРQ-9	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%)						
	Спустя 3 месяца						
ВІРQ-1	7,26271	8,00000	6,00000	10,00000	2,44050	-0,69884	-0,03217
ВІРQ-2	7,87395	9,00000	6,00000	10,00000	2,42359	-0,96554	-0,17993
ВІРQ-3	6,83193	7,00000	5,00000	9,00000	2,77189	-0,68733	-0,49340
ВІРQ-4	7,92437	8,00000	7,00000	10,00000	2,06324	-0,90382	0,15944
ВІРQ-5	7,85714	8,00000	6,00000	10,00000	2,31899	-0,97640	0,02022
ВІРQ-6	8,03361	9,00000	7,00000	10,00000	2,26219	-1,17258	0,69999
ВІРQ-7	7,56303	8,00000	6,00000	10,00000	2,31297	-0,79864	0,18549
ВІРQ-8	7,15966	8,00000	5,00000	9,00000	2,48379	-0,67174	-0,35864
ВІРQ -Total	45,92437	46,00000	40,00000	52,00000	9,61915	-0,747625	1,005978
ВІРQ-9	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%)						

Примечание: 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-9 – причины болезни; ВІРQ-Total – общий уровень угрозы болезни.

Для оценки разницы в показателях в начале исследования и спустя 3 месяца использовался тест Вилкоксона (таблица 3.23). Как видно из результатов тестов, для всех пунктов кроме ВІРQ-2, ВІРQ-5 и ВІРQ-6 имеются статистически значимые различия в значениях в динамике при $p < 0,05$.

Таблица 3.23 - Динамика показателей по опроснику ВІРQ

Показатель*	В начале исследования	Спустя 3 месяца	р-уровень
ВІРQ-1	8 [5;10]	8 [6;10]**	0,000

ВІРQ-2	8 [6;10]	9 [6;10]	0,337
ВІРQ-3	7 [4;9]	7 [5;9]**	0,000
ВІРQ-4	8 [6;10]	8 [7;10]**	0,010
ВІРQ-5	8 [6;10]	8 [6;10]	0,193
ВІРQ-6	8 [6;10]	9 [7;10]	0,171
ВІРQ-7	8 [5;10]	8 [6;10]**	0,033
ВІРQ-8	7 [4;9]	8 [5;9]**	0,007
ВІРQ-Total	46,5 [39;52]	46 [40;52]**	0,000

Примечание: 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-Total – общий уровень угрозы болезни.

*данные представлены медианой и квантилями

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

Для оценки влияния возраста на показатели опросника был проведен корреляционный анализ Спирмена, результаты которого представлены в таблице 3.24. Как видно из таблицы, не было выявлено статистически значимой связи между возрастом пациентов и показателями опросника ВІРQ в начале исследования. Спустя 3 месяца исследования выявлена статистически значимая слабая положительная корреляционная связь между возрастом пациентов и показателями пунктов ВІРQ-3, ВІРQ-8.

Таблица 3.24 - Результаты корреляционного анализа связи возраста и показателей опросника ВІРQ

Показатели	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	R**	p-value	R	p-value
ВІРQ-1	0,084578	0,346390	0,140196	0,129976

ВІРQ-2	0,056929	0,526618	0,147744	0,108825
ВІРQ-3	0,102803	0,252004	0,206706	0,024101*
ВІРQ-4	0,096014	0,284852	0,149180	0,105392
ВІРQ-5	0,161543	0,070741	0,180267	0,049782*
ВІРQ-6	0,149556	0,291976	0,187396	0,041272*
ВІРQ-7	-0,094612	0,094634	-0,052919	0,567603
ВІРQ-8	0,082902	0,356063	0,253171	0,005469*
ВІРQ-Total	0,099627	0,267030	0,112832	0,221796

Примечание: 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-Total – общий уровень угрозы болезни.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Также был проведен корреляционный анализ Спирмена для оценки связи между показателями тревоги и депрессии по шкале HADS и показателями опросника ВІРQ. Результаты представлены в таблицах 3.25 и 3.26.

Таблица 3.25 - Результаты корреляционного анализа связи уровня тревоги по шкале HADS и показателей опросника ВІРQ

Показатели	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	R**	p-value	R	p-value
ВІРQ-1	0,181668	0,041763*	0,185691	0,044094*
ВІРQ-2	-0,034951	0,697618	-0,122017	0,186188
ВІРQ-3	-0,014233	0,874317	-0,138445	0,133211
ВІРQ-4	-0,173491	0,052043	-0,233645	0,010547*
ВІРQ-5	0,230867	0,009298*	0,224449	0,014128*
ВІРQ-6	0,324124	0,000213*	0,192740	0,035721*
ВІРQ-7	-0,082498	0,358421	-0,151272	0,100542

VIPQ-8	0,538106	0,000000*	0,488437	0,000000*
VIPQ-Total	0,363635	0,000028*	0,381756	0,000018*

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.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Наибольшая корреляционная связь – средняя положительная корреляционная связь ($R=0,54$; $p < 0,05$) была отмечена между пунктом опросника VIPQ-8, отражающим эмоциональные реакции на болезнь, и показателем тревоги по шкале HADS (рисунок 46).

Умеренная положительная корреляционная связь также была выявлена между показателями тревоги по шкале HADS и пунктом опросника №6 ($R=0,32$; $p < 0,05$) который отражает обеспокоенность болезнью, а также общим уровнем угрозы болезни ($R=0,36$; $p < 0,05$).

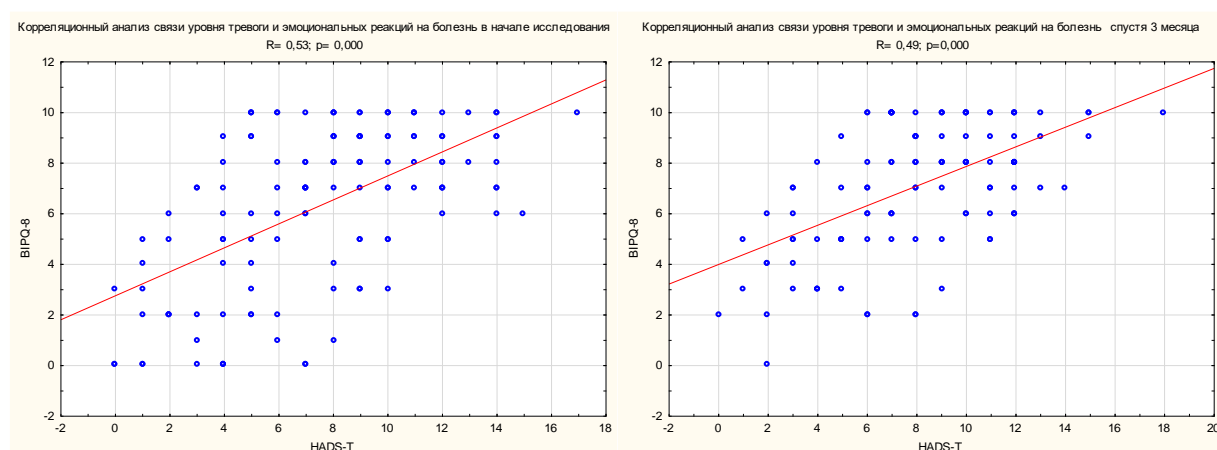


Рисунок 46 - Корреляционный анализ между показателями тревоги по шкале HADS и эмоциональными реакциями на болезнь по опроснику VIPQ в начале исследования и спустя 3 месяца

Был проведен корреляционный анализ между показателями опросника VIPQ и уровнем депрессии по шкале HADS (таблица 3.26).

Таблица 3.26 - Результаты корреляционного анализа связи уровня депрессии по шкале HADS и показателей опросника VIPQ

Показатели	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	R**	p-уровень	R	p-уровень
VIPQ-1	0,226728	0,010680*	0,110328	0,234303
VIPQ-2	0,056563	0,529290	0,013647	0,882890
VIPQ-3	-0,084451	0,347116	-0,187526	0,041129*
VIPQ-4	-0,198948	0,025529	-0,276848	0,002304*
VIPQ-5	0,164109	0,066323	0,194322	0,034204*
VIPQ-6	0,265022	0,002708*	0,154672	0,093037
VIPQ-7	-0,072716	0,418417	-0,110975	0,229544
VIPQ-8	0,336822	0,000115*	0,229739	0,011957*
VIPQ-Total	0,339945	0,000098*	0,310097	0,000599*

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.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Корреляционная связь между показателями депрессии по шкале HADS и результатами опросника VIPQ была менее выражена по сравнению с показателями тревоги. Наибольшая положительная корреляционная связь отмечена между 8 пунктом опросника VIPQ, отражающим эмоциональное реагирование на болезнь, общим уровнем угрозы болезни и показателями депрессии по шкале HADS в начале исследования ($R=0,34$; $p < 0,05$).

Слабая положительная корреляционная связь также была выявлена между показателями депрессии по шкале HADS и пунктами опросника № 1 ($R=0,22$; $p<0,05$), отражающим последствия болезни, и № 6 ($R=0,27$; $p<0,05$) который отражает обеспокоенность болезнью. Спустя 3 месяца исследования отмечена слабая отрицательная статистически значимая корреляционная связь между показателями депрессии по шкале HADS и пунктом опросника №4, отражающим контроль лечения ($R= -0,28$; $p<0,05$): пациенты с более высоким уровнем депрессии считали, что проводимое лечение в меньшей степени помогает им справиться с заболеванием.

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. Чем ниже был балл по опроснику FACT-G, тем выше баллы по этим пунктам опросника VIPQ (таблицы 3.27, 3.28, 3.31).

Таблица 3.27 - Результаты корреляционного анализа связи общего уровня качества жизни по опроснику FACT-G и показателей опросника VIPQ

Показатели		В начале исследования		Спустя 3 месяца	
		R**	p-value	R	p-value
FACT-G Total&	VIPQ-1	-0,351453	0,000056*	-0,243174	0,007969*
	VIPQ-2	-0,219661	0,013459*	-0,108645	0,239536
	VIPQ-3	0,175579	0,049237*	0,081228	0,379838
	VIPQ-4	0,279576	0,001522*	0,273945	0,002572*
	VIPQ-5	-0,403326	0,000003*	-0,328758	0,000262*

	ВІРQ-6	-0,428892	0,000001*	-0,199223	0,029844*
	ВІРQ-7	0,069626	0,438517	0,066784	0,470513
	ВІРQ-8	-0,427716	0,000001*	-0,455095	0,000000*
	ВІРQ-Total	-0,593924	0,000000*	-0,449913	0,000000*

Примечание: 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-Total – общий уровень угрозы болезни; FАСТ-G-Total – общий уровень качества жизни.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Средняя отрицательная корреляционная связь была выявлена между общим уровнем угрозы болезни и общим уровнем качества жизни ($R = -0,59$; $p < 0,05$) – чем ниже было качество жизни пациента, тем большей угрозой для своего здоровья и жизни они воспринимали заболевание.

Между пунктами опросника ВІРQ № 3 и 4 и общим баллом по шкале FАСТ-G, модулем физического благополучия РWВ была выявлена статистически значимая слабая положительная корреляционная связь (таблица 3.29). Эти пункты опросника отражают контроль лечения: чем выше были показатели качества жизни, тем лучше, по мнению пациентов, они контролировали заболевание.

Таблица 3.29 - Результаты корреляционного анализа связи модуля физического благополучия РWВ опросника FАСТ-G и показателей опросника ВІРQ

Показатели		В начале исследования		Спустя 3 месяца	
		R**	p-value	R	p-value
РWВ&	ВІРQ-1	-0,360941	0,000033*	-0,324630	0,000335*
	ВІРQ-2	-0,258871	0,003423*	-0,098859	0,284771

	ВІРQ-3	0,231367	0,009143*	0,123403	0,181199
	ВІРQ-4	0,272461	0,002025*	0,194754	0,033799*
	ВІРQ-5	-0,434000	0,000000*	-0,381390	0,000019*
	ВІРQ-6	-0,456566	0,000000*	-0,244303	0,007415*
	ВІРQ-7	-0,034182	0,703965	0,070422	0,446628
	ВІРQ-8	-0,409550	0,000002*	-0,402401	0,000006*
	ВІРQ-Total	-0,593379	0,000000*	-0,447795	0,000000*

Примечание: 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-Total – общий уровень угрозы болезни; РWВ – модуль физического благополучия опросника FАСТ-G.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Не было выявлено статистически значимой связи между 7 пунктом опросника ВІРQ, отражающим понятность заболевания, и показателями качества жизни пациентов по шкале FАСТ-G. Средняя отрицательная корреляционная связь была выявлена между общим уровнем угрозы болезни и модулем физического благополучия ($R = -0,59$; $p < 0,05$) – чем хуже было самочувствие пациента, тем большей угрозой для своего здоровья и жизни они воспринимали заболевание.

По результатам корреляционного анализа не было выявлено статистически значимой связи между всеми показателями опросника ВІРQ и модулем социального/семейного благополучия по опроснику FАСТ-G (таблица 3.30).

Таблица 3.30 - Результаты корреляционного анализа связи модуля социального благополучия SWB опросника FАСТ-G и показателей опросника ВІРQ

Показатели		В начале исследования		Спустя 3 месяца	
		R**	p-value	R	p-value
SWB&	ВІРQ-1	-0,053926	0,548692	0,008292	0,928989
	ВІРQ-2	-0,071618	0,425495	0,013223	0,886500
	ВІРQ-3	-0,029024	0,746991	0,052514	0,570571
	ВІРQ-4	0,089469	0,319113	0,227555	0,014892*
	ВІРQ-5	0,011934	0,894489	-0,003574	0,969225
	ВІРQ-6	-0,042356	0,637702	0,119259	0,196412
	ВІРQ-7	0,138209	0,122747	0,118462	0,199441
	ВІРQ-8	0,113896	0,204129	-0,097641	0,290776
	ВІРQ-Total	-0,028064	0,755088	-0,072811	0,431320

Примечание: 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-Total – общий уровень угрозы болезни; SWB – модуль социального благополучия опросника FАCT-G.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

По результатам корреляционного анализа связи модуля эмоционального благополучия и показателей восприятия заболевания, наибольшая по силе отрицательная корреляционная связь – средняя – была выявлена между модулем эмоционального благополучия EWB и 8 пунктом опросника ВІРQ (эмоциональные реакции на болезнь). Чем ниже были показатели в сфере эмоционального благополучия пациентов, тем более сильное эмоциональное влияние оказывало заболевание на пациентов (таблица 3.31).

Таблица 3.31 - Результаты корреляционного анализа связи модуля эмоционального благополучия EWB опросника FАCT-G и показателей опросника ВІРQ

Показатели		В начале исследования		Спустя 3 месяца	
		R**	p-value	R	p-value
EWB&	BIPQ-1	-0,169176	0,058260	-0,086089	0,353960
	BIPQ-2	-0,056191	0,532007	0,082577	0,371951
	BIPQ-3	0,145649	0,103674	0,193562	0,034926*
	BIPQ-4	0,289275	0,001019*	0,287602	0,001516*
	BIPQ-5	-0,251500	0,004501*	-0,270508	0,002926*
	BIPQ-6	-0,264917	0,002719*	-0,150414	0,102510
	BIPQ-7	0,075884	0,398376	0,042620	0,645352
	BIPQ-8	-0,581733	0,000000*	-0,469209	0,000000*
	BIPQ-Total	-0,491910	0,000000*	-0,397619	0,000008*

Примечание: BIPQ-1 – последствия болезни; BIPQ-2 – течение болезни; BIPQ-3 – личный контроль; BIPQ-4 контроль лечения; BIPQ-5- идентификация болезни; BIPQ-6 – обеспокоенность болезнью; BIPQ-7 понятность болезни; BIPQ-8 – эмоциональные реакции на болезнь; BIPQ-Total – общий уровень угрозы болезни; EWB – модуль эмоционального благополучия опросника FACT-G.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Что касается модуля функционального благополучия, то умеренная отрицательная корреляционная связь отмечена между показателями сферы FWB и пунктами опросника BIPQ №1, 5, 6, а также общим уровнем угрозы болезни (таблица 3.32).

Таблица 3.32 - Результаты корреляционного анализа связи модуля функционального благополучия FWB опросника FACT-G и показателей опросника BIPQ

Показатели	В начале исследования		Спустя 3 месяца	
	R**	p-value	R	p-value

FWB&	BIPQ-1	-0,440704	0,000000*	-0,380572	0,000021*
	BIPQ-2	-0,229499	0,009737*	-0,257278	0,004733*
	BIPQ-3	0,128475	0,151656	0,142718	0,121532
	BIPQ-4	0,189875	0,033212*	0,098038	0,288811*
	BIPQ-5	-0,372589	0,000017*	-0,401806	0,000006*
	BIPQ-6	-0,444334	0,000000*	-0,329363	0,000255*
	BIPQ-7	0,042870	0,633617	0,027297	0,768231
	BIPQ-8	-0,278947	0,001562*	-0,171981	0,061449*
	BIPQ-Total	-0,482284	0,000000*	-0,442015	0,000000*

Примечание: BIPQ-1 – последствия болезни; BIPQ-2 – течение болезни; BIPQ-3 – личный контроль; BIPQ-4 контроль лечения; BIPQ-5- идентификация болезни; BIPQ-6 – обеспокоенность болезнью; BIPQ-7 понятность болезни; BIPQ-8 – эмоциональные реакции на болезнь; BIPQ-Total – общий уровень угрозы болезни; FWB – модуль функционального благополучия опросника FACT-G.

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

**R-коэффициент корреляции Спирмена

Для оценки влияния таких факторов, как пол, образование, диагноз основного лимфопролиферативного заболевания и его длительности на показатели опросника BIPQ был проведен многофакторный дисперсионный анализ MANOVA. Результаты анализа представлены в таблице 3.33.

Как видно из таблицы, в основном не было отмечено статистически значимого влияния как в начале исследования, так и в динамике, данных факторов на ответы по пунктам опросника, кроме некоторых его пунктов. Так, было выявлено влияние пола на результаты спустя 3 месяца пункта 8, отражающего эмоциональные реакции на болезнь: у женщин средний балл по этому пункту был выше, чем у мужчин (рисунок 47).

Таблица 3.33 - Влияние различных факторов на показатели опросника BIPQ

Показатели опросника VIPQ	Значение p*							
	p-value							
	Пол (м/ж)		Диагноз (ХЛЛ/ММ)		Стаж заболевания		Образование	
	в начале	через 3 мес.	в начале	через 3 мес.	В начале	через 3 мес.	в начале	через 3 мес.
VIPQ-1	0,52	0,20	0,79	0,75	0,41	0,15	0,68	0,95
VIPQ-2	0,78	0,38	0,66	0,71	0,02*	0,05	0,87	0,77
VIPQ-3	0,18	0,47	0,72	0,65	0,45	0,63	0,34	0,23
VIPQ-4	0,73	0,52	0,30	0,24	0,31	0,12	0,04*	0,39
VIPQ-5	0,06	0,16	0,69	0,97	0,02*	0,14	0,48	0,34
VIPQ-6	0,94	0,24	0,96	0,42	0,32	0,76	0,17	0,61
VIPQ-7	0,99	0,78	0,68	0,29	0,24	0,55	0,58	0,88
VIPQ-8	0,38	0,01*	0,84	0,93	0,55	0,71	0,00*	0,00*
VIPQ-Total	0,79	0,14	0,83	0,77	0,96	0,42	0,14	0,52

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

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

Было отмечено статистически значимое влияние длительности заболевания на пункты опросника 2 и 5 в начале исследования. У пациентов с более длительным стажем заболевания были более высокие показатели по 2 пункту, отражающему течение заболевания. Что касается 5 пункта опросника, отражающего идентификацию болезни виде различных симптомов заболевания, то на рисунке 48 видно, что наименьшее количество симптомов испытывают пациенты со стажем заболевания 6-12 месяцев, наибольшее - с длительностью заболевания более 3 лет (рисунок 48).

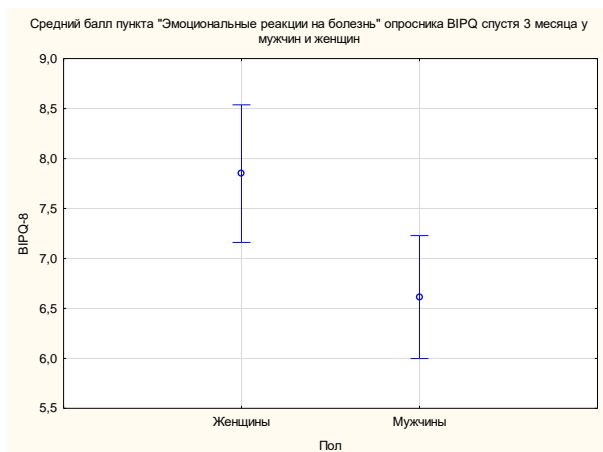


Рисунок 47 - Результаты дисперсионного анализа влияния пола на показатели опросника VIPQ через 3 месяца исследования

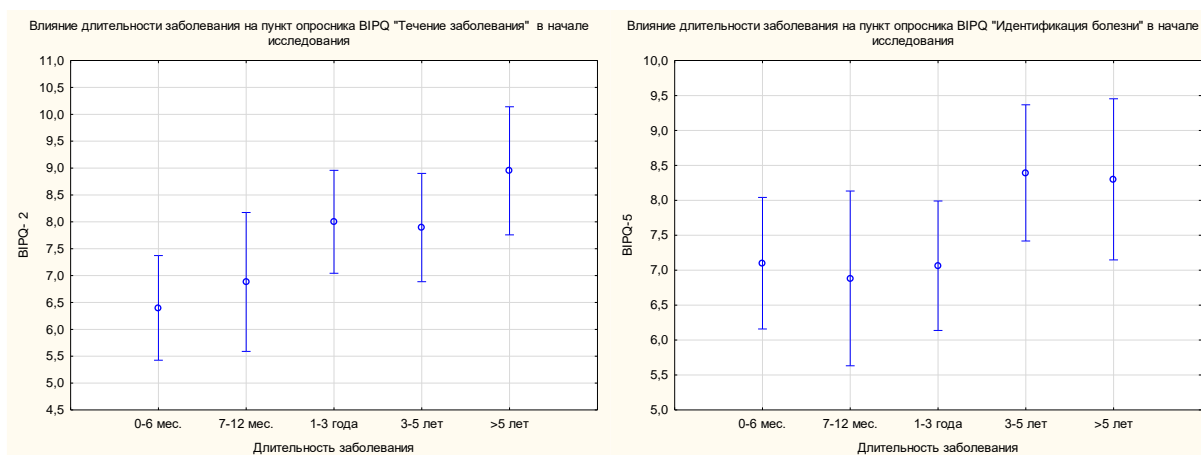


Рисунок 48 - Результаты дисперсионного анализа влияния длительности заболевания на показатели опросника VIPQ, отражающие течение (VIPQ-2) и идентификацию болезни (VIPQ-5) у пациентов в начале исследования

По результатам дисперсионного анализа было отмечено статистически значимое влияние уровня образования на 4 пункт опросника VIPQ (отражающий контроль лечения) в начале исследования, и на 8 пункт опросника спустя 3 месяца. 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 (рисунок 49).

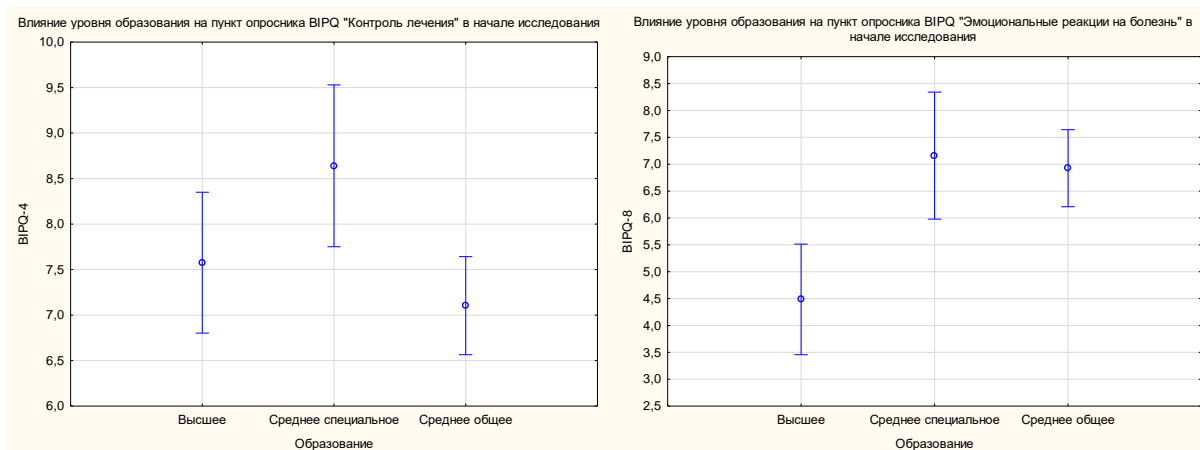


Рисунок 49 - Результаты дисперсионного анализа влияния образования на показатели опросника VIPQ у пациентов в начале исследования и в динамике

Для оценки того, влияет ли полученное число циклов полихимиотерапии на восприятие заболевания, был проведен корреляционный анализ Спирмена между количеством полученных циклов полихимиотерапии за весь период заболевания и результатами опросника VIPQ. Была выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь с пунктом 2 опросника VIPQ, отражающим течение заболевания: в начале исследования – умеренная (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,34$; $p=0,00$), спустя 3 месяца – слабая (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,25$; $p=0,01$).

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

Для того, чтобы определить, есть ли различия в показателях качества жизни по опроснику FACT-G, восприятию заболевания по опроснику VIPQ, результатах шкалы MoCA, все пациенты, заполнившие опросник Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS ($N=126$), были разделены на группы:

1 группа – пациенты без наличия симптомов тревоги по шкале HADS-T (≤ 7 баллов; N1=60);

2 группа – пациенты с наличием симптомов тревоги по шкале HADS-T (≥ 8 баллов; N2=66);

3 группа – пациенты без наличия симптомов депрессии по шкале HADS-D (≤ 7 баллов; N1=57);

4 группа - пациенты с наличием симптомов депрессии по шкале HADS (≥ 8 баллов; N2=69).

Сравнение проводилось между группами 1 и 2, а также 3 и 4. В начале в каждой группе все показатели были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка (таблица 3.34).

Таблица 3.34 - Результаты теста Шапиро-Уилка

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	W*	p**	W	p	W	p	W	p
FACT-G- Total	0,98	0,40	0,96	0,02	0,97	0,17	0,98	0,48
PWB	0,98	0,61	0,98	0,41	0,98	0,50	0,97	0,23
SWB	0,98	0,31	0,96	0,04	0,97	0,15	0,97	0,10
EWB	0,98	0,50	0,97	0,13	0,98	0,50	0,97	0,09
FWB	0,99	0,79	0,95	0,01	0,97	0,25	0,95	0,01
BIPQ-1	0,88	0,00	0,86	0,00	0,86	0,00	0,88	0,00
BIPQ-2	0,79	0,00	0,83	0,00	0,79	0,00	0,84	0,00
BIPQ-3	0,88	0,00	0,88	0,00	0,86	0,00	0,89	0,00
BIPQ-4	0,84	0,00	0,91	0,00	0,83	0,00	0,92	0,00
BIPQ-5	0,90	0,00	0,87	0,00	0,90	0,00	0,88	0,00
BIPQ-6	0,89	0,00	0,81	0,00	0,86	0,00	0,86	0,00
BIPQ-7	0,84	0,00	0,88	0,00	0,81	0,00	0,89	0,00
BIPQ-8	0,92	0,00	0,86	0,00	0,90	0,00	0,90	0,00

ВІРQ-Total	0,96	0,05	0,93	0,05	0,97	0,15	0,94	0,15
МоСА	0,90	0,00	0,96	0,03	0,90	0,00	0,97	0,10

Примечание: FАСТ-G-Total – общий уровень качества жизни; РWВ – модуль физического благополучия; SWВ – 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-Total – общий уровень угрозы болезни; МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

W* - коэффициент Шапиро-Уилка

p** - при $p < 0,01$ гипотеза о нормальности распределения отклоняется

В тесте, считали, что нормальность признаков подтверждается, если не отклоняли нулевую гипотезу при $p > 0,1$. Результаты теста представлены в таблице №3.32, где видно, что нормальное распределение в 1 группе имели показатели всех модулей опросника FАСТ-G, во 2 группе – модули РWВ и EWB опросника FАСТ-G, в 3 группе – все модули опросника FАСТ-G и общий балл опросника ВІРQ, в 4 группе – модули РWВ, SWВ и общий балл опросника FАСТ-G, показатели МоСА.

Поскольку большинство показателей в группах не имели нормального распределения, для их сравнения использовались непараметрические тесты Манна-Уитни. Результаты представлены в таблицах №3.35 и №3.36.

Таблица 3.35 - 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 – обеспокоенность 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 квартилями;

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

Были выявлены статистически значимые различия в показателях модулей физического, эмоционального и функционального благополучия, а также общего

качества жизни по опроснику FACT-G: у пациентов без симптомов тревоги и депрессии показатели качества жизни были выше (рисунки 50,51).

Таблица 3.36 - 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**
ВІРQ-1	8 [5;10]	8 [6;10]	0,16
ВІРQ-2	9 [5;10]	8 [7;10]	0,75
ВІРQ-3	7 [5;10]	7 [4;9]	0,20
ВІРQ-4	9 [6;10]	7 [5;9]	0,09
ВІРQ-5	8 [5;10]	8 [7;10]	0,33
ВІРQ-6	7 [5;10]	8 [7;10]	0,07**
ВІРQ-7	9 [6;10]	7 [5;10]	0,14
ВІРQ-8	5 [2;8]	8 [6;9]	0,00**
ВІРQ-Total	43 [34;50]	47 [41;54]	0,00**
Моса	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; 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-Total – общий уровень угрозы болезни;

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; HADS-D – депрессия по шкале HADS.

* - данные представлены медианой и квартилями;

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

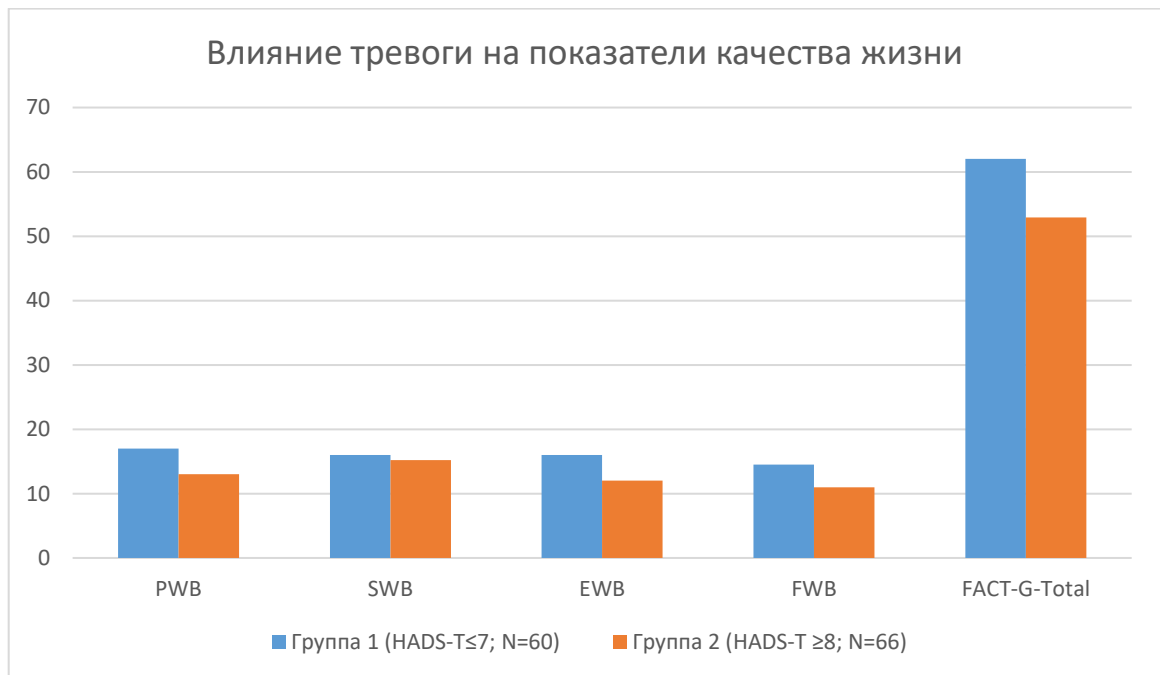


Рисунок 50 - Влияние тревоги на показатели качества жизни

Наибольшие различия между группами 1 и 2 были в сферах физического, эмоционального, функционального благополучия и общего качества жизни, а в группах 3 и 4 - в модуле физического благополучия и общего качества жизни. Не было выявлено различий между группами в сфере социального благополучия.

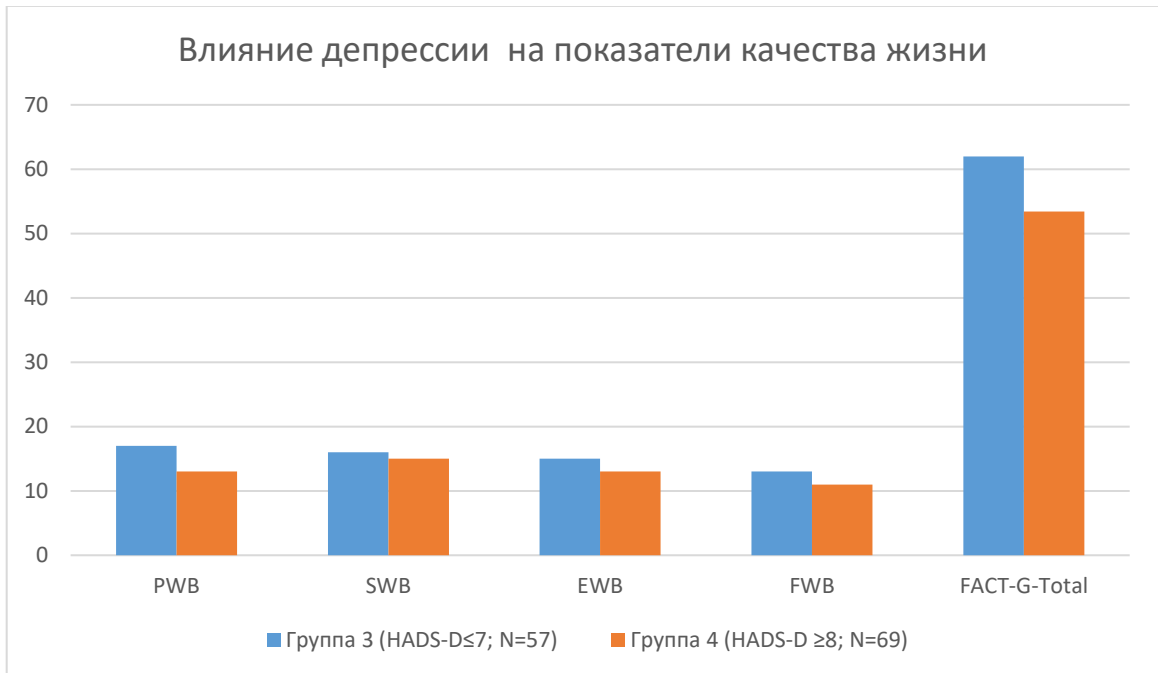


Рисунок 51 - Влияние депрессии на показатели качества жизни

Также у пациентов с тревогой и депрессией были статистически значимо более высокие показатели общего уровня угрозы болезни и эмоциональные реакции на болезнь, к тому же у пациентов с тревогой отмечались более высокие показатели обеспокоенностью заболеванием (рисунки 52,53).

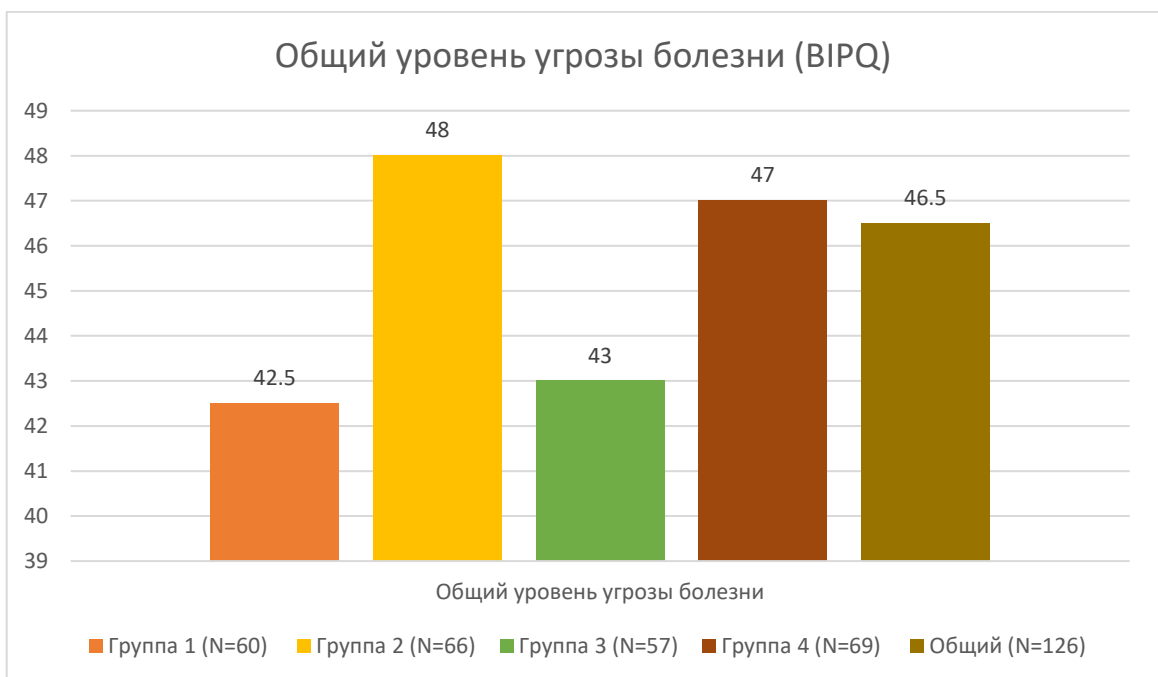


Рисунок 52 - Общий уровень угрозы болезни у пациентов с тревогой и депрессией и без нее

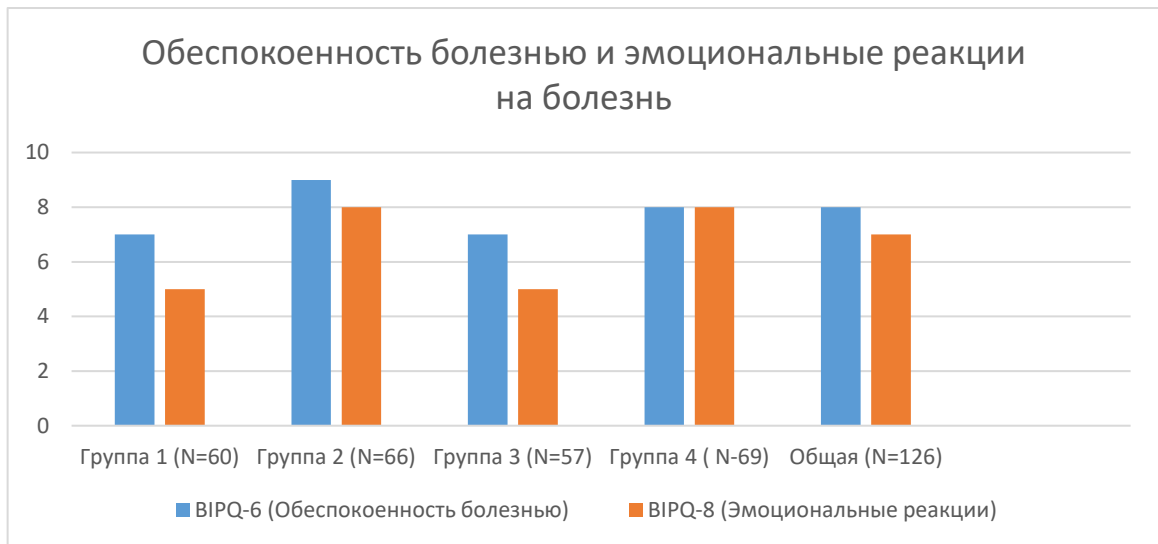


Рисунок 53 - Эмоциональные реакции на болезнь и обеспокоенность болезнью у пациентов с тревогой и депрессией и без нее

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

Большая часть пациентов - 95 из 130 (73,08%) имели различные сопутствующие заболевания. В связи с этим, 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).

Распределение основных социально-демографических и клинических характеристик пациентов по группам представлено в Таблице № 3.37.

Таблица 3.37 – Основные характеристики групп пациентов

Характеристики	Группа 1 ($N_1=35$)	Группа 2 ($N_2 = 17$)	Группа 3 ($N_3=78$)
Возраст	59,37±8,91 лет	65,65±9,06 лет	65,96±9,39 лет
Пол	Мужчины – 80% Женщины – 20%	Мужчины – 64,71% Женщины – 35,29%	Мужчины – 42,31% Женщины – 57,69%
Диагноз	ХЛЛ – 60% ММ – 40%	ХЛЛ – 47,06% ММ – 52,94%	ХЛЛ – 43,59% ММ – 56,41%
Образование	Высшее – 51,43% Ср. спец. – 14,29% Среднее – 34,28%	Высшее – 23,53% Ср. спец. – 17,65% Среднее – 58,82%	Высшее – 14,10% Ср. спец. – 23,08% Среднее – 62,82%
Длительность заболевания	0-6 мес. – 34,29% 7-12 мес. – 2,86% 1-3 года – 20% 3-5 лет – 25,71% >5 лет – 17,14%	0-6 мес. – 29,41% 7-12 мес. – 23,53% 1-3 года – 17,65% 3-5 лет – 23,53% >5 лет – 5,88%	0-6 мес. – 19,23% 7-12 мес. – 15,39% 1-3 года – 26,92% 3-5 лет – 21,79% >5 лет – 16,67%

Примечание: ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ММ – множественная миелома, ср.спец. – среднее специальное.

Все числовые показатели в группах были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка (таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Определение распределения показателей в группах по тесту Шапиро-Уилка

Шкала / Опросник	Группа 1 (N ₁ =35)		Группа 2 (N ₂ = 17)		Группа 3 (N ₃ =78)	
	Статистика Шапиро- Уилка (W)	<i>p</i> - уровень	Статистика Шапиро- Уилка (W)	<i>p</i> - уровень	Статистика Шапиро- Уилка (W)	<i>p</i> - уровень
MoCa	0,86	0,000	0,95	0,483*	0,96	0,011
HADS-T	0,97	0,573*	0,93	0,279*	0,98	0,221*
HADS-D	0,96	0,186*	0,93	0,231*	0,97	0,080
FACT-G- Общий	0,93	0,027	0,94	0,332*	0,99	0,881*
PWB	0,98	0,879*	0,94	0,344*	0,97	0,106*
SWB	0,99	0,961*	0,90	0,080	0,96	0,018
EWB	0,96	0,217*	0,89	0,069	0,98	0,402*
FWB	0,96	0,245*	0,98	0,957*	0,98	0,261*
ВІРQ-1	0,88	0,001	0,82	0,007	0,87	0,000
ВІРQ-2	0,86	0,000	0,73	0,001	0,81	0,000
ВІРQ-3	0,90	0,005	0,74	0,001	0,87	0,000
ВІРQ-4	0,87	0,001	0,94	0,398*	0,89	0,000
ВІРQ-5	0,90	0,003	0,94	0,380*	0,86	0,000
ВІРQ-6	0,90	0,007	0,80	0,004	0,83	0,00
ВІРQ-7	0,88	0,001	0,73	0,001	0,87	0,000
ВІРQ-8	0,92	0,015	0,79	0,003	0,87	0,000

ВІРQ- Общий	0,94	0,062	0,98	0,982*	0,94	0,002
----------------	------	-------	------	--------	------	-------

*- показатели имеют нормальное распределение при $p > 0,1$

Примечание: МоСа – 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; FАСТ-G-Общий – общий уровень качества жизни; РWВ – модуль физического благополучия; SWВ – модуль социального благополучия; EWВ – модуль эмоционального благополучия; FWВ – 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.

Так как большая часть показателей не имела нормального распределения, то для сравнения параметров между группами были использованы непараметрические тесты: тест Краскела-Уоллиса для сравнения трех групп, тест Манна-Уитни для сравнения двух групп. В Таблице № 3.39 приведены средние значения Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, Опросника оценки функций онкологического больного FАСТ-G, Краткого опросника по восприятию болезни ВІРQ в различных группах пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а также результаты теста Краскела-Уоллиса.

Таблица 3.39 – 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]	
МоСа	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
ВІРQ-1	6,86±2,81	7[5;10]	7,47±3,02	8[5;10]	7,45±2,60	8[5;10]	0,486
ВІРQ-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 \pm стандартное отклонение; Me [Q₁;Q₃] – 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 МоСа-теста, модуля физического благополучия РВВ опросника FACT-G, пунктов 5 и 8 опросника VIPQ, отражающих соответственно идентификацию заболевания и эмоциональные реакции на болезнь.

Не было отмечено статистически значимых различий в показателях Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, модулях опросника FACT-G (кроме сферы физического благополучия), общем уровне качества жизни и угрозы болезни, в большинстве пунктов Краткого опросника по восприятию болезни (кроме 5 и 8).

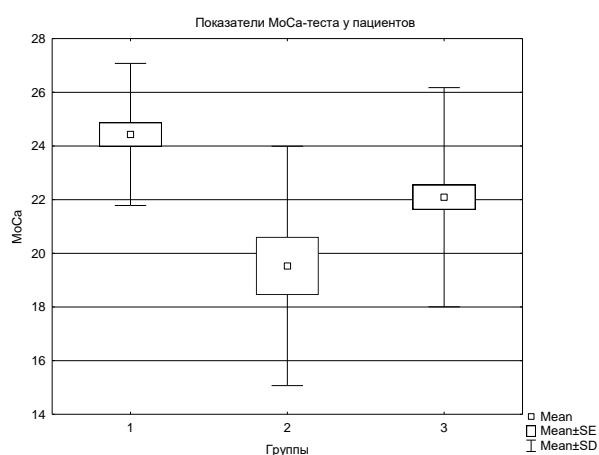


Рисунок 54 – Показатели МоСа теста у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от сопутствующей патологии

На рисунке 54 представлены средние значения МоСа-теста у пациентов трех групп, где видно, что пациенты без сопутствующей патологии (группа 1) имели более высокие показатели МоСа-теста. Пациенты с сопутствующими заболеваниями нервной системы (группа 2) имели худшие показатели шкалы МоСа.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями нервной системы были более выраженные эмоциональные реакции на болезнь (рисунок 55).

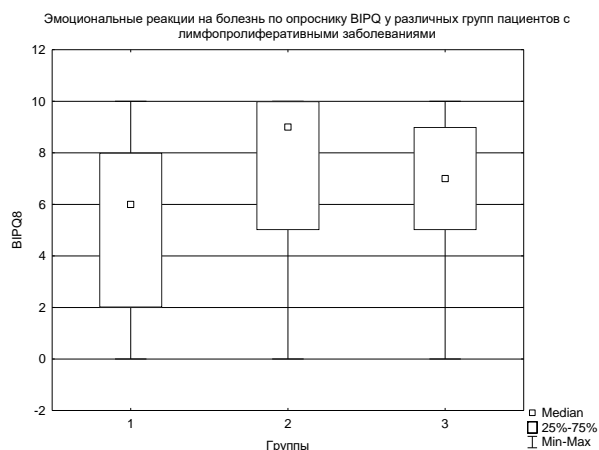


Рисунок 55 – Восприятие болезни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от сопутствующей патологии

Поскольку при проведении теста Краскела-Уоллиса были выявлены статистически значимые различия в некоторых показателях, нами было проведено парное сравнение групп с помощью теста Манна-Уитни (таблица 3.40).

Таблица 3.40 - Парное сравнение показателей опросников и шкал в группах пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

Шкала / Опросник	Сравнение групп 1 и 2		Сравнение групп 1 и 3		Сравнение групп 2 и 3	
	U-критерий Манна- Уитни	<i>p</i> - уровень	U-критерий Манна- Уитни	<i>p</i> - уровень	U-критерий Манна- Уитни	<i>p</i> - уровень
MoCa	90,0	0,000*	843,0	0,001*	432,0	0,025*
HADS-T	185,0	0,103	1016,0	0,047*	517,5	0,578
HADS-D	189,0	0,122	1023,5	0,052	564,5	0,957
ФАСТ-G- Общий	225,5	0,440	1035,0	0,062	530,0	0,673
PWB	174,5	0,064	912,0	0,008*	557,5	0,898
SWB	235,5	0,574	1301,5	0,859	490,0	0,395
EWB	238,5	0,619	970,0	0,023*	470,5	0,290
FWB	229,5	0,491	1103,5	0,151	556,0	0,885

VIPQ-1	220,5	0,380	1160,5	0,283	547,0	0,810
VIPQ-2	205,5	0,232	1102,0	0,149	534,5	0,708
VIPQ-3	191,5	0,136	1274,0	0,725	407,0	0,082
VIPQ-4	237,5	0,597	1276,5	0,737	490,5	0,398
VIPQ-5	200,0	0,189	1033,0	0,060	311,0	0,006*
VIPQ-6	180,0	0,082	1002,5	0,038*	527,5	0,653
VIPQ-7	207,0	0,244	1273,5	0,722	479,5	0,336
VIPQ-8	154,5	0,023*	1079,0	0,112	426,0	0,125
VIPQ- Общий	251,5	0,570	1066,0	0,114	481,0	0,380

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

Примечание: 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; 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-Общий – общий уровень угрозы болезни.

Как видно из результатов таблицы, статистически значимые различия в показателях MoCa-теста имелись между всеми группами. Пациенты с разнообразными сопутствующими заболеваниями (группа 3) имели более высокий уровень тревоги по шкале HADS по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии (группа 1), данные различия статистически значимы (рисунок 56).

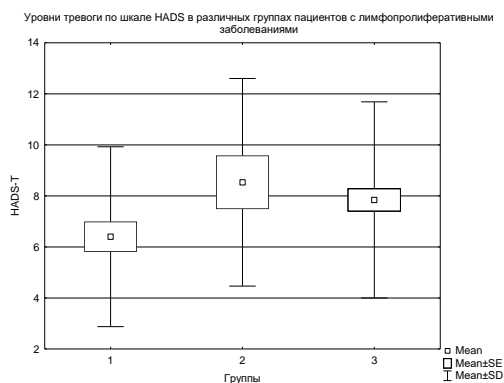


Рисунок 56 - Уровень тревоги у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от сопутствующей патологии

Были отмечены статистически значимые различия в сферах физического PWB и эмоционального EWB благополучия опросника FACT-G между 1 и 3 группами пациентов: пациенты с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, имеющие различные сопутствующие заболевания, имели более низкие показатели качества жизни в данных модулях (рисунок 57).

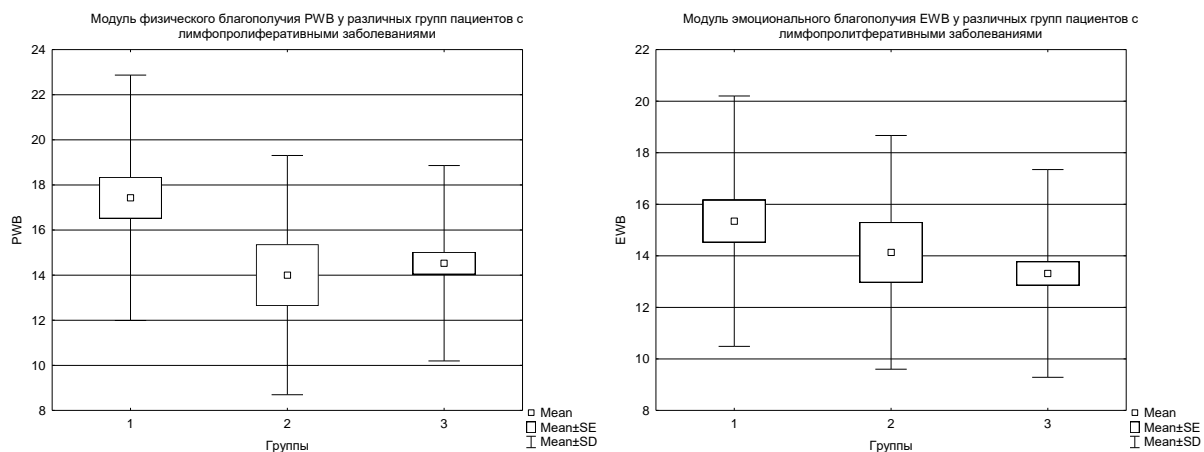


Рисунок 57 – Показатели качества жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от сопутствующей патологии

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 беспокойность заболеванием.

Глава 4. Обсуждение

Задачами нашего исследования было оценить спектр церебральных нарушений у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, включая аффективные и когнитивные проявления, а также изучить качество жизни пациентов, восприятие болезни пациентами с помощью валидизированных русскоязычных инструментальных психологических методов. В последние годы, благодаря достижениям современной онкогематологии, значительно увеличился период выживаемости пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой. Основную часть пациентов составляют лица пожилого возраста, у которых отмечается повышение уровня тревоги, снижение когнитивных функций, что значительно отражается на качестве жизни пациентов и их социальной адаптации. Большинство пациентов испытывают значительный физический дискомфорт ввиду тяжести самого лимфопролиферативного заболевания и его лечения, а присоединение неврологического дефицита, когнитивных и аффективных нарушений негативно влияет на течение заболевания и его прогноз.

Согласно данным литературы, поражение нервной системы при ХЛЛ встречается достаточно редко и являются в большинстве случаев неспецифичными [19,138]. По данным Strati, неврологические симптомы у пациентов с ХЛЛ обусловлены другой этиологией приблизительно в 80% случаев [161]. Неврологические осложнения при множественной миеломе по разным встречаются данным от 10 до 40% случаев [7]. Следует отметить, что 38% пациентов с множественной миеломой имеют сопутствующие заболевания, число которых увеличивается с возрастом пациентов. Наличие в анамнезе у пациентов с ММ сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, хронических заболеваний легких или почек, деменции были связаны с более высоким риском смертности [199]. По результатам нашего исследования, в неврологическом статусе у пациентов преобладали вестибулярный (59,23%) и атактический (43,08%) синдромы, которые в большинстве случаев были следствием влияния сопутствующих заболеваний на

центральную нервную систему: цереброваскулярной патологии, гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности. 82,35% пациентов с данными синдромами имели вышеперечисленные сопутствующие заболевания, при этом средний возраст пациентов был выше по сравнению с основной выборкой практически на 10 лет. По данным Давтян, при лечении миеломной болезни поражение нервной системы включало признаки вегетативной дисфункции (87,8%), чаще других функциональных систем поражаются пирамидная (74,6%) и мозжечковая (52,3%) системы [7]. Тот факт, что большинство пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой имеют сопутствующие заболевания, подтвержден и в нашей выборке – 73,08% пациентов имели сопутствующие заболевания, среди которых преобладали болезни сердечно-сосудистой системы (56,92%). При этом все наши пациенты находились на той стадии заболевания, когда они нуждались в проведении полихимиотерапии и многие из них имели длительный стаж заболевания, что может усугублять течение сопутствующих заболеваний. По результатам российского исследования пациентов с хроническим лимфолейкозом в дебюте заболевания, сопутствующая патология других органов и систем выявлена у 61,1% пациентов, среди которых преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – у 37,7%, также встречались эндокринные нарушения (14,9%), болезни пищеварительной (10,3%), бронхолегочной (8,6%) и мочевыделительной (6,3%) систем [35].

Не исключается, что на развитие неврологических синдромов оказывают влияние не только сопутствующие заболевания, но и течение самого лимфопролиферативного заболевания, а также осложнения полихимиотерапии. Такие жалобы пациентов, как головокружение, общая слабость, головные боли, шум в ушах могут быть следствием не истинно неврологической патологии, а интоксикационного синдрома на фоне лечения и течения лимфопролиферативного заболевания. У пациентов с ММ преобладали жалобы, связанные с болевым

синдромом – боли в спине и костях, также отмечались жалобы на слабость, головокружение, головную боль, снижение памяти, шаткость и неустойчивость. У пациентов с ХЛЛ преобладали жалобы на общую слабость, шаткость и неустойчивость, шум в ушах, снижение слуха, головокружение, снижение памяти, головные боли.

Развитие чувствительных нарушений у наших пациентов было связано с ранее перенесенными ОНМК (до дебюта лимфопролиферативного заболевания), а также с полинейропатией как осложнением полихимиотерапии. В результате, единственным истинным проявлением неврологического осложнения как следствие самого лимфопролиферативного заболевания, среди обследованных нами пациентов являлось развитие поражения черепных нервов (тройничного, лицевого, языкоглоточного) у пациентки с множественной миеломой и интракраниальной плазмцитомой. При этом отмечался неполный регресс неврологической симптоматики на фоне лечения.

Тот факт, что большинство неврологических синдромов, выявленных у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, были достаточно неспецифичными, вероятно связан с тем, что обследованные нами пациенты находились на плановом стационарном лечении в условиях гематологического отделения. Скорее всего, если бы развитие неврологических осложнений являлось результатом инфильтрации клеток центральной нервной системы (менингоэнцефалит, энцефалит, вторичные новообразования), либо следствием инфекционных осложнений на фоне течения заболевания и химиотерапии, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, острых нарушений мозгового кровообращения (геморрагические осложнения ХЛЛ, венозные тромбозы при ММ) – пациенты были бы госпитализированы в профильные неврологические стационары в связи с развитием острой очаговой неврологической симптоматики.

Согласно данным литературы, многие не связанные с лечением факторы могут влиять на развитие когнитивных нарушений у пациентов: демографические (например, возраст, интеллект, образование, пол, раса), факторы, связанные с диагностикой и лечением рака (например, тревога, депрессия, усталость) и сопутствующие заболевания [155]. Также развитие когнитивных нарушений может быть связано с нейротоксичностью препаратов, используемых для полихимиотерапии [33]. По результатам исследования японской популяции больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ММ и злокачественная лимфома), у 20% пациентов с первично установленным диагнозом были выявлены когнитивные нарушения до начала химиотерапии, а у 7 % отмечено возникновение когнитивной дисфункции спустя месяц после начала химиотерапии [84].

Все обследованные нами пациенты за период динамического наблюдения получали 3 курса химиотерапии, при этом было отмечено статистически значимое снижение когнитивных функций по шкале МоСа. По полученным нами данным, на развитие когнитивных нарушений у пациентов влияли возраст, уровень образования и наличие симптомов тревоги, что в целом не противоречит литературе. У пациентов с более высоким уровнем образования снижение когнитивных функций было менее выражено. У пожилых пациентов, а также пациентов с высоким уровнем тревоги были более низкие показатели МоСа теста. Не было выявлено различий в показателях шкалы МоСа у пациентов с разными диагнозами - хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, а также у пациентов с различным стажем заболевания. Гендерные различия также не влияли на показатели МоСа теста. На показатели МоСа теста у обследованных нами пациентов влияло также наличие сопутствующих заболеваний. Так, пациенты с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой без другой патологии в анамнезе имели более высокие результаты МоСа-теста. Очевидно, что это обусловлено также более молодым возрастом пациентов этой группы - в среднем на 6 лет, а также высокой долей пациентов с высшим образованием (51,43%) в

данной выборке пациентов. Наличие патологии нервной системы у пациентов до развития лимфопролиферативного заболевания более негативно влияло на когнитивные функции, чем наличие заболеваний других органов и систем, учитывая, что пациенты этих групп имели одинаковый возраст и равный уровень образования. Пациенты, имеющие сопутствующие заболевания нервной системы, в том числе цереброваскулярные заболевания, перенесенные ОНМК – имели самые низкие показатели МоСа теста по сравнению с пациентами с другими сопутствующими заболеваниями. Когнитивные домены, которые в наибольшей степени страдали у пациентов - это память и исполнительные функции, что согласуется с данными литературы [36,43].

По литературным данным было показано, что на развитие когнитивных нарушений у пациентов с миеломной болезнью влияют пожилой возраст, более низкий уровень преморбидного интеллекта и образования, а также прогрессирование заболевания и большее число курсов химиотерапии, спокойный, малоактивный ритм жизни, [21]. Необходимо учитывать, что в большинстве случаев пациенты не сообщают врачу о своих когнитивных проблемах, что подтверждает важность использования нейропсихологических тестов при неврологическом осмотре [2]. Так, только треть наших пациентов жаловались на снижение памяти, при этом при проведении МоСа теста когнитивные нарушения были выявлены у 78,6% пациентов. В связи с этим, важно учитывать как субъективные жалобы пациентов, так и данные нейропсихологического обследования [112,212]. Необходимо дальнейшее исследование когнитивных нарушений у пациентов с длительно текущими лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку на данный момент нет единых рекомендаций по оценке когнитивных функций у пациентов, перенесших полихимиотерапию [152,176].

Тревога, депрессия и усталость могут быть ключевыми факторами, способствующими развитию когнитивных нарушений до и после химиотерапии [136]. Более чем у половины обследованных нами пациентов с

лимфопролиферативными заболеваниями были выявлены симптомы тревоги и депрессии по шкале HADS, причем за период наблюдения увеличилась доля пациентов с клинически выраженной тревогой, а также с субклинической и клинически выраженной депрессией. У женщин и пожилых пациентов проявления тревоги были более выражены, что согласуется с данными литературы [94,119]. При этом уровень депрессии по шкале HADS у мужчин и женщин не отличался. Не было выявлено различий в уровне тревоги и депрессии у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, а также с разной длительностью заболевания. Наличие высшего образования было одним из факторов, который влиял на уровень тревоги и депрессии у пациентов: пациенты с высшим образованием имели более низкие показатели по уровню тревоги и депрессии по сравнению с пациентами со средним специальным и средним общим образованием. Не было выявлено статистически значимых различий в показателях тревоги и депрессии у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе нервной системы, и без них.

По результатам нашего исследования, показатели качества жизни были значительно снижены у наших пациентов, практически в два раза, особенно в сфере функционального благополучия. Снижение качества жизни в сфере физического благополучия в большей степени связано с проявлениями основного заболевания, так и с побочными эффектами полихимиотерапии. По данным исследования пациентов с ХЛЛ, проведенного в Нидерландах, значительное снижение качества жизни пациентов отмечалось после начала химиотерапии [173]. При оценке показателей опросника FACT-G у наших пациентов спустя 3 месяца для всех шкал кроме сферы функционального благополучия выявлены статистически значимые различия в виде снижения показателей качества жизни по всем сферам жизнедеятельности. Модуль функционального благополучия FWB отражает адаптацию пациента к повседневной жизни, и, вероятно, отсутствие изменений в этом модуле за период наблюдения связано с тем, что

изначально показатели данного модуля были самыми низкими по сравнению с другими сферами. Это говорит о том, что с самого начала заболевание отрицательно влияет на адаптационные возможности пациента. Модуль эмоционального благополучия EWB оценивает психоэмоциональное состояние пациентов. Снижение данного показателя вероятно связано с наличием аффективных нарушений у пациентов, таких как тревога и депрессия.

В современных исследованиях большое внимание уделяется оценке факторов, влияющих на показатели качества жизни пациентов, поскольку оценка качества жизни может служить критерием эффективности лечения, использоваться для прогноза заболевания и оптимизации его терапии [22,27,32]. В нашем исследовании не было выявлено влияния пола, возраста, длительности заболевания на показатели качества жизни пациентов. В то время как отдельные исследования показали - чем старше возраст пациента с ХЛЛ, тем худшее качество жизни у него отмечалось [77]. По полученным нами результатам корреляционного анализа наиболее приближены к статистически значимым результатам ($p=0,055$) влияние возраста на модуль социального/семейного благополучия: чем старше были пациенты, тем ниже были показатели этой сферы. Модуль социального/семейного благополучия SWB оценивал удовлетворенность пациентом своей социальной роли, отражал возможности социальной адаптации человека. Из этого следует, что пожилые пациенты часто оказываются в социальной изоляции, без поддержки близких людей, один на один со своим заболеванием, что ухудшает прогноз таких пациентов.

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями с увеличением выраженности симптомов происходит значительное снижение качества жизни, что характерно также для многих заболеваний [11,28,31]. У пациентов с множественной миеломой физическое благополучие имеет существенную связь с качеством жизни. Низкий уровень гемоглобина и альбумина, тяжелые симптомы, связанные с течением заболевания или лечением, депрессия были связаны с

ухудшением физического состояния и, следовательно, влияли на качество жизни пациентов с множественной миеломой [202]. Это подтверждают данные нашего исследования, т.к. у пациентов с миеломной болезнью выявлены более низкие показатели в сфере физического благополучия PWB при оценке качества жизни, по сравнению с пациентами с хроническим лимфолейкозом. Также по результатам нашего исследования было отмечено, что пациенты, имеющие различные сопутствующие заболевания, имеют более низкие показатели в модуле эмоционального и физического благополучия – вероятно, это связано с большим количеством негативных симптомов, которые испытывают пациенты в связи с дополнительной патологией различных органов и систем.

В ряде исследований было показано отрицательное влияние тревоги и депрессии на качество жизни у пациентов [125,115]. Наличие выраженных симптомов заболевания, боли и тревоги при множественной миеломе свидетельствуют о снижении качества жизни у пациентов с ММ [194]. По результатам нашего исследования, пациенты с более высоким уровнем тревоги и депрессии имели меньшие баллы по опроснику FACT-G. Одним из факторов, влияющих на показатели качества жизни у обследованных нами пациентов, было образование. Пациенты с высшим образованием имели более высокие показатели качества жизни, что согласуется с результатами других исследований [116]. Не исключено, что это связано с тем, что данная группа пациентов имеет более высокие когнитивные функции и у них менее выражены симптомы тревоги и депрессии.

Все пациенты в нашем исследовании проходили полихимиотерапию. Большинство пациентов до начала исследования проходили несколько циклов и курсов полихимиотерапии. Только 22,31% пациентов проходили первый цикл полихимиотерапии на момент начала исследования. Пациенты с хроническим лимфолейкозом преимущественно лечились различными схемами с ритуксимабом, флударабином, циклофосфаном, бендамустином (RFC, FC, RB,

RCHOP). Лечение пациентов с множественной миеломой включало мелфалан, преднизолон, бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон, леналидомид (режимы MPV, VCD, VD, RD). В группах пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой не было выявлено различий в среднем количестве пройденных циклов ПХТ, показателях когнитивных функций и аффективных нарушений. При этом в обеих группах выявлено снижение когнитивных функций при обследовании пациентов в динамике спустя 3 месяца. Видимо, следует считать, что разные режимы ПХТ не оказывали влияния на развитие когнитивных нарушений, а был значим сам факт проведения полихимиотерапии. По данным литературы, пятилетнее наблюдение пациентов с ХЛЛ показало, что приблизительно 19% пациентов, получавших хлорамбуцил, и 38%, получавших флударабин и хлорамбуцил, отмечали ухудшение когнитивных функций [158,172]. Предполагается, что нейротоксичности препаратов способствуют специфические факторы риска, такие как предшествующая химиотерапия, предшествующее легкое когнитивное нарушение, возраст и наличие цереброваскулярных поражений [71,135]. По данным исследований, проведение курсов полихимиотерапии в режимах CHOP (циклофосфан, винкристин, доксирубицин, преднизолон) и R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, доксирубицин, преднизолон) было связано со значительным снижением показателя MMSE у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой. По другим данным, при оценке влияния различных цитостатических препаратов на когнитивные функции у пациентов с неходжкинской лимфомой, когнитивный статус был нарушен у всех пациентов, получающих лечение, по сравнению с группами контроля [97]. Когнитивные нарушения были более выражены у пациентов, получавших ритуксимаб и бендамустин (BR), чем у пациентов, получавших терапию по схеме R-CHOP. Связанные с лечением побочные эффекты, включая когнитивные нарушения, могут снизить приверженность лечению и в конечном итоге повлиять на качество жизни пациентов.

Также нами было замечено, что пациенты, которые перенесли меньшее количество циклов полихимиотерапии, имели более высокие уровни тревоги. Полученные нами данные сопоставимы с изученной литературой - большое количество предыдущих курсов лечения связано с меньшим рак-специфическим стрессом у пациентов с ХЛЛ [26,210]. Вероятно, что ряд факторов - предыдущий опыт с полихимиотерапии и ее побочные эффекты, знакомство с медицинской системой, существующие структуры социальной поддержки и другие - могут способствовать уменьшению стресса по мере увеличения количества циклов лечения ХЛЛ. Согласно данным исследования Оксфордского университета, интересен тот факт, что пациенты с хроническим лимфолейкозом, не получающие лечение, испытывали те же уровни тревоги и депрессии, что и пациенты, которые активно проходили курсы полихимиотерапии [101].

Одной из задач нашего исследования было изучить восприятие болезни у пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями, а также оценить факторы, влияющие на картину заболевания. Нами в Российской Федерации была впервые применена среди пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями русскоязычная версия Краткого опросника по восприятию заболевания (VIPQ), который ранее в России был апробирован на взрослых пациентах с муковисцидозом, раком молочной железы, депрессивными расстройствами непсихотического уровня. Известно, что более негативное восприятие заболевания влечет за собой более негативные последствия. Такие аспекты восприятия болезни, как последствия, эмоциональная оценка и обеспокоенность заболеванием были связаны с рак специфическим стрессом и депрессией у пациентов с ХЛЛ. Оценку восприятия болезни у пациентов с ХЛЛ можно использовать как предиктор развития депрессии, усталости, рак-специфического стресса [210].

По полученным нами данным, общий уровень угрозы болезни был достаточно высоким, что вполне ожидаемо, учитывая тяжесть основного заболевания. По мнению пациентов, основными причинами развития у них

заболевания были стресс (41,5%), тяжелая работа (16,9%), при этом более трети пациентов (36,2%) не смогли выделить факторы, влияющие на развитие у них заболевания. По данным большого исследования выживших после рака пациентов, проводимого в Нидерландах, среди которых были пациенты с лимфомой и множественной миеломой, наиболее частыми причинами развития заболевания были факторы окружающей среды, биологические факторы, образ жизни, случайность, при этом чуть меньше трети пациентов не могли назвать причину своей болезни [185]. Наши пациенты отличались тем, что стресс был, по их мнению, основным фактором развития заболевания – это косвенно может указывать на более высокие уровни тревоги и депрессии у наших пациентов.

При оценке показателей опросника в динамике отмечено повышение результатов в среднем на 1 балл по позициям последствия заболевания, личный контроль, контроль лечения, понятность болезни и эмоциональные реакции на болезнь. Это может свидетельствовать о том, что с течением времени усиливается влияние заболевания на повседневную жизнь пациента и негативные эмоциональные реакции на болезнь, но при этом пациенту становится более понятно его заболевание, повышается его уверенность в контроле течения заболевания и успехе его лечения. В начале исследования не было выявлено связи между возрастом пациентов и восприятием заболевания, но спустя 3 месяца выявлена слабая положительная корреляционная связь между показателями возраста и эмоциональной реакцией на болезнь, а также последствиями заболевания: у пациентов более старшего возраста эти показатели были выше. Вероятно, это связано с более высоким уровнем тревоги у пожилых пациентов. В связи с этим был проведен корреляционный анализ между показателями тревоги и депрессии по шкале HADS и пунктами опросника VIPQ, который подтвердил влияние уровня тревоги и депрессии на общий уровень угрозы заболевания, эмоциональные реакции на болезнь, обеспокоенность заболеванием, при этом связь с уровнем тревоги была выше по сравнению с депрессией. Интересно, что при

обследовании пациентов в динамике, стала заметна связь уровней тревоги и депрессии и контроля лечения: пациенты с более высоким уровнем тревоги и депрессии по шкале HADS считали, что лечение помогает им в меньшей степени. В целом для пациентов был характерен высокий показатель контроля лечения, что характерно для пациентов с хроническим лимфолейкозом. Так, при исследовании восприятия болезни у пациентов с ХЛЛ, ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами, у пациентов с хроническим лимфолейкозом был самый высокий балл по пункту опросника VIPQ, отражающему контроль лечения [153].

Не было отмечено связи между показателями тревоги и депрессии по шкале HADS и пунктами опросника, отражающими течение заболевания, личный контроль и понятность болезни. Это может свидетельствовать о том, что с течением времени, увеличением стажа заболевания не меняется представление пациентов о длительности болезни, понимании сути своего заболевания и степени влияния самого пациента на течение заболевания. Также это говорит о хорошей информированности пациентов о своем заболевании и ходе лечения с самого начала заболевания. По данным литературы, пациенты с множественной миеломой и лимфомой были более удовлетворены получаемой ими информацией о болезни, по сравнению с пациентами с колоректальным раком и раком эндометрия, при этом пациенты с множественной миеломой имели наивысшие баллы по большинству пунктов опросника VIPQ. Получение большей информации о конкретном заболевании и его лечении было связано с более высоким личным контролем и контролем лечения, а также с лучшим пониманием болезни [113].

Также нами была отмечена связь тревоги и пункта, отражающего идентификацию болезни: пациенты, ощущающие множество выраженных симптомов заболевания, имели более высокие уровни тревоги. Таким образом, можно предполагать, что высокие цифры таких компонентов опросника восприятия болезни как обеспокоенность болезнью, эмоциональные реакции на

болезнь, идентификация болезни, общий уровень угрозы болезни косвенно могут указывать на высокие уровни тревоги и депрессии у пациентов.

Согласно данным литературы, проводились исследования связи восприятия заболевания и качества жизни у пациентов. Так, по данным исследования, проведенного в Китае среди взрослых пациентов с множественными хроническими заболеваниями, увеличение возраста и увеличение количества хронических состояний были связаны с ухудшением качества жизни. Более низкое качество жизни коррелировало с более сильным восприятием болезни о последствиях и сроках заболевания [116]. Нами был проведен корреляционный анализ связи показателей качества жизни по опроснику FACT-G и восприятию заболевания у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Высокий общий уровень угрозы болезни коррелировал с более низким качеством жизни во всех сферах, оцениваемых опросником. Пациенты с более низкими баллами по модулям физического и функционального благополучия, а также общим баллом по опроснику FACT-G, имели более высокие цифры по пунктам опросника VIPQ №1,5,6 и 8, отражающими соответственно последствия болезни, идентификацию болезни, обеспокоенность болезнью и эмоциональные реакции на болезнь. Не было выявлено связи между модулем социального благополучия SWB и показателями опросника VIPQ – это говорит о том, что социальные факторы мало влияют на восприятие болезни пациентом. Чем выше были показатели качества жизни по модулю физического благополучия и общий балл при оценке качества жизни, тем лучше, по мнению пациентов, они контролировали заболевание. Не было выявлено связи между пунктом, отражающим понятность заболевания и качеством жизни – вероятно, в большей степени понимание пациентом болезни зависит от информирования со стороны медицинских работников. Наибольшая связь была выявлена между модулем эмоционального благополучия EWB и 8 пунктом опросника VIPQ (эмоциональные реакции на болезнь): чем ниже были показатели в сфере эмоционального благополучия пациентов, тем более сильное

эмоциональное влияние оказывало заболевание на пациентов. Таким образом, по результатам Краткого опросника по восприятию болезни BIPQ можно косвенно судить о качестве жизни пациентов. Высокие показатели результатов опросника на восприятие болезни: последствия болезни, идентификация болезни, обеспокоенность болезнью, эмоциональные реакции на болезнь, общий уровень угрозы болезни косвенно могут указывать на низкие показатели качества жизни, в т.ч. в сферах физического, эмоционального и функционального благополучия. Социальное благополучие практически не влияет на восприятие болезни пациентом. Высокие показатели пункта «контроль лечения» говорят о более высоких показателях модуля физического благополучия и общего качества жизни. Высокие показатели пункта «эмоциональные реакции на болезнь» могут говорить о низком уровне эмоционального благополучия пациентов. Улучшение восприятия пациентами болезни путем адаптации предоставления информации к потребностям пациентов может помочь получить более последовательное представление о своем заболевании и, возможно, приведет к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем.

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 сокращений

- АВМ – артерио-венозная мальформация
- БА – бронхиальная астма
- БАС – боковой амиотрофический склероз
- БП – болезнь Паркинсона
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГМ – головной мозг
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КТ – компьютерная томография
- ММ – множественная миелома
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- ПХТ – полихимиотерапия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ХЛЛ – хронический лимфолейкоз

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЯБ – язвенная болезнь

ВІРQ - Краткий опросник по восприятию болезни

СОР - циклофосфан, винкристин, преднизолон

EWB - сфера эмоционального благополучия

FACT-G - опросник оценки функций онкологического больного

FC - флударабин, циклофосфамид

FWB- сфера функционального благополучия

HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии

JCV – вирус Джона Каннингема

MoCA - Монреальская шкала оценки когнитивных функций

MP - мелфалан, преднизолон

MPV - мелфалан, преднизолон, бортезомиб

PWB - сфера физического благополучия

RB - ритуксимаб, бендамустин

RC - ритуксимаб, циклофосфамид

RCD - ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон

РСНОР - ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, доксирубицин,
преднизолон

RD - леналидомид, дексаметазон

RD - ритуксимаб, дексаметазон

RFC - ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид

RL - ритуксимаб, лейкеран

RP - леналидомид, преднизолон

SWB - сфера социального или семейного благополучия

VCD - бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон

VD - бортезомиб, дексаметазон

Список литературы

- 1) Абросимов, И.Н. Внутренняя картина болезни и совладающее поведение у взрослых пациентов с муковисцидозом: автореф. дис. ... канд. психол. наук: 19.00.04 / Абросимов Илья Николаевич. – Москва, 2016. – 30 с.
- 2) Абросимов, И.Н. Клинико-психологические аспекты приверженности лечению у взрослых пациентов с муковисцидозом / И.Н.Абросимов, В.М.Ялтонский. – Казань: Альтра-Астра,2015. – 1047с.
- 3) Байков, В.В. Морфологическая диагностика плазмочитарной миеломы по трепанобиопсиям: (гистологические и иммуно- гистохимические критерии) / В.В.Байков // Архив патологии. - 2007. - № 2. - С.50-52.
- 4) Бакиров, Б.А. Заболеваемость и распространенность хронического лимфолейкоза среди взрослого населения Республики Башкортостан // Б.А.Бакиров, Л.Ф.Латыпова // Креативная хирургия и онкология. - 2012. - №1. - С.17-22.
- 5) Выборных, Д.Э. Депрессивные расстройства у больных гемобластозами. Часть 1. Типология депрессивных расстройств у больных гемобластозами / Д.Э.Выборных, В.Г.Савченко // Гематология и трансфузиология. - 2005. - №5. - С.41-45.
- 6) Выборных, Д.Э. Депрессии у больных гемобластозами / Д.Э.Выборных // Проблемы гематологии и переливания крови. - 2004. - №2. - С.38-39.
- 7) Давтян, А.А. Неврологические осложнения у больных при лечении миеломной болезни – раннее выявление и коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Давтян Анаит Арташесовна. - М., 2008. - 23с.
- 8) Дьяконов, И.Ф. Психологическая диагностика в практике врача / И.Ф.Дьяконов, Б.В.Овчинников. - СПб.: СпецЛит, 2008. – 143с.
- 9) Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. - М., 2005. - 71с.

- 10) Иванец, Н.Н. Психиатрия и медицинская психология / Н.Н.Иванец, Ю.Г. Тюльпин, М.А. Кинкулькин. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Гл. 30. – С. 878-896.
- 11) Иванова, М.О. Оценка основных симптомов и качества жизни у онкогематологических больных: автореф.дис.....канд. мед. наук:14.00.29 / Иванова Мария Олеговна. – Санкт-Петербург, 2007. -24с.
- 12) Избранные лекции по внутренним болезням. Часть 3. Болезни органов пищеварения, почек, крови и соединительной ткани / под ред. Г.Х. Мирсаевой, Г.А. Мавзютовой - Уфа: ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2013. - 375 с.
- 13) Калимуллина, Д.Х. Клинико-патологическая характеристика и факторы прогноза множественной миеломы: дис.....док. мед. наук: 14.00.05 / Калимуллина Дилара Хатимовна. – Уфа, 2004. - 267 с.
- 14) Неврологические «маски» множественной миеломы. Обзор литературы и клинический случай / Е.С. Шишкина, Т.В. Байдина, Е.С. Фокина, Н.В. Минаева // Уральский медицинский журнал. - 2018. - №11 (166). - С. 94-95.
- 15) Неврологические осложнения хронического лимфолейкоза у взрослых / Д.Р.Терегулова, Б.А.Бакиров, Д.Э.Байков, Л.Р.Ахмадеева // Неврологический вестник (журнал имени В.М.Бехтерева). - 2015. – Т.47, № 3. – С.59-66.
- 16) Новик, А.А Исследование качества жизни в онкогематологии / А.А.Новик, Т.И.Ионова // Клиническая онкогематология. - 2008. – Т.1 , №2. – С.168-173.
- 17) Онкологические и гематологические заболевания и коморбидные психические расстройства (обзор литературы) / Е.В.Тарасова, Р.М.Масагутов, Б.А.Бакиров, С.С.Бессмельцев // Российский биомедицинский журнал. - 2011. - Т.12, №3.С. - 747-762.
- 18) Попова, Т.Н. Когнитивные функции у больных местно-распространенным раком молочной железы в процессе лечения и в отдаленном периоде / Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2013. - №1-2. – Р.13-16.
- 19) Поражение центральной нервной системы при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (клинический случай и обзор литературы) / В.А.Доронин,

- О.А.Худолеева, Л.Е.Пашин, Ю.А.Криволапов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2008. - Т.1, № 2. - С. 164-167.
- 20) Проблемы психотерапевтического сопровождения больных онкобольных гематологического профиля / Е.Ю.Буртовая, Е.А.Литвинчук, Т.Э.Кантина, А.В.Аклеев // Тюменский медицинский журнал. - 2017. - Т. 19, № 4. - С.8-13.
- 21) Прогнозирование рисков развития осложнений после химиотерапии при хроническом лимфолейкозе в пожилом и старческом возрасте / С.М. Алексеев, А.Н. Полторацкий, И.К. Акимов, А.В. Полев // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. - № 2. - С.97-109.
- 22) Психодиагностика и оценка качества жизни больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями / Н.С.Пожиленко, Т.В.Моисеева, Е.А.Степанова [и др.] // Морфологические ведомости. - 2015. - №1. - С. 84-88.
- 23) Психометрические характеристики русскоязычной версии краткого опросника восприятия болезни [Электронный ресурс] / В.М.Ялтонский, А.В.Ялтонская, Н.А.Сирота, Д.В.Московченко // Психологические исследования. - 2017. - Т. 10, № 51. - С. 1. - URL: <http://psystudy.ru/index.php/num/2017v10n51/1376> (дата обращения: 20.03.2021)
- 24) Распространенность и прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров при множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе / Б.А. Бакиров, Д.Х. Калимуллина, А.Б. Бакиров, Т.В. Викторова - Уфа: Мир печати, 2009. -104 с.
- 25) Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю.Реброва. - М.: Медиасфера,2006. - 312 с.
- 26) Сайдуллаева, М.Г. Клиническая характеристика хронического миелолейкоза и хронического лимфолейкоза и типы личностного реагирования пациентов на данные заболевания / М.Г. Сайдуллаева, А.-М.Б. Муцалов, А.З.Дохаева. – Краснодар: Problems of science, 2019. – 116 с.

- 27) Сахапова, Г.Ф. Оценка стоматологического статуса и качества жизни пациентов с множественной миеломой в зависимости от длительности основного заболевания / Г.Ф.Сахапова, Л.П.Герасимова, М.Ф.Кабирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т.6, №5. – С. 59-61.
- 28) Селянина, Н.В. Качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы / Н.В.Селянина, Ю.В.Каракулова, О.А.Ерошина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. - №2. – С.75-77.
- 29) Случай паравертебральной опухолевой инфильтрации при В-клеточном лимфолейкозе / Н.Т.Ватутин, Е.В.Склянная, С.В.Старченко [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2016. - Т.1, №2. - С.278-281.
- 30) Смулевич, А.Б. Депрессии в общей медицине / А.Б.Смулевич. – М.: Медицина, 2007. – С.100-107, 191-233.
- 31) Старикова, Н.Л. Личностные особенности пациента и качество жизни при мигрени / Н.Л.Старикова, О.С.Шубина // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т.8, №1-2. – С. 78-82.
- 32) 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.
- 33) 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 .
- 34) 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.
- 35) Факторы прогноза клинического течения хронического лимфолейкоза в дебюте заболевания / В.И.Шардаков, И.А.Докшина, Е.Л.Назарова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. - №4 (64). – С.56-59.

- 36) Федорова, С.Ю. Когнитивные нарушения при трансплантации костного мозга (обзор литературы) / С.Ю.Федорова, С.О.Хрущев, Д.Э.Выборных // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. - 2017. - № 4. - С.18-26.
- 37) Хронический В-клеточный лимфолейкоз у лиц моложе 30 лет: агрессивное клиническое течение и рефрактерность к химиотерапии / Е.В.Чигринова, Т.Е.Бялик, Л.Ю.Андреева [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2004. - №3. - С.11-15.
- 38) Щербакова, А.В. Скорость клубочковой фильтрации, тревога и депрессия у больных хроническим лимфолейкозом / А.В.Щербакова, А.К.Никитина // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - №6. - С.57-58.
- 39) Ялтонский, В.М. Как пациенты воспринимают современное лечение? Актуальная проблема медицины и психологии / В.М.Ялтонский, Н.А.Сирота, А.В.Ялтонская. - Казань: Альтра-Астра,2015. – 1047с.
- 40) Ялтонский, В.М. Соотношение эмоционального реагирования на болезнь и ее когнитивных репрезентаций у взрослых пациентов с муковисцидозом / В.М.Ялтонский, И.Н.Абросимов // Медицинская психология в России. – 2017. - Т. 9, № 1(42). – С. 8.
- 41) A systematic review and meta-analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire / E. Broadbent, C. Wilkes, H. Koschwanez [et al.] // Health. Psychol. - 2015. - Vol.30, №11. – P.1361–1385.
- 42) Abducens Nerve Palsy as Initial Presentation of Multiple Myeloma and Intracranial Plasmacytoma / E.Ibekwe, N.B.Horsley, L.Jiang [et al.] // J. Clin. Med. – 2018. – Vol.7, №9. – P.253.
- 43) Acute cognitive impairment in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant / E.G.Vichaya, X.S.Wang, M.H.Sailors [et al.] // Cancer. - 2013. - Vol.119, №23. – P.4188-4195.
- 44) Additional value of dual-energy CT to differentiate between benign and malignant mediastinal tumors: an initial experience / S.H. Lee, J. Hur, Y.J. Kim [et al.] // Eur. J. Radiol. - 2013. - Vol.82. - P.2043-2049.

- 45) Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies / L. Knips, N. Bergenthal, F. Streckmann [et al.] // *Cochrane Database Syst.Rev.* - 2019. – Vol.1, №1. - CD009075.
- 46) Ahles, T.A. Cognitive effects of standard-dose chemotherapy in patients with cancer / T.A. Ahles, A. Saykin // *Cancer Invest.* – 2001. – Vol.19. – P.812–820.
- 47) Aggressive relapse of multiple myeloma with intracerebral extension and associated hemorrhage / N.Reddy, I.Karampelas, A.Chanan-Khan [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* - 2009. – Vol.48. – P.1228–1230.
- 48) Albert, P.R. Why is depression more prevalent in women? / P.R. Albert // *J Psychiatry Neurosci.* - 2015. – Vol.40, №4. – P.219-222.
- 49) Aminoff, M.J. Handbook of clinical neurology / ed. by M.J. Aminoff, D.F.Swaab, F.Boller // *Neurologic aspects of systemic disease, Part II* / ed. by J. Biller, J.M. Ferro. – Amsterdam: Elsevier, 2014. - P.1083-1098.
- 50) An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982) / M.Barcos, W.Lane, G.A.Gomez [et al.] // *Cancer.* - 1987. - Vol.60, №4. - P. 827-837.
- 51) An uncommon neurological manifestation of chronic lymphocytic leukemia: Longitudinally extensive transverse myelitis / O.Akdogan, T.Guven, S.Altindal [et al.] // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2020. – Vol.37. – P.101455.
- 52) An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status / M.C.Janelins, S.Kohli, S.G.Mohile [et al.] // *Semin. Oncol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 431–438.
- 53) Asher, A. The effect of cancer treatment on cognitive function / A. Asher, J.S. Myers // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* - 2015. – Vol. 13, №7. – P. 441-450.
- 54) Association between intracranial plasmacytoma and multiple myeloma: clinicopathological outcome study / T.H.Schwartz, R.Rhiew, S.R.Isaacson [et al.] // *Neurosurgery.* – 2001. – Vol. 49. – P. 1039–1045.
- 55) Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia / C.L.Pashos, C.R.Flowers, N.E.Kay [et al.] // *Support Care Cancer.* - 2013. - Vol.21, №10. – P.2853-2860.

- 56) Asymptomatic diffuse “encephalitic” cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature / M.Abedalthagafi, E.J.Rushing, D.Garvin [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2009. - Vol. 3. - P.106-109.
- 57) Atypical ocular toxoplasmosis with concomitant ocular reactivation of varicella-zoster virus and cytomegalovirus in an immunocompromised host / H.C.Hasselbach, H.Fickenscher, B.Nölle [et al.] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* - 2008. - Vol. 225. - P.236-239.
- 58) Bacchu, S. Cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine / S.Bacchu, C.Fegan, J.Neal // *Br. J. Haematol.* - 2007. - Vol.139, Issue 3. - P.349.
- 59) Bataille, R. Multiple myeloma / R.Bataille, J.L.Larousseau // *New England journal of medicine.* -1997. – Vol. 336, №23. – P.1657–1664.
- 60) Bilateral occipital lobe invasion in chronic lymphocytic leukemia / T.Kakimoto, T.Nakazato, R.Hayashi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2010. – Vol.28, №3. – P.30–32.
- 61) Bojsen-Moller, M. CNS involvement in leukaemia. An autopsy study of 100 consecutive patients / M.Bojsen-Moller, J.L.Nielsen // *Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* - 1983. - Vol. 91, №4. - P.209-216.
- 62) Brain invasion by chronic lymphocytic leukemia / R.Otani, T.Uzuka, H.Matsuda [et al.] // *Neuropathology.* - 2019. – Vol.39, №1. – P.54-57.
- 63) Bruce, D.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy as the presenting feature of chronic lymphocytic leukaemia / D.R.Bruce, N.S.Rane, A.Schuh // *Br. J. Haematol.* - 2014. - Vol. 167, №4. – P.570-571.
- 64) Can leptomeningeal myelomatosis be predicted in patients with IgD multiple myeloma? / R.Velasco, J.Petit, R.Llatjós [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* - 2010. – Vol. 17. – P.1071–1072.
- 65) Cancer-Specific Stress and Trajectories of Psychological and Physical Functioning in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / N.G.Goyal, K.J.Maddocks, A.J.Johnson [et al.] // *Ann. Behav. Med.* - 2018. - Vol.52, №4. – P.287-298.

- 66) Carlson, L.E. Benefits of psychosocial oncology care: improved quality of life and medical cost offset / L.E.Carlson, B.D.Bultz // *Health Qual. Life Outcomes*. - 2003. – Vol.1. – P.8.
- 67) Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents / C.I.Chen, E.Masih-Khan, H.Jiang [et al.]// *Br. J. Haematol*. – 2013. - Vol. 162. – P.483–488.
- 68) Central nervous system localisation of chronic lymphocytic leukaemia, description of two very distinct cases and a review of the literature / N.K.L.M.Timmers, J.S.de Maar, R.C.M. van Kruijsdijk, S.K.Klein // *Ann. Hematol*. – 2018. – Vol.97, №9. – P.1627–1632.
- 69) Central nervous system lymphoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report and literature review / A. Albakr, W. Alhothali, P. Samghabadi [et al.] // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10, №11. - e3660. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364951> (дата обращения: 02.04.2021).
- 70) Central Nervous System Involvement by Multiple Myeloma: a Multi-Institutional Retrospective Study of 172 Patients in daily clinical practice / A.Jurczyszyn, N.Grzasko, A.Gozzetti [et al.] // *Am. J. Hematol*. - 2016. - Vol.91, №6. – P. 575–580.
- 71) Central neurotoxicity of immunomodulatory drugs in multiple myeloma / U.H.Patel, M.A.Mir, J.K.Sivik [et al.] // *Hematol. Rep*. – 2015. – Vol.7, №1. – P.5704.
- 72) Cerebral venous thrombosis in an individual with multiple myeloma treated with lenalidomide / C.Eudo, A.Petit, K.Mondon [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc*. – 2011. – Vol. 59. - P.2371–2372.
- 73) Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results / M.J.Glantz, B.F.Cole B.F, L.K. Glantz [et al.] // *Cancer*. - 1998. - Vol. 82, №4. - P. 733-739.
- 74) Chamberlain, M.C. Leukemia and the nervous system / M.C. Chamberlain // *Curr. Oncol. Rep*. - 2005. - Vol.7, №1. - P. 66-73.

- 75) Chemotherapy-related cognitive impairment in older patients with cancer / K.P.Loh, M.C.Janelins , S.G.Mohile [et al.] // J. Geriatr. Oncol. - 2016. – Vol.7, №4. – P.270-280.
- 76) Chronic lymphocytic leukemia and the central nervous system: a clinical and pathological study / S.C.Cramer, J.A.Glaspy, J.T.Efird [et al.] // Neurology. - 1996. - Vol. 46, №1. - P.19-25.
- 77) Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review / J.M.Stephens, P.Gramegna, B.Laskin [et al.] // Am. J. Ther. - 2005. – Vol.12, №5. – P.460-466.
- 78) Chronic lymphocytic leukemia in the young patient / M.De Lima, S.O'Brien, S.Lerner [et al.] // Semin. Oncol. - 1998. - Vol. 25, №1. - P.107-16.
- 79) Chronic Lymphocytic Leukemia Resulting in Hemorrhagic Brain Masses After Sepsis / A.M.Gusdon, S.M.Cho, Y.Mayasi [et al.] // Neurohospitalist. - 2020. – Vol.10, №1. – P.64-68.
- 80) Chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement: report of two cases with a comprehensive literature review / A.A.Moazzam, J.Drappatz, R.Y.Kim, S.Kesari // J. Neurooncol. - 2012. –Vol.106, №1. – P.185–200.
- 81) Chronic lymphocytic leukaemia with symptomatic diffuse central nervous system infiltration responding to therapy with systemic fludarabine / M.A.Elliott, L.Letendre, L.Chin-Yang [et al.] // Br. J. Haematol. - 1999. - Vol. 104. - P.689-694.
- 82) Clinical significance of monoclonal B cells in cerebrospinal fluid / G.S. Nowakowski, T.G.Call., W.G.Morice [et al.] // Cytometry B Clin. Cytom. - 2005. - Vol. 63. - P. 23-27.
- 83) Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study / J.L.Vardy, H.M.Dhillon, G.R.Pond [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. –Vol.33, №34. - 4085-4092.
- 84) Cognitive dysfunction among newly diagnosed older patients with hematological malignancy: frequency, clinical indicators and predictors /

- S.Aiki, T.Okuyama, K.Sugano [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol.48, №1. – P.61-67.
- 85) Cognitive impairment in the first year after breast cancer diagnosis: A prospective cohort study / M.Ramalho, F.Fontes, L.Ruano [et al]. // *Breast.* – 2017. – Vol.32. – P.173-178.
- 86) Complications of malignancy: case 3. Chronic lymphocytic leukemia presenting with panhypopituitarism /S. Nimubona, M.Bernard, P.Morice [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol.22, №2. – P.274-276.
- 87) Cryptococcal meningitis in chronic lymphocytic leukemia patients / S.Reisfeld-Zadok, A.Elis , M.Szyper-Kravitz [et al.] // *Isr. Med. Assoc J.* - 2009. - Vol.11. - P.437-439.
- 88) Da Silva, R.L. Spectrum of Neurologic Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia / R.L. Da Silva // *Clin. Lymphoma Myeloma.* - 2012. -Vol. 12, № 3. - P. 164-79.
- 89) Dempster, M. Illness perceptions and coping in physical health conditions: a meta-analysis / M.Dempster, D.Howell, N.K.McCorry // *J. Psychosom. Res.* - 2015. – Vol.79, №6. – P.506–513.
- 90) Dennis, M. A case of meningeal myeloma presenting as obstructive hydrocephalus—a therapeutic challenge / M.Dennis, P.Chu // *Leuk. Lymphoma.* – 2000. – Vol.40, №1–2. – P.219–220.
- 91) Depression and Anxiety in Women With Breast Cancer and Their Partners / T.Badger, C.Segrin, S.M.Dorros [et al.] // *Nurs. Res.* - 2007. – Vol. 56. – P.44-53.
- 92) Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort / T.T. Levin, Y. Li, J. Riskind, K. Rai // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2007. - Vol.29, №3. – P.251-256.
- 93) Depressive symptoms during the first month of chemotherapy and survival in patients with hematological malignancies: A prospective cohort study / T.Hasegawa, T.Okuyama, M.Uchida [et al.] // *Psychooncology.* – 2019. – Vol.28, №8. – P.1687-1694.

- 94) Depressive symptoms, mental health-related quality of life, and survival among older patients with multiple myeloma / A.Alobaidi, N.A.Nabulsi, B.Talon [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2020. – Vol.28, №9. – 4097-4106.
- 95) Dispenzieri, A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. Best practice & research / A.Dispenzieri, R.A.Kyle // *Clin. Haematology*. – 2005. – Vol.18, №4. –P.673–688.
- 96) Disseminated cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia / J. Xu, R.J. Nault, A. Maldonado-Naranjo [et al.]// *J Clin Neurosci*. – 2018. – Vol.50. – P.127-128.
- 97) Early manifestation of mild cognitive impairment in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients receiving CHOP and rituximab-CHOP chemotherapy / M.A.Khan, K.Garg, D.Bhurani, N.B.Agarwal // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. – 2016. - Vol.389, №12. – P.1253-1265.
- 98) Eloraby, A.M. L-asparaginase therapy with concomitant cranial venous thrombosis: can MRI help avoid stroke / A.M.Eloraby // *J. Egypt. Natl. Cancer Inst*. - 2009. - Vol.21, №1. - P.43-50.
- 99) European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014 / H.Ludwig, P.Sonneveld, F.Davies [et al.]// *Oncologist*. - 2014. - Vol.19, №8. – P.829–844.
- 100) Evaluation of MoCA scale ratings with cognitive level correlation in mild cognitive disorders / H.K.Gulen, A.Yildirim, U.Emre [et al.] // *Istanbul Med. J*. - 2017. – Vol.18, №1. – P.18-22.
- 101) Evans, J. Incurable, invisible and inconclusive: watchful waiting for chronic lymphocytic leukaemia and implications for doctor–patient communication / J.Evans, S.Ziebland, A.R.Pettitt // *Eur.J.Cancer Care*. – 2012. – Vol.21, №1. – P.67-77.
- 102) Exercise and cancer treatment symptoms in 408 newly diagnosed older cancer patients / L.K.Sprod, S.G.Mohile, W.Demark-Wahnefried [et al.] // *J. Geriatr. Oncology*. - 2012. – Vol.3. – P.90 –97.

- 103) Extradural plasmacytoma with central nervous system involvement in newly diagnosed multiple myeloma / S.Kaito, H.Muto, S.Takebayashi [et al.] // *Int. J. Hematol.* - 2017. – Vol.106. – P.455–456.
- 104) Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: A retrospective survey of 50 patients / A.Gozzetti, A.Cerese, F.Lotti [et al.] // *Cancer.* - 2012. – Vol. 118. – P.1574–1584.
- 105) Extraosseous multiple myeloma: imaging features / L.A.Moulopoulos, C.A.Granfield, M.A.Dimopoulos [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1993. – Vol.161, №5. – P.1083–1087.
- 106) Extrapyrimalidal Symptoms with Administration of Lenalidomide Maintenance Therapy for Multiple Myeloma [Electronic resource] / F. Sagar, S.U. Malik, S. Soontornprueksa [et al.] // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10, №9. - e3349. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6255714/> (дата обращения 28.03.2021)
- 107) Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy / V.Koppelmans, M.B.De Ruiter, F.Van der Lijn [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2012. – Vol. 132. – P.1099–1106.
- 108) Grossman, S.A. Leptomeningeal carcinomatosis / S.A.Grossman, M.J.Krabak // *Cancer Treat. Rev.* - 1999. – Vol. 25, №2. – P.103–119.
- 109) Hagger, M.S. A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations / M.S.Hagger, S.Orbell // *Psychol.Health.* – 2003. – Vol.18, №2. – P.141–184.
- 110) Haider, I. Fatal thrombocytopaenia temporally related to the administration of alemtuzumab (MabCampath) for refractory CLL despite early discontinuation of therapy / I.Haider, M.Cahill // *Hematology.* - 2004. - Vol.9, №5-6. - P.409-411.
- 111) Hughes, B.A. Herpes zoster-associated meningoencephalitis in patients with systemic cancer / B.A.Hughes, D.W.Kimmel, A.J.Aksamit // *Mayo. Clin. Proc.* - 1993. - Vol. 68, №7. - P.652-655.

- 112) Identification of clinical parameters predictive of one-year survival using two geriatric tools in clinically fit older patients with hematological malignancies: Major impact of cognition / S.Dubruille, Y.Libert, M.Roos [et al.] // *J. Geriatr. Oncol.* - 2015. – Vol. 6. – P.362–369.
- 113) Illness perceptions in cancer survivors: what is the role of information provision? / O.Husson, M.S.Y.Thong, F.Mols [et al.] // *Psychooncology.* – 2013. – Vol.22, №3. – P.490-498.
- 114) Illness Perceptions in Chronic Lymphocytic Leukemia: Testing Leventhal's Self-regulatory Model / T.D.Westbrook, E.J. Morrison, K.J. Maddocks [et al.] // *Ann. Behav. Med.* – 2019. – Vol.53, №9. –P.839-848.
- 115) Illness perception, coping, and quality of life in early-stage Mycosis fungoides / O.Segal, N.Trumper, F.Pavlotsky [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2021. - Vol.96, №1. - P.27–33.
- 116) Illness perceptions, coping strategies, and quality of life in people with multiple chronic conditions / C.Cheng, C.-Y.Yang, K.Inder, S. W.-C.Chan // *J. Nurs. Scholarsh.* – 2020. – Vol.52, №2. – P.145-154.
- 117) Illness representations, coping, and illness outcomes in people with cancer: a systematic review and meta-analysis / E.M.Richardson, N.Schuz, K.Sanderson [et al.] // *Psychooncology.* – 2017. – Vol.26, №6. – P.724–737.
- 118) Imaging of extraosseous intracranial and intraspinal multiple myeloma, including central nervous system involvement / K.A.Shpilberg, S.J.Esses, M.E.Fowkes [et al.] // *Clin. Imaging.* - 2015. – Vol. 39. – P.213– 219.
- 119) Impact of psychiatric comorbidities on health care utilization and cost of care in multiple myeloma / S.Niazi, R.D.Frank, M.Sharma [et al.] // *Blood Adv.* – 2018. – Vol.2, №10. – P.1120-1128.
- 120) Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV / K.L.Amend, B.Turnbull, N.Foskett [et al.] // *Neurology.* - 2010. - Vol. 75. – P. 1326-1332.

- 121) International cognition and cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer / J.S.Wefel, J.Vardy, T.Ahles, S.B.Schagen // *Lancet Oncol.* - 2011. – Vol.12, №7. – P.703–708.
- 122) Intracranial involvement in plasmacytomas and multiple myeloma: a pictorial essay / A. Cerase, A.Tarantino, A.Gozzetti [et al.] // *Neuroradiology.* - 2008. – Vol. 50. – P. 665–674.
- 123) Intracranial plasmacytoma with apoplectic presentation and spontaneous intracerebral hemorrhage: Case report and review of the literature / R.W.Crowley, C.A.Sansur, J.P.Sheehan [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* - 2010. – Vol.112. – P.172–175.
- 124) Intracranial small lymphocytic lymphoma / K. Kelly, K. Lynch, M. Farrell [et al.] // *Br. J. Haematol.* - 2008. - Vol.141. - P.411.
- 125) Kang, H.Y. Factors influencing quality of life in patients with multiple myeloma / H.Y.Kang, E.Y.Choi // *Contemp. Nurse.* - 2019. – Vol.55, №2-3. – P.109-121.
- 126) Katirji, B. Disorders of peripheral nerves / B.Katirji, D.Koontz // *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* - 6th ed. - Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. – Ch. 76.
- 127) Khamechian, T. Prevalence of Depression in Patients with Cancer / T.Khamechian, J.Alizargar, T.Mazoochi // *Middle-East J.Scienc.Res.* - 2013. – Vol.15, №9. – P.1311-1315.
- 128) La, I.S. Effects of stress appraisal on the quality of life of adult patients with multiple myeloma and their primary family caregivers in Korea / I.S. La, E.K.Yun // *Psychooncology.* – 2017. – Vol.26, №10. – P.1640-1646.
- 129) Leptomeningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of the literature / S.L. de Souza, F. Santiago, M. de Moura Riberio-Carvalho [et al.] // *BMC Res. Notes.* - 2014. - №7. - P.645-653.
- 130) Long-term survival in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukemia [Electronic resource] / G.Heidys, A.de la Fuente, R.Ona [et al.] // *Exp. Hematol*

Oncol.-2015.-Vol.4.-P.8.

-URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357158/pdf/40164_2015_Article_3.pdf (дата обращения: 03.04.2021).

131) Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma / P.G.Richardson, M.Delforge, M.Beksac [et al.] // *Leukemia*. – 2012. – Vol. 26. – P.595-608.

132) Mandelblatt, J.S. Cognitive effects of cancer systemic therapy: implications for the care of older patients and survivors / J.S.Mandelblatt, P.B.Jacobsen, T.Ahles // *J. Clin. Oncol.* - 2014. – Vol. 32, №24. – P.2617–2626.

133) Marizomib for central nervous system-multiple myeloma / Z.Badros, B.Singh, B.Dhakal [et al.] // *Br. J. Haematol.* - 2017. – Vol.177, №2. – P.221–225.

134) Mehta, J. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias / J. Mehta, S.Singhal // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2003. - Vol. 29. - P.467–471.

135) Memory loss during lenalidomide treatment: a report on two cases / A.Rollin-Sillaire, X. Delbeuck, M. Pollet [et al.] // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2013. – Vol.14. – P.41.

136) Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future directions / S.B.Schagen, M.Klein, J.C.Reijneveld [et al.] // *EJC Suppl.* - 2014. – Vol. 12. – P.29–40.

137) More frequent use of health care services among distressed compared with nondistressed survivors of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Results from the population-based PROFILES registry / L.P. J.Arts, S.Oerlemans, L.Tick [et al.] // *Cancer*. - 2018. - Vol.124, №14. - P.3016–3024.

138) Morrison, C. Leptomeningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia / C.Morrison, S.Shah, I.W.Flinn // *Cancer Pract.* - 1998. - Vol.6, № 4. - P. 223-8.

139) Mullaguri, N. Intracranial Calcification Masquerading as Hemorrhage in a Patient with Multiple Myeloma Presenting with Facial Neuropathy [Electronic resource] / N.Mullaguri, A.Battineni, R.Guddeti // *Cureus*. - 2018. – Vol.10, №6. - e2841. - URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6255714/> (дата обращения 28.03.2021).

140) Multifocal CNS infiltration of chronic lymphocytic leukemia in the form of small-cell solid metastatic lesions / J.Imitola, K.Pitt, J.L.Peoples [et al.] // J. Neurooncol. – 2012. – Vol.109, №1. – P.213–215.

141) Multilingual translation of the functional assessment of cancer therapy (FACT) quality of life measurement system / A.E.Bonomi, D.F.Cella, E.A.Hahn [et al.] // Qual. Life Res. – 1996. – Vol.5, №3. – P.309-320.

142) Multiple cranial nerve palsy concomitant with leptomeningeal involvement in multiple myeloma: a case report and review of literature / N.Pak, F.S.Katouli, A.R.Radmard [et al.] // Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res. – 2018. – Vol.12, №1. – P.8-13.

143) Multiple myeloma / R.Hájek, M.Krejčí, L.Pour [et al.] // Klin. Onkol. — 2011. - Vol. 24. - P. 11-13.

144) Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P.Moreau, J.San Miguel J, P.Sonneveld [et al.] // Ann. Oncol. – 2017. – Vol.28, Suppl.4. – P.52–61.

145) Multiple myeloma invasion of the central nervous system / K.O.Schluterman, A.B-T.Fassas, R.L.Van Hermet, S.I.Harik // Arch. Neurol. – 2004. - Vol.61, №9. – P.1423–1429.

146) Multiple myeloma involving the central nervous system: a report of two cases with unusual manifestations / C.Pontikoglou, C.Fragos, E.Kolyvaki [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2005. - Vol.46, №5. – P.737–741.

147) Multiple myeloma of the central nervous system: a clinicopathological review/ E.Al-Sobhi, A.O.Osoba, A.Karar [et al.] // East. Mediterr. Health J. - 2009. - Vol. 15, №6. - P.1570-1579.

148) Multiple myeloma of the central nervous system: 13 cases and review of the literature [Electronic resource] / G. Varga , G. Mikala, L. Gopcsa [et al.] // J. Oncol. - 2018. – Vol.2018. – ID:3970169. – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937370/> (дата обращения 01.04.2021).

149) Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations / A.B-T.Fassas, F.Muwalla, T.Berryman [et al.] // *Br. J. Haematol.* - 2002. – Vol. 117, №1. – P.103–108.

150) Multiple myeloma presenting with acute disseminated encephalomyelitis: Causal or chance link? / B.Sheng, V.W.M.Mak, H.K.K. Lee [et al.] // *Neurology.* – 2006. - Vol.67, №10. – P.1893-1894.

151) Multiple myeloma with dural mater involvement / S. Liu, X. Li, Y. Li [et al.] // *Onco. Targets Ther.* – 2019. - Vol.12. - P.3373–3375.

152) Myers, J.S. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience / J.S. Myers // *Oncol. Nurs. Forum.* - 2012. – Vol.39. –P.31–40.

153) Negative illness perceptions are related to more fatigue among haematological cancer survivors: a PROFILES study / D.Schoormans, M.Jansen, F.Mols, S. Oerlemans // *Acta. Oncol.* - 2020. – Vol.59, №8. – P. 959-966.

154) Neuromeningeal sites of multiple myeloma: 3 cases and review of the literature / P.Pizzuti, E.Pertuiset, F.Chaumonnot [et al.] // *Rev. Med. Interne.* - 1997. –Vol. 18, №8. –P.646–51.

155) Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥ 10 years post-treatment is dependent on treatment type / M.M.Stouten-Kemperman, M.B.de Ruiten, V.Koppelmans [et al.] // *Brain Imaging Behav.* – 2015. – Vol.9 – P.275–284.

156) Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study / N.Biglia, V.E.Bounous, A.Malabaila [et al.] // *Eur. J. Cancer Care.* – 2012. – Vol.21. – P.485–492.

157) Ozyuvaci, E. Pain and multiple myeloma [Electronic resource] / E.Ozyuvaci, O.Akyol, T.Sitilci // *Multiple myeloma – a quick reflection on the fast progress* / ed. by R. Hajek. – IntechOpen, 2013. - URL: <https://www.intechopen.com/books/multiple->

myeloma-a-quick-reflection-on-the-fast-progress/pain-and-multiple-myeloma (дата обращения 01.04.2021).

158) Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial / M.Else, A.G.Smith, K.Cocks [et al.] // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol.143. –P.690–697.

159) Plasma Cell Meningitis: A Rare Neurological Complication of Multiple Myeloma Requiring a High Index of Suspicion / R.L.da Silva, I.Costa , M.Prata [et al.] // Acta. Neurol. Taiwan. - 2011. – Vol.20. –P.209-212.

160) Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine / P.Zimmer, A.Mierau, W.Bloch [et al.] // Leuk. Lymphoma. - 2015. – Vol.56, №2. – P.347-352.

161) Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia / P.Strati, J.H.Uhm, T.J.Kaufmann, C.Nabhan // Haematologica. – 2016. – Vol.101, №4. – P.458-465.

162) Prevalence of Cognitive Impairment and Association With Survival Among Older Patients With Hematologic Cancers / T.T.Hshieh, W,F.Jung, L.J.Grande [et al.] // JAMA Oncol. – 2018. –Vol.4, №5. – P.686-693.

163) Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis / C.Ramsenthaler, P.Kane, W.Gao [et al.] // Eur. J. Haematol. - 2016. – Vol.97, №5. – P.416-429.

164) Problem Management Plus in the treatment of mental disorders in patients with multiple myeloma / H.Zhang, D.Zhang, H.Lin, L.Huang // Supp. Care Cancer. - 2020. – Vol.28, №10. – P. 4721-4727.

165) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy – A Case Report and Review of the Literature / E.Smolle, A.Trojan, S.J.Schuster, J.Haybaeck // In Vivo. - 2014. – Vol.28, №5. – P. 941-948.

- 166) Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating untreated chronic lymphatic leukemia: case report and review of the literature / F.di Pauli, T.Berger, A.Walder [et al.] // J. Clin. Virol. - 2014. - Vol. 60, №4. - P. 424-427.
- 167) Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature / A.D'Souza, J.Wilson, S.Mukherjee [et al.] // Clin. Lymphoma Myeloma. Leuk. - 2010. -Vol.10, №1. – P.1-9.
- 168) Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standard dose fludarabine (FAMP) / H.Gonzalez, F.Bolgert, P.Camporo [et al.] // Hematol. Cell Ther. - 1999. - Vol. 41, №4. - P.183-186.
- 169) Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in chronic lymphatic leukemia (CLL). Review of the literature and case report / C.Holzappel, C.Kellinghaus, R.Lüttmann [et al.] // Nervenarzt. - 2002. - Vol. 73, №6. - P.543-547.
- 170) Proptosis and hemiplegia as an initial manifestation of multiple myeloma / N.Tahiliani, P.Kataria, A.Patel, P.Kendre // J. Postgrad. Med. - 2018. - Vol.64, №4. – P.243-246.
- 171) Pulte, D. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data / D.Pulte, A. Gondos, H.Brenner // Oncologist. – 2011. – Vol.16. –P.1600–1603.
- 172) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial / M.Else, K.Cocks, S.Crofts [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2012. – Vol.53. – P.1289–1298.
- 173) Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study / K.M.Holtzer-Goor, M.R.Shcaafsma, P.Joosten [et al.] // Qual. Life Res. - 2015. – Vol.24, №12. – P.2895-2906.
- 174) Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 year / B.Holzner, G.Kemmler, M.Kopp [et al.] // Eur. J. Haematol. - 2004. – Vol.72. – P.381–389.

- 175) Ramadhani, P. A chronic lymphocytic leukemia patient with progressive multifocal leukoencephalopathy caused by John Cunningham Virus / P.Ramadhani, B.Bramantono, M.P.Sedana // *Acta Med. Indones.* - 2018. - Vol.50, №2. -151-158.
- 176) Reid-Arndt, S.A. Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer / S.A.Reid-Arndt, C.Hsieh, M.C.Perry // *Psychooncology.* - 2010. – Vol.19. – P.535–544.
- 177) Reid-Arndt, S.A. Tai chi effects on neuropsychological, emotional, and physical functioning following cancer treatment: A pilot study / S.A.Reid-Arndt, S.Matsuda, C.R.Cox // *Complement. Ther. Clin. Prac.* – 2012. - Vol.18. – P. 26–30.
- 178) Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults / P.T.Trzepacz, H.Hochstetler, S.Wang [et al.] // *BMC Geriatrics.* – 2015. – Vol.15. – P.107.
- 179) Reversible dementia as first symptom of multiple myeloma: A case report / S.Markou, E.Kapsali, A.Kyritsis [et al.] // *Alzheimers Dement.* - 2011. - Vol.7, №4. - P.17.
- 180) Rizvi, W. Unusual relapse of chronic lymphocytic leukemia after remission [Electronic resource] / W.Rizvi, Q.Truong // *Cureus.* – 2018. – Vol.10, №2. – e2176. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890962/> (дата обращения: 03.04.2021).
- 181) Robison, L.L. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities / L.L. Robison, M.M. Hudson // *Nat. Rev. Cancer.* - 2014. – Vol.14. – P.61–70.
- 182) Role of diffusion-weighted imaging in head and neck lesions: pictorial review / N.Bhatt, N.Gupta, N.Soni [et al.]// *Neuroradiol. J.* – 2017. – Vol.30, №4. – P.356–369.
- 183) Salloum, E. Chlorambucil-induced seizures / E.Salloum, K.K.Khan, D.L.Cooper // *Cancer.* - 1997. - Vol. 79. -P.1009-1013.

- 184) Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia / L.B.Travis, R.E.Curtis, B.F.Hankey [et al.]// J. Natl. Cancer Inst. - 1992. - Vol.84, №18. - P.1422-1427.
- 185) Self-reported causes of cancer among 6881 survivors with 6 tumour types: results from the PROFILES registry / C.Vlooswijk, O.Husson, S.Oerlemans [et al.] // J. Cancer Surviv. – 2021. – Mar 1.
- 186) Short-term effects of breast cancer on labor market attachment: results from a longitudinal study / C.J.Bradley, D.Neumark, H.L.Bednarek, M. Schenk // J Health Econ. – 2005. – Vol. 24. – P.137–160.
- 187) Siegel, R.L. Cancer statistics, 2017 / R.L.Siegel, K.D.Miller, A.Jemal // CA Cancer J Clin. - 2017. – Vol.67, №1. – P.7-30.
- 188) Silberman, J. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders / J.Silberman, S.Lonial // Hematol. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.55-65.
- 189) Singhal, R.L. Subacute herpes simplex virus type 1 encephalitis as an initial presentation of chronic lymphocytic leukemia and multiple sclerosis: a case report / R.L.Singhal, L.C.Corman // J. Med. Case Reports. - 2011. - Vol.5. -P.59.
- 190) Skull base presentation of multiple myeloma / A.Joshi, D.Jiang, P.Singh [et al.] // Ear. Nose Throat. - 2011. -Vol. 90, N 1. - P. 6-9.
- 191) Small lymphocytic lymphoma presenting as a paraneoplastic syndrome with acute central nervous system demyelination / N. de Vito, K.Mui, Y.Jassam [et al.] // Clin. Lymph. Myeloma. - 2014. - Vol.14, №4. - P. 131-135.
- 192) Solitary dural plasmacytoma with parenchymal invasion / R.P.Khalili, M.Mokhtari, S.A.Fard [et al.] // Asian J. Neurosurg. - 2015. – Vol.10. – P.102–104.
- 193) Spectrum of cerebrovascular disease in patients with multiple myeloma undergoing chemotherapy: results of a case control study / A. Hinduja, K. Limaye, R. Ravilla [et al.] // PLoS ONE. - 2016. – Vol.11, №11 – eP.0166627.
- 194) Symptoms and anxiety predict declining health-related quality of life in multiple myeloma: A prospective, multi-centre longitudinal study /

- C.Ramsenthaler, W.Gao, R.J.Siegert [et al.] // *Palliat. Med.* – 2019. - Vol.33, №5. – P.541-551.
- 195) The 2016 revision of the World Health organization classification of lymphoid neoplasms / S.H.Swerdlow, E.Campo, S.A.Pileri [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol.127, №20. – P.2375-2390.
- 196) The blood coagulation mechanism in multiple myeloma / M.Zangari, F.Saghafifar, P.Mehta [et al.]. // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2003. – Vol. 29. – P. 275–282.
- 197) The Brief Illness Perception Questionnaire / E.Broadbenta, K.J.Petree, J.Maina, J.Weinman // *J. Psychosomat. Res.* – 2006. – Vol. 60, №6. - P. 631 – 637.
- 198) The course of anxiety, depression and unmet needs in survivors of diffuse large B cell lymphoma and multiple myeloma in the early survivorship period / D.Oberoi, V.White, J.Seymour [et al.] // *J. Cancer Surviv.* - 2017. - Vol.11, №3. – P.329-338.
- 199) The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study / M.Mohammadi, Y.Cao, I.Glimelius [et al.] // *BMC Cancer.* – 2015. - Vol.15. – P.850-862.
- 200) The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study / C.Ramsenthaler, T.R.Osborne, W.Gao [et al.] // *BMC Cancer.* - 2016. - Vol.16. – P.427.
- 201) The importance of imaging techniques in the modern treatment of multiple myeloma / A.Jurczyszyn, B.Malkowski, J.Czepiel [et al.] // *Przegl Lek.* - 2014. - Vol.71, №4. – P.221–230.
- 202) The importance of physical function in patients with multiple myeloma for improving quality of life / S.H.Kim, I.Kim, Y.Koh [et al.] // *Supp. Care Cancer.* - 2020. – Vol.28, №5. – 2361-2367.

- 203) The neurologic complications of B-cell chronic lymphocytic leukemia / J.H.Bower, J.E.Hammack, S.K.McDonall, A.Tefferi // *Neurology*. - 1997. - Vol.48, №2. – P. 407–412.
- 204) The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I.Bjelland, A.A.Dahl, T.T.Haug, D.Neckelmann // *J. Psychosomat. Res.* – 2002. – Vol.52, №2. – P.69–77.
- 205) Thrombosis in multiple myeloma / M.Zangari, F.Elice, L.Fink [et al.] // *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* - 2007. – Vol. 7. – P. 307–315.
- 206) Treatment sequencing in a chronic lymphocytic leukemia patient with central nervous system involvement [Electronic resource] / F. Mousinho, T. Mendes, E. Sousa [et al.] // *Case Reports Hematol.* – 2018. – Vol. 2018. – ID 7817918. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994293/> (дата обращения: 03.04.2021).
- 207) Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners / D.Jones, A.Molassiotis, B.Wilson [et al] // *Psychooncology*. – 2011. – Vol.20, №1. – P.88–97.
- 208) Unusual presentation of multiple myeloma with unilateral visual loss and numb chin syndrome in a young adult / M.C.Hogan, A.Lee, L.A.Solberg [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2002. – Vol.70. – P. 55-59.
- 209) Validity and reliability of the FACT-G scale for use in the older person with cancer / J.Overcash, M.Extermann, J.Parr [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* - 2001. – Vol.24, №6. – P.591-596.
- 210) Westbrook, T.D. The relation of illness perceptions to stress, depression, and fatigue in patients with chronic lymphocytic leukaemia / T.D.Westbrook, K. Maddocks, B.L. Andersen // *Psychol. Health*. - 2016. – Vol.31, №7. – P.891-902.
- 211) Wilberger, A.C. Intracranial involvement by plasma cell neoplasms / A.C. Wilberger, R.A. Prayson // *Am. J. Clin. Pathol.* - 2016. –Vol.146. – P.156–162.
- 212) Williams, A.M. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of

needed research / A.M.Williams, C.S.Zent, M.C.Jannelsins // Br. J. Hematol. – 2016. - Vol.174, №6. – P.835-846.

213) Witton, L.A Central Nervous System Involvement with Chronic Lymphocytic Leukemia / L.A. Witton, S. Menon, K.S. Perera // Can. J. Neurol. Sci. - 2019. – Vol.46, №5. – P.640-641.

214) Wouters, H. Neurocognitive function of lymphoma patients after treatment with chemotherapy / H.Wouters, J.WBaars, S.B.Schagen // Acta Oncologica. - 2016. - Vol.55, №9-10. – P.1121-1125.

215) Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. - Vol. 67, №6. – P.361–370.

Приложение №1. Краткий опросник по восприятию болезни

Краткий опросник по восприятию болезни

Пожалуйста, обведите кружком цифру, наиболее точно отражающую Ваш ответ на каждый из нижеприведенных вопросов:

До какой степени Ваше заболевание влияет на Вашу жизнь?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
не влияет вообще										влияет в наивысшей степени
По Вашему мнению, как долго продлится Ваше заболевание?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
очень короткое время										навсегда
По Вашему мнению, в какой степени вы контролируете Ваше заболевание?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
абсолютно не контролирую										полностью контролирую
По Вашему мнению, до какой степени проводимое Вам лечение помогает бороться с заболеванием?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
не помогает совсем										чрезвычайно помогает
До какой степени Вы ощущаете симптомы Вашего заболевания?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
не ощущаю никаких симптомов										ощущаю много выраженных симптомов
До какой степени Вы обеспокоены Вашим заболеванием?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
не обеспокоен совсем										чрезвычайно обеспокоен
По Вашему мнению, как хорошо Вы понимаете своё заболевание?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
не понимаю совсем										полностью понимаю
До какой степени Ваше заболевание влияет на Ваши эмоции? (например, до какой степени оно Вас раздражает, пугает, расстраивает или вызывает депрессию?)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
не влияет на моё эмоциональное состояние										чрезвычайно влияет на моё эмоциональное состояние
Пожалуйста перечислите в порядке значимости 3 наиболее важных по Вашему мнению фактора, которые вызвали <u>Ваше заболевание</u> . Наиболее важными причинами моего заболевания были:-										
1. _____										
2. _____										
3. _____										

Приложение №2. Опросник оценки функций онкологического больного

FACT-G (Version 4)

Ниже приведён список утверждений, которые, по мнению людей, страдающих тем же заболеванием, что и Вы, являются существенными. Просьба обвести кружком или отметить одно число в каждой строке, чтобы указать ваш ответ применительно к последним 7 дням.

ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

совсем нет немного умеренно сильно очень сильно

GP1	Я испытываю недостаток энергии	0	1	2	3	4
GP2	Я испытываю тошноту	0	1	2	3	4
GP3	Мое физическое состояние затрудняет выполнение семейных дел	0	1	2	3	4
GP4	У меня бывают боли	0	1	2	3	4
GP5	Меня беспокоят побочные эффекты лечения	0	1	2	3	4
GP6	Я чувствую себя больным(-ой)	0	1	2	3	4
GP7	Я вынужден(-а) проводить время в постели	0	1	2	3	4

**СОЦИАЛЬНЫЕ/СЕМЕЙНЫЕ
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ**

совсем нет немного умеренно сильно очень сильно

GS1	У меня хорошие отношения с друзьями	0	1	2	3	4
GS2	Моя семья оказывает мне моральную поддержку	0	1	2	3	4
GS3	Меня поддерживают мои друзья	0	1	2	3	4
GS4	Моя семья воспринимает мою болезнь такой, какая она есть	0	1	2	3	4
GS5	Мы свободно говорим о моей болезни в кругу семьи	0	1	2	3	4
GS6	Я чувствую близость с женой/мужем или человеком, который является для меня главной опорой	0	1	2	3	4
Q1	<i>Независимо от Вашего нынешнего уровня половой активности, пожалуйста, ответьте на следующий вопрос. Если Вы предпочитаете не отвечать на него, поставьте здесь крестик и пропустите следующий вопрос</i>					
GS7	Я удовлетворен(-а) моей половой жизнью	0	1	2	3	4

FACT-G (Version 4)

Просьба обвести кружком или отметить одно число в каждой строке, чтобы указать ваш ответ применительно к последним 7 дням.

**ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ
БЛАГОПОЛУЧИЕ**

совсем нет немного умеренно сильно очень сильно

GE1	Я чувствую грусть	0	1	2	3	4
GE2	Я удовлетворен(-а) тем, как я справляюсь со своей болезнью	0	1	2	3	4
GE3	Я теряю надежду, что смогу преодолеть мою болезнь	0	1	2	3	4
GE4	Я нервничаю	0	1	2	3	4
GE5	Меня беспокоит мысль о смерти	0	1	2	3	4
GE6	Я беспокоюсь, что моё состояние может ухудшиться	0	1	2	3	4

**БЛАГОПОЛУЧИЕ В
ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ**

совсем нет немного умеренно сильно очень сильно

GF1	Я способен(-на) работать (включая работу дома)	0	1	2	3	4
GF2	Моя работа (включая работу дома) приносит мне удовлетворение	0	1	2	3	4
GF3	Я способен(-на) радоваться жизни	0	1	2	3	4
GF4	Я отношусь к моей болезни спокойно	0	1	2	3	4
GF5	Я хорошо сплю	0	1	2	3	4
GF6	Я получаю удовольствие от того, чем я занимаюсь в свободное время	0	1	2	3	4
GF7	Я удовлетворен(-а) качеством моей жизни в данный момент	0	1	2	3	4

Приложение №3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS)

<p>Т. Я испытываю напряженность, мне не по себе</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 все время <input type="checkbox"/> 2 часто <input type="checkbox"/> 1 время от времени <input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю 	<p>Д. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 практически все время <input type="checkbox"/> 2 часто <input type="checkbox"/> 1 иногда <input type="checkbox"/> 0 совсем нет
<p>Т. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю <input type="checkbox"/> 1 иногда <input type="checkbox"/> 2 часто <input type="checkbox"/> 3 очень часто 	<p>Д. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает такое же</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 0 определенно, это так <input type="checkbox"/> 1 наверное, это так <input type="checkbox"/> 2 лишь в очень малой степени это так <input type="checkbox"/> 3 это совсем не так
<p>Т. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 определенно, это так, и страх очень сильный <input type="checkbox"/> 2 да, это так, но страх не очень сильный <input type="checkbox"/> 1 иногда, но это меня не беспокоит <input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю 	<p>Д. Я не слежу за своей внешностью</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 определенно, это так <input type="checkbox"/> 2 я не уделяю этому столько времени, сколько нужно <input type="checkbox"/> 1 может быть, я стал меньше уделять этому внимания <input type="checkbox"/> 0 я слежу за собой так же, как и раньше.
<p>Т. Я испытываю неуверенность, словно мне постоянно нужно двигаться</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 определенно, это так <input type="checkbox"/> 2 наверное, это так <input type="checkbox"/> 1 лишь в некоторой степени это так <input type="checkbox"/> 0 совсем не испытываю 	<p>Д. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 0 определенно, это так <input type="checkbox"/> 1 наверное, это так <input type="checkbox"/> 2 лишь в очень малой степени это так <input type="checkbox"/> 3 совсем не способен
<p>Т. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 постоянно <input type="checkbox"/> 2 большую часть времени <input type="checkbox"/> 1 время от времени и не так часто <input type="checkbox"/> 0 только иногда 	<p>Д. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 0 точно так же, как и обычно <input type="checkbox"/> 1 да, но не в той степени, как раньше <input type="checkbox"/> 2 значительно меньше, чем обычно <input type="checkbox"/> 3 совсем так не считаю
<p>Т. У меня бывает внезапное чувство паники</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 очень часто <input type="checkbox"/> 2 довольно часто <input type="checkbox"/> 1 не так уж часто <input type="checkbox"/> 0 совсем не бывает 	<p>Д. Я испытываю бодрость</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 3 совсем не испытываю <input type="checkbox"/> 2 очень редко <input type="checkbox"/> 1 иногда <input type="checkbox"/> 0 практически все время
<p>Т. Я легко могу сесть и расслабиться</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 0 определенно, это так <input type="checkbox"/> 1 наверное, это так <input type="checkbox"/> 2 лишь изредка это так <input type="checkbox"/> 3 совсем не могу 	<p>Д. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 часто 1 иногда 2 редко 3 очень редко

Приложение №4. Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Монреальская шкала оценки когнитивных функций		ИМЯ:	Образование:	Дата рождения:	БАЛЛЫ		
		Пол:		ДАТА:			
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки 		Скопируйте куб	Нарисуйте ЧИСЛ Шесть минут двенадцатого (3 балла)		<input type="checkbox"/> Контур <input type="checkbox"/> Цифры <input type="checkbox"/> Стрелки ___/5		
НАЗЫВАНИЕ 					___/3		
ПАМЯТЬ Прочтите список слов, услышанный должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО ГОЛЫГЛА 1 ГОЛЫГЛА 2	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИЛАЛКА	КРАСНЫЙ Нет баллов	
ВНИМАНИЕ Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Услышанный должен повторить их в верном порядке. Услышанный должен повторить их в обратном порядке.		<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 <input type="checkbox"/> 7 4 2			___/2		
Прочтите ряд букв, услышанный должен записать в ручке на выдержку букву А. Нет баллов при > 2 ошибках.		<input type="checkbox"/> Ф Б А Р М Н А А Ж К Л Б А О А К Д Е Р А А А Ж А Н О Ф А А Б			___/1		
Серияное вычитание по 7 из 100.		<input type="checkbox"/> 93 <small>4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильные отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.</small>	<input type="checkbox"/> 86	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 65 ___/3	
РЕЧЬ Повторите: Я знаю только один, но Яма - это тот, кто молчит сидя в комнате. Кошка всегда претывает поддвигаясь, когда собаки бьют в комнате.		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			___/2		
Способность речи? за одну минуту подсчитайте максимальное количество слов, начинающихся на букву П.		<input type="checkbox"/> _____ (из 21 слов)			___/1		
АБСТРАКЦИЯ Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		<input type="checkbox"/> пелена	<input type="checkbox"/> велосипед	<input type="checkbox"/> чашка	<input type="checkbox"/> минерал	___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО <input type="checkbox"/>	БАРХАТ <input type="checkbox"/>	ЦЕРКОВЬ <input type="checkbox"/>	ФИЛАЛКА <input type="checkbox"/>	КРАСНЫЙ <input type="checkbox"/>	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ ___/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ Подсказки категории Мультисловный выбор							
ОРИЕНТАЦИЯ		<input type="checkbox"/> Дата	<input type="checkbox"/> Месяц	<input type="checkbox"/> Год	<input type="checkbox"/> День недели	<input type="checkbox"/> Место <input type="checkbox"/> Город ___/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Число 26 / 30	КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30		
Проведено:		перевод: Пасколина О. В. Свертцова А. Ю.		Делать: балл, если образование > 12			