

Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия у больных множественной миеломой: болевой синдром и психопатологические аспекты

Э.З. Иругова, Л.П. Менделеева, Д.Э. Выборных, М.В. Соловьева, С.Ю. Федорова, М.В. Соловьев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Эльмира Залимхановна Иругова irugova.e@blood.ru

Введение. Одна из наиболее частых причин развития периферической полинейропатии у больных множественной миеломой – бортезомибиндуцированная полинейропатия (БИПН), клинически характеризующаяся парестезиями, ощущением жжения и онемения и главным образом болью в конечностях. Болевой синдром при этом зачастую сопряжен с развитием тревоги и депрессивного состояния.

Цель исследования – изучить болевой синдром, ассоциированный с БИПН, а также определить взаимосвязь психических расстройств и дескрипторов боли у пациентов с множественной миеломой на этапе завершения индукционной терапии и после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. С января 2023 г. по апрель 2024 г. в проспективное исследование для изучения боли и взаимосвязи между ней и психопатологическими проявлениями включены 48 пациентов (38 женщин и 10 мужчин, медиана возраста 54 года) с множественной миеломой и диагностированной БИПН. Оценку болевого синдрома и психометрических показателей с использованием различных валидизированных альгометрических и психометрических методов проводили при госпитализации перед выполнением ауто-ТГСК и на 100-й день после нее. Для объективной оценки изучаемых параметров в эти же сроки выполняли электронейромиографическое исследование.

Результаты. БИПН диагностирована у 32 % пациентов. Уровень интенсивности боли варьировал от минимальной до невыносимой. У 58 % пациентов преобладали боли, локализующиеся в области пальцев рук и ног. Использование шкалы Pain Detect и визуально-аналоговой шкалы позволило детально оценить изменение болевого синдрома и показать статистически значимое снижение интенсивности боли спустя 100 дней после ауто-ТГСК ($p < 0,05$). Результаты контрольного электронейромиографического исследования, выполненного через 100 дней после ауто-ТГСК, подтверждали частичное или полное восстановление функционального состояния нервных волокон.

На основании данных опросников тревоги и депрессии Бека, заполненных пациентами на фоне развернутого болевого синдрома, симптомы тревоги выявлены в 6 (18 %) случаях, а депрессивные состояния – в 8 (24 %). При исследовании психоэмоционального состояния больных через 100 дней после ауто-ТГСК выявлено снижение частоты и глубины депрессивного состояния. Однако в отличие от депрессии тревожное состояние сохранялось у тех же больных.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о присутствии и сохранении у ряда пациентов психоэмоциональных расстройств и указывают на необходимость комплексного подхода к лечению, включающего не только терапию боли, но и психоэмоциональную поддержку.

Ключевые слова: множественная миелома, бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия, болевой синдром, опросник Pain Detect, опросник боли Мак-Гилла, шкала катастрофизации боли, краткая психиатрическая оценочная шкала, депрессия, тревога, электронейромиографическое исследование

Для цитирования: Иругова Э.З., Менделеева Л.П., Выборных Д.Э. и др. Бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия у больных множественной миеломой: болевой синдром и психопатологические аспекты. Онкогематология 2025;20(1):154–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-154-164>

Bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma: pain syndrome and psychopathological aspects

E.Z. Irugova, L.P. Mendeleeva, D.E. Vybornykh, M.V. Soloveva, S.Yu. Fedorova, M.V. Solovov

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Elmira Zalikmhanovna Irugova irugova.e@blood.ru

Background. One of the most common causes of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients is bortezomib-induced peripheral neuropathy (BIPN), which is clinically characterized by paresthesia, a burning sensation, numbness, and primarily pain in the limbs. This pain syndrome is often associated with the development of anxiety and depression.

Aim. To study the pain syndrome associated with BIPN and determine the relationship between mental disorders and pain descriptors in patients with multiple myeloma at the completion stage of induction therapy and after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Materials and methods. From January 2023 to April 2024 a prospective study was conducted to examine pain and its relationship with psychopathological manifestations. The study included 48 patients (38 women and 10 men, median age 54 years) with multiple myeloma and diagnosed BIPN. Pain syndrome and psychometric indicators were assessed using various validated algometric and psychometric techniques during hospitalization before auto-HSCT and on day 100 after transplantation. Electroneuromyography was performed at the same time for an objective assessment of the studied parameters.

Results. BIPN was diagnosed in 32 % of patients. Pain intensity ranged from minimal to unbearable, with higher BIPN severity correlating with more vivid and diverse descriptions of the pain syndrome. Pain localized in the fingers and toes predominated in 58 % of patients. The use of the Pain Detect questionnaire and the Visual Analog Scale allowed for a detailed evaluation of changes in pain syndrome, revealing a statistically significant reduction in pain intensity 100 days after auto-HSCT ($p < 0.05$). A control electroneuromyography conducted 100 days after auto-HSCT confirmed partial or complete restoration of nerve fibers functional state.

Based on the Beck Anxiety and Depression Inventory questionnaires completed by patients with pronounced pain syndrome, anxiety symptoms were identified in 6 cases (18 %), and depressive states in 8 cases (24 %). A study of patients' psycho-emotional states 100 days after auto-HSCT showed a reduction in the frequency and severity of depressive states. However, unlike depression, anxiety persisted in the same patients.

Conclusion. The conducted study, which testifies to the presence and persistence of psychoemotional disorders in a number of patients, indicates the need for a comprehensive approach to treatment, including not only pain therapy, but also psychoemotional support.

Keywords: multiple myeloma, bortezomib-induced peripheral neuropathy, pain syndrome, Pain Detect questionnaire, McGill pain questionnaire, pain catastrophizing scale, brief psychiatric rating scale, depression, anxiety, electroneuromyographic examination

For citation: Irugova E.Z., Mendeleeva L.P., Vybornykh D.E. et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma: pain syndrome and psychopathological aspects. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025; 20(1):154–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-154-164>

Введение

Периферическая полинейропатия (ППН) представляет собой системную патологию периферического отдела нервной системы, характеризующуюся пространственным поражением нервных волокон с развитием парезов, трофических и вегетососудистых нарушений, а также искаженным восприятием боли и температуры [1]. По этиологии различают несколько групп нейропатий (наследственные, воспалительные, токсические, аллергические, постинфекционные, дисметаболические, травматические, паранеопластические, идиопатические) [2], среди которых выделяются ППН при злокачественных новообразованиях. Паранеопластические синдромы с различными неврологическими проявлениями сопровождают 1–8 % всех злокачественных опухолей, при этом основная доля приходится на парапротеинемические гемобластозы [3].

Периферическая полинейропатия присутствует примерно у 7–28 % пациентов с множественной миеломой (ММ), не получавших специфического лечения, и у 75 % пациентов развивается в течение болезни либо вследствие самого заболевания, либо в качестве побочного действия препаратов, используемых для ле-

чения [4–6]. Таким образом, в зависимости от причины появления признаков различают несколько видов ППН: протеин-, бортезомиб-, винкристин- и талидомид-ассоциированные, обусловленные опухолью с компрессией спинного мозга или нервов.

Значительное место в этиологии развития ППН у больных ММ занимает бортезомибиндуцированная полинейропатия (БИПН), поскольку ее распространенность остается высокой: 31–75 % [7–10]. БИПН развивается уже в течение первых 3–5 курсов введения препарата, при этом частота ее возникновения и выраженность увеличиваются по мере накопления дозы бортезомиба, достигая плато при кумулятивных дозах 30–45 мг/м² [11, 12]. По своему характеру БИПН является, как правило, сенсорной, реже сенсомоторной [13]. Для нее свойственно дистальное поражение конечностей, распространяющееся с течением времени в проксимальном направлении [14].

Клинически БИПН характеризуется парестезиями, ощущением жжения и онемения и главным образом болью в конечностях, локализуемой значительно чаще в ногах, чем в руках [15]. К снижению повседневной активности и слабости в нижних конечностях

приводит прежде всего боль, а не сенсорные/моторные расстройства. Пациенты отмечают болезненность как при холоде, так и при тепле, изменение чувствительности кожи по типу перчаток и носков, нарушения тактильной и проприоцептивной чувствительности. Иногда может наблюдаться угнетение глубоких сухожильных рефлексов [15].

Выраженность болевого синдрома на фоне БИПН у больных ММ изучалась в исследовании M. Vechakra и соавт. с использованием опросника боли Мак-Гилла: 77 % пациентов с ММ предъявляли жалобы на боль интенсивностью >4 баллов, при этом 10 баллов соответствовали максимальной интенсивности [16].

Степень тяжести ППН и оценка нежелательного явления бортезомиба, как правило, определяются с использованием общих критериев токсичности Национального института рака США (табл. 1) [17].

Ряд работ посвящен изучению нейротоксичности на фоне терапии бортезомибом. В исследовании A. Badros и соавт. отмечено, что среди 78 пациентов с ММ лечение бортезомибом осложнилось развитием БИПН $\geq$ II степени в 52 % случаев, в том числе БИПН III и IV степени у 15 и 7 % больных соответственно [18]. В исследованиях SUMMIT и CREST II фазы сообщается, что у 90 (35 %) из 256 пациентов развилась БИПН, в том числе в 13 % случаев – III степени, в 0,4 % случаев – IV степени [19]. A. Broyl и соавт. отмечали развитие БИПН различной степени тяжести после 2–3 бортезомибсодержащих курсов у 208 (25 %) из 833 пациентов [20]. При этом БИПН I–II степени диагностирована у 49 %, III степени – у 38 %, IV степени – у 13 %. В клиническом исследовании ALCYONE

у первичных больных ММ, не кандидатов на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), которым на этапе индукции проведено 9 циклов Dara-VMР (даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон) или VMР (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), частота БИПН составила 28,3 и 34,2 % соответственно, при этом в 4,0 % случаев диагностировалась III–IV степень тяжести [21].

При развитии БИПН у больных ММ разработан алгоритм снижения дозы бортезомиба [1]. Кроме того, рассматривается возможность включения в тактику терапии других современных противоопухолевых препаратов, среди нежелательных явлений которых не отмечается ППН: ингибиторов протеасом 2-го поколения, иммуномодулирующих агентов, моноклональных антител [22].

Бортезомибиндуцированная полинейропатия в большинстве случаев является обратимой и разрешается у 64 % пациентов в течение 3–4 мес [23]. Лечение БИПН при ММ включает применение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин) с центральным механизмом подавления невропатической боли, обладающих антидепрессивной активностью и способствующих повышению порога болевой чувствительности, а также антиконвульсантов (габапентин и прегабалин), витаминов и антиоксидантов (витамины В, С, Е, альфа-липоевая кислота). В качестве наружного средства для уменьшения болей используются комбинация лидокаина и прилокаина в виде различных мазей/кремов и меновазин – спиртовой раствор, содержащий ментол, новокаин и анестезин [15]. При

Таблица 1. Международная шкала общих критериев токсичности Национального института рака США (версия 5.0)

Table 1. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (version 5.0)

Степень токсичности Grade	Жалобы Complaints	Клинические проявления Clinical manifestations
0	Нет Asymptomatic	Нет Asymptomatic
I	Парестезия (онемение и покалывание в пальцах рук и ног) Paresthesia (numbness and tingling in the fingers and toes)	Снижение глубоких сухожильных рефлексов, но без нарушения функции Reduction of deep tendon reflexes, but without functional impairment
II	Онемение и жжение, отечность, слабость в кистях и стопах, боли Numbness and burning, swelling, weakness in the hands and feet, pain	Парестезия и/или гипестезия болевой чувствительности, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, но без снижения ежедневной жизненной активности Paresthesia and/or hypesthesia of pain sensitivity, reduction or absence of tendon reflexes, but without a decrease in daily vital activity
III	Слабость и нарушение функции конечности, непереносимая парестезия Weakness and impaired limb function, intolerable paresthesia	Потеря чувствительности или тяжелая парестезия с нарушением ежедневной жизненной активности Loss of sensitivity or severe paresthesia with impaired daily activity
IV	Постоянная потеря чувствительности с утратой функций Permanent loss of sensitivity with loss of function	Паралич Paralysis

отсутствии эффекта рассматривают возможность назначения опиоидных анальгетиков [24]. Что же касается профилактики БИПН, разработка подобных стратегий все еще находится в центре внимания исследователей [25].

Болевой синдром при ММ часто ассоциируется с развитием тревоги, депрессии и дезадаптивным отношением к болезни [26]. Исследователи фиксируют наличие психопатологических нарушений, но не анализируют их изменения на фоне лечения основного заболевания. Так, в работе М. Selvy и соавт. отмечено, что частота формирования тревоги и депрессии выше у пациентов с БИПН, чем у больных без нее: 55,5 % против 14,3 % и 66,7 % против 26,5 % соответственно [27]. Схожие выводы относительно взаимосвязи БИПН и депрессии приводят в своих работах D. Azoulay и соавт. и A.J. Beijers и соавт. [28, 29].

Таким образом, проблема коморбидности болевого синдрома, обусловленного БИПН, и психических расстройств у больных ММ далека от разрешения, что обуславливает актуальность данной работы.

Цель исследования — изучить болевой синдром, ассоциированный с БИПН, а также определить взаимосвязь психических расстройств и дескрипторов боли у пациентов с ММ на этапе завершения индукционной терапии и после ауто-ТГСК.

Материалы и методы

С января 2023 г. по апрель 2024 г. в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии госпитализированы 150 пациентов с ММ для выполнения ауто-ТГСК. Среди них у 48 (32 %) диагностирована БИПН, развившаяся в период проведения индукционной терапии бортезомибсодержащими курсами. Пациенты с БИПН (38 женщин и 10 мужчин, медиана возраста 54 года) включены в проспективное исследование по изучению боли и взаимосвязи между ней и психопатологическими проявлениями.

Оценку болевого синдрома и психометрических показателей проводили при госпитализации перед выполнением ауто-ТГСК и на 100-й день после нее. Для объективной оценки изучаемых параметров в эти же сроки выполняли электронейромиографическое исследование (ЭНМГ).

Использовали следующие валидизированные альгометрические и психометрические методы:

- скрининговый опросник для самоотчета Pain Detect (PD-Q) разработан для оценки характера течения боли и диагностики невропатического компонента боли, состоит из визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и 9 пунктов, 7 из которых характеризуют сенсорные симптомы боли, 1 — характер ее течения, 1 — пространственную локализацию. Итоговая сумма баллов 19–38 указывает на невропатическую боль, 1–12 — отсутствие невропатического

компонента боли, а 13–18 составляют зону неопределенной характеристики боли [30];

- опросник боли Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ) характеризует качество и интенсивность боли, состоит из 20 разделов, включающих 78 параметров для оценки сенсорного (восприятие), аффективного (внешнее проявление эмоций) и эвалюативного (субъективная оценка интенсивности боли) восприятия. Каждый дескриптор боли соответствует 1 баллу. Итоговая сумма баллов для сенсорного фактора составляет 0–54, аффективного — 0–19, эвалюативного — 0–5 [31];
- шкала катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS) описывает мысли и чувства, испытываемые пациентами во время боли, и состоит из 3 субшкал: мысленной жвачки — навязчивых мыслей, тревоги, неспособности противостоять мыслям о боли (максимальный балл 16); преувеличения — переоценки тяжести боли, ожидания негативных последствий (максимальный балл 12); безнадежности — аггравации силы и значения болевого синдрома, неспособности совладать с болью (максимальный балл 24). Общий балл PCS рассчитывается путем суммирования ответов на 13 вопросов, максимальное значение составляет 52 балла и свидетельствует о наивысшем уровне катастрофизации боли пациентом [32];
- краткая психиатрическая оценочная шкала (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) — клиническая психиатрическая шкала из 18 пунктов для оценки степени выраженности продуктивной психопатологической симптоматики, проводимой врачом-психиатром. Итоговая сумма баллов 19–39 свидетельствует об отсутствии/низком уровне нарушений; 40–60 — среднем уровне; 61–126 — высоком [33];
- шкала тревоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI) направлена на скрининг симптомов тревоги и оценку степени ее выраженности, состоит из 21 вопроса, оценивающего чувство тревоги по 3-бальной системе. Итоговая сумма ≤21 балла свидетельствует о незначительном уровне тревоги; 22–35 — среднем; >36 (при максимуме 63 балла) — высоком [34];
- шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) направлена на скрининг симптомов депрессии и состоит из 21 вопроса, касающихся наиболее часто встречаемых специфических симптомов и жалоб, с ответами по 3-бальной системе. Итоговая сумма 0–9 баллов свидетельствует об отсутствии депрессивных симптомов, 10–15 — о легкой депрессии, 16–19 — умеренной, 20–63 — выраженной и тяжелой [35].

Электронейромиографическое исследование — метод диагностики нарушений нервно-мышечной системы, основанный на показателях биоэлектрической активности мышц. В целях оценки функционального

Таблица 2. Классификация степени тяжести бортезомибиндуцированной полинейропатии на основе характеристик электронейромиографического исследования**Table 2.** Severity classification of bortezomib-induced peripheral neuropathy based on electroneuromyographic characteristics

Степень тяжести Severity	Амплитуда ответа, мВ Response amplitude, mV	Скорость проведения импульса, м/с Impulse conduction velocity, m/s
I	В пределах нормы или снижена <20 % от нормы Within the normal range or reduced by <20 % of the norm	В пределах нормы или снижена <20 % от нормы Within the normal range or reduced by <20 % of the norm
II	Снижена на 21–50 % от нормы Reduced by 21–50 % of the norm	Снижена на 21–40 % от нормы Reduced by 21–40 % of the norm
III	Снижена на 51–80 % от нормы Reduced by 51–80 % of the norm	Снижена на 41–60 % от нормы Reduced by 41–60 % of the norm
IV	Снижение >80 % или отсутствие амплитуды ответа Reduction >80 % or absence of response amplitude	Снижение >60 % или полное отсутствие проводимости импульса Reduction >60 % or completely absent impulse conduction

состояния периферических нервов с помощью электромиографа «Нейрон-Спектр-4/ВППМ» определяли такие параметры, как амплитуда моторного и сенсорного ответов, а также скорость проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам. Исследовали следующие нервы: малоберцовый (*n. peroneus motor*), икроножный (*n. suralis sensor*), срединный (*n. medianus motor, n. medianus sensor*). Классификация степени тяжести БИПН в зависимости от электрофизиологических характеристик представлена в табл. 2.

Статистический анализ

Расчеты проводили с использованием Microsoft Excel 7.0 и статистического пакета IBM SPSS Statistics 21 с учетом методических рекомендаций по дизайну исследования и анализу данных психометрических опросников [36]. При анализе материала рассчитывали средние величины (М) и их средние стандартные ошибки ($\pm m$). Использовали непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона. Взаимосвязь между количественными признаками выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Перед выполнением ауто-ТГСК проведена оценка болевого синдрома, обусловленного БИПН, у 48 больных. Итоговые баллы опросника PD-Q указали на наличие невропатического компонента боли у 42 (88 %) пациентов, а у 6 (12 %) соответствовали неопределенному диапазону, что не позволило полностью исключить существование невропатического компонента.

Основными клиническими проявлениями БИПН у всех пациентов были парестезии (жжение, покалывание, боль в конечностях), гипо- и гиперестезии по типу перчаток и носков — у 37 (77 %), снижение ахилловых рефлексов — у 34 (71 %) и их отсутствие — у 9 (19 %). При этом 28 (58 %) пациентов сообщали

о постоянной боли в кончиках пальцев рук и ног, в стопах; 5 (10 %) — в голени; у 15 (32 %) больных отмечено сочетание нескольких болевых областей.

По опроснику ВАШ PD-Q установлено, что у 11 (23 %) больных боль была минимальной (1–3 балла), у 25 (52 %) — умеренной (4–6 баллов), у 10 (21 %) — выраженной (7–8 баллов), у 2 (4 %) — невыносимой (9–10 баллов). Средний балл по шкале ВАШ составил $5,19 \pm 0,3$.

Оценку боли по опроснику MPQ до ауто-ТГСК проводили у 33 больных. Все пациенты, согласно результатам анализа ответов, выбрали 3–19 параметров для описания своей боли. Самые частые дескрипторы представлены на рис. 1.

При оценке катастрофизации боли по шкале PCS до ауто-ТГСК наиболее высокие баллы приходились на субшкалы «мысленная жвачка» (2–13 ($5,29 \pm 0,58$) баллов) и «безнадежность» (5–19 ($6,03 \pm 0,49$) баллов). Результаты по субшкале «преувеличение» были низкими (0–4 ($1,5 \pm 0,26$) балла).

Таким образом, с учетом жалоб пациентов и итоговых данных опросников среди 48 больных в 11 случаях определена полинейропатия I степени, в 25 случаях — II степени, в 12 — III. При этом IV степень БИПН не выявлена. Следует отметить, что пациенты с БИПН I степени оценивали боль как слабую, в то время как БИПН II и III степени сопровождалась умеренным, сильным, сильнейшим и невыносимым болевыми синдромами.

При повторной оценке болевого синдрома на 100-й день ауто-ТГСК пациенты в ответах на опросник PD-Q вновь выбирали пункты, соответствующие таким симптомам БИПН, как онемение и покалывание. Однако по шкале ВАШ PD-Q средний балл, оценивающий болевой синдром, у пациентов через 100 дней после ауто-ТГСК статистически значимо снизился до $2,69 \pm 0,29$ ($p < 0,05$).

Результаты опросника MPQ также подтвердили снижение интенсивности болевого синдрома через

100 дней после ауто-ТГСК, но статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Тем не менее 4 (12 %) больных указывали на сохраняющиеся сильные боли, а 17 (52 %) — на умеренную болезненность (табл. 3).

При изучении частоты основных дескрипторов боли после ауто-ТГСК удалось отметить снижение числа используемых параметров по сенсорному восприятию опросника МРQ, что свидетельствовало об изменениях характера болевого синдрома у пациентов:

- пронизывающая, ноющая боль: с 100 до 64 % ($p = 0,0008$);
- ломящая, ошпаривающая боль: с 75 до 50 % ($p = 0,02$);
- выкручивающая, пробивающая боль: с 60 до 40 % ($p = 0,053$);
- разьедающая, полосующая боль: с 40 до 30 % ($p = 0,34$);
- распирающая, палящая боль (самая редкая категория): с 20 до 10 % ($p = 0,14$).

По данным анализа аффективного восприятия болевого синдрома опросника МРQ выявлено снижение частоты встречаемости всех симптомов в данном разделе на 24,8 % ($p < 0,05$), что говорит об уменьшении интенсивности неприятных ощущений, связанных с болью, и улучшении общего самочувствия пациентов.

Несмотря на снижение интенсивности болевого синдрома через 100 дней после ауто-ТГСК, частота ответов, характеризующих безнадежность по шкале PCS, уменьшилась незначительно ($4,03 \pm 0,93$ балла). Итоговые баллы по параметру «преувеличение тяжести боли» оставались на том же низком уровне ($0,94 \pm 0,24$). Единственным показателем, по которому отмечено статистически значимое улучшение ($2,97 \pm 0,34$ балла;

Таблица 3. Изменение интенсивности болевого синдрома по опроснику боли Мак-Гилла (эвалюативное (оценочное) восприятие) после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) ($n = 33$)

Table 3. Change in pain syndrome intensity by the McGill pain questionnaire (evaluative perception) after autologous stem cell transplantation (auto-HSCT) ($n = 33$)

Интенсивность боли Pain intensity	Число больных с болевым синдромом, n (%) Number of patients with pain syndrome, n (%)	
	до ауто-ТГСК before auto-HSCT	после ауто-ТГСК after auto-HSCT
Слабая Mild	2 (6)	12 (36)
Умеренная Moderate	22 (67)	17 (52)
Сильная/сильнейшая/невыносимая Severe/very severe/unbearable	9 (27)	4 (12)

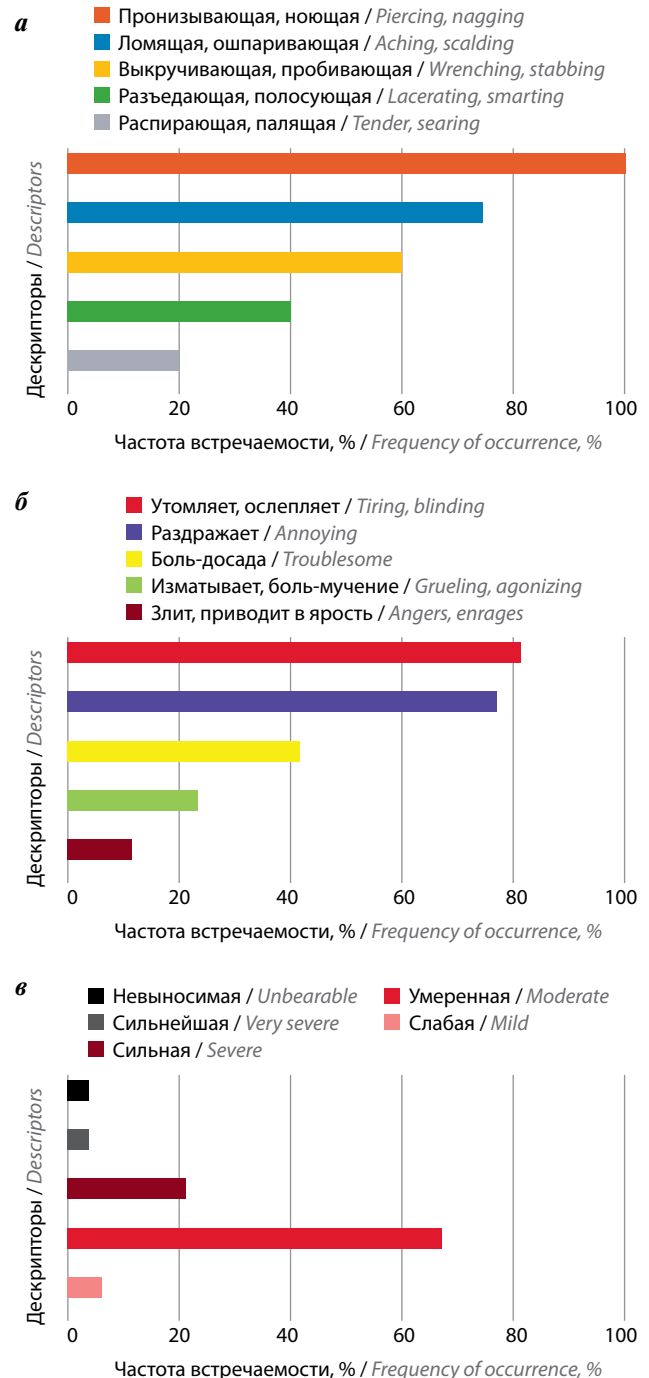


Рис. 1. Частота встречаемости основных дескрипторов боли по опроснику боли Мак-Гилла: а — сенсорное восприятие; б — аффективное восприятие; в — эвалюативное (оценочное) восприятие
Fig. 1. Frequency of occurrence of the main pain descriptors according to the McGill pain questionnaire: а — sensory perception; б — affective perception; в — evaluative perception

$p < 0,01$), оказалась субшкала, отражавшая мысленную жвачку (исчезновение/уменьшение числа навязчивых мыслей и неспособности противостоять мыслям о боли).

Оценка электрофизиологических характеристик БИПН перед ауто-ТГСК проведена у 48 пациентов. По результатам ЭНМГ у всех пациентов выявлено снижение амплитуды ответа и/или скорости проведения

возбуждения в исследуемых нервах на 1–79 % по сравнению с нормальными значениями. Частота сенсорной формы полинейропатии (нарушения в чувствительных волокнах) составила 48 %, сенсомоторной (нарушение как чувствительных, так и двигательных волокон) – 21 %, моторной (повреждение в двигательных волокнах) – лишь 2 %.

У 6 больных результаты ЭНМГ не соответствовали степени тяжести БИПН, установленной на основании жалоб и ответов на опросники. У всех этих пациентов изменения при ЭНМГ свидетельствовали о снижении

степени тяжести БИПН на 1 уровень: с III на II у 3 больных, с II на I еще у 3.

При контрольной ЭНМГ после ауто-ТГСК у всех пациентов выявлена положительная динамика функционального состояния изучаемых нервов, которая проявлялась как увеличением амплитуды потенциалов действия в нервном волокне, так и повышением скорости проведения импульса, что указывало на процессы восстановления нервной ткани. При этом наиболее значимые изменения отмечены в чувствительных волокнах в виде увеличения амплитуды ответа (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика функционального состояния нервных волокон по данным электронейромиографического исследования (ЭНМГ)

Table 4. Electroneuromyography (ENMG) characteristics of nerve fibers functional state

Исследуемые нервы Nerves tested	ЭНМГ-характеристика ENMG-characteristics				Норма Normal value	
	до ауто-ТГКС before auto-HSCT		после ауто-ТГКС after auto-HSCT			
	Амплитуда ответа, диапазон (медиана), мВ Response amplitude, range (median), mV	СПИ, диапазон (медиана), м/с ICV, range (median), m/s	Амплитуда ответа, диапазон (медиана), мВ Response amplitude, range (median), mV	СПИ, диапазон (медиана), м/с ICV, range (median), m/s	Амплитуда ответа, диапазон (медиана), мВ Response amplitude, range (median), mV	СПИ, диапазон (медиана), м/с ICV, range (median), m/s
Двигательные волокна Motor fibers						
Малоберцовый нерв слева Left n. peroneus	1–5 (3,0)	30–51 (45)	1,5–6,6 (3,2)	35–51 (45)	>3	>45
Малоберцовый нерв справа Right n. peroneus	1,2–6 (3,1)	35–56 (45)	1,8–6 (3,6)	35–52 (46)		
Срединный нерв слева Left n. medianus	2,2–7 (3,4)	50–59 (52)	2,3–7 (4,0)	50–59 (53)	>3,5	>50
Срединный нерв справа Right n. medianus	1,1–6,5 (3,5)	47–60 (51)	2,5–6,5 (4,5)	50–60 (54)		
Чувствительные волокна Sensitive fibers						
Срединный нерв слева Left n. medianus	7–22 (10)	35–58 (50)	9,5–40 (18)	35–60 (54)	>12	>50
Срединный нерв справа Right n. medianus	8–21 (10,5)	36–60 (50,5)	12–35 (17,5)	35–61 (52,5)		
Икроножный нерв слева Left n. suralis	2,1–19 (8,8)	35–58 (50)	2,2–22 (12)	34–60 (50)	>10	>50
Икроножный нерв справа Right n. suralis	3,5–20 (8,8)	35–56 (50)	3,6–21 (12,5)	34–60 (50)		

Примечание. Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СПИ – скорость проведения импульса.

Note. Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; ICV – impulse conduction velocity.

Таблица 5. Изменение выраженности тревоги по шкале тревоги Бека после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (n = 33)

Table 5. Change in anxiety severity by the Beck anxiety inventory scale after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (n = 33)

Выраженность тревоги Severity of anxiety	Степень тяжести БИПН Severity of BIPN	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	
		до ауто-ТГСК before auto-HSCT	после ауто-ТГСК after auto-HSCT
Незначительная Minor	I–III	3 (9)	4 (12)
Средняя Average	II–III	2 (6)	1 (3)
Высокая High	III	1 (3)	1 (3)

Примечание. Здесь и в табл. 6: БИПН – бортезомиб-индуцированная полинейропатия.

Note. Here and in table 6: BIPN – bortezomib-induced peripheral neuropathy.

Оценку возможных изменений психометрических показателей на фоне болевого синдрома, обусловленного БИПН, перед и через 100 дней после ауто-ТГСК проводили у 33 больных. Все пациенты были консультированы врачом-психиатром для проведения оценки психического состояния. По шкале BPRS у всех пациентов отмечался низкий уровень психопатологической симптоматики (19–39 ($25,28 \pm 0,89$) баллов), средний и высокий уровни не зарегистрированы в обеих точках исследования.

Результаты исследования тревожного состояния по шкале BAI до начала предтрансплантационного кондиционирования на фоне болевого синдрома, ассоциированного с БИПН, указывали на отсутствие тревоги у 27 больных (3–20 ($11,74 \pm 1,07$) баллов). Наличие незначительных тревожных проявлений (25 баллов) зарегистрировано у 3 пациентов, средний уровень тревоги ($29,5 \pm 1,5$ балла) отмечался у 2, высокий (40 баллов) – у 1. При повторной оценке тревожного состояния выраженность тревоги сохранялась прежней за исключением 1 пациента, у которого тяжесть симптомов тревоги снизилась со средней до незначительной (табл. 5).

По результатам первичной оценки депрессивного состояния по шкале BDI определены отсутствие депрессии у 25 больных (4–9 ($7,04 \pm 0,31$) баллов), симптомы депрессии легкой степени ($12,2 \pm 0,86$) – у 5. Умеренная и выраженная тяжесть симптомов депрессии выявлялась у 1 (19 баллов) и 2 пациентов (27 баллов) соответственно. При этом у 3 больных умеренный/тяжелый депрессивный эпизод сопровождался тревожным состоянием среднего/высокого уровня выраженности. При повторном изучении депрессив-

ного состояния на фоне снижения интенсивности болевого синдрома через 100 дней после ауто-ТГСК проявления депрессии легкой степени тяжести сохранялись лишь у 2 пациентов с изначально тяжелым уровнем депрессии (табл. 6).

Таблица 6. Изменение выраженности депрессии по шкале депрессии Бека после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (n = 33)

Table 6. Change in depression severity by the Beck depression inventory scale after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (n = 33)

Выраженность депрессии Severity of depression	Степень тяжести БИПН Severity of BIPN	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	
		до ауто-ТГСК before auto-HSCT	после ауто-ТГСК after auto-HSCT
Отсутствие депрессии Absence of depression	I–III	25 (76)	31 (94)
Легкая Mild	I–III	5 (15)	2 (6)
Умеренная Moderate	II	1 (3)	0
Тяжелая Severe	III	2 (6)	0

У 6 пациентов, у которых результаты ЭНМГ не подтвердили значимую степень тяжести БИПН, повышенная чувствительность к боли во всех случаях была обусловлена наличием тревожного и/или депрессивного расстройства различной степени.

Таким образом, при анализе изменения интенсивности боли и психометрических показателей до и после ауто-ТГСК отмечалось, что с течением времени и на фоне терапии уровни болевого синдрома и депрессии существенно снижаются, что может свидетельствовать о взаимозависимости боли и выраженности симптомов депрессии. Уровень тревоги остается практически неизменным, что, вероятно, связано с особенностями типа личности пациентов или длительным адаптационным процессом.

Обсуждение

В различных исследованиях распространенность ППН, связанная с лечением бортезомибом, варьирует в зависимости от критериев диагностики, длительности лечения и других факторов. Так, А. Palumbo и соавт. в исследовании, включавшем пациентов с ММ, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК, сообщают, что частота развития БИПН на фоне специфического лечения составляла 30 % [37]. В то же время J. Minarik и соавт. в работе, посвященной сравнению частоты БИПН в зависимости от способа введения препарата

у больных ММ, показали, что БИПН развилась у 48 % в группе с внутривенным введением бортезомиба и у 41 % в группе с его подкожным применением: БИПН I–II степени наблюдалась у 20 % против 18 %, а III–IV степени – у 6 % против 4 % [9].

По итогам нашего исследования БИПН диагностирована у 32 % пациентов. При этом частота БИПН III степени (6 %) была невысокой, а БИПН IV степени не зарегистрирована. Уровень интенсивности боли варьировал от минимальной до невыносимой. У 58 % пациентов преобладали боли, локализующиеся в области пальцев рук и ног. Y. Yang и соавт., изучая БИПН, также отметили, что болевым синдром определялся преимущественно в дистальных частях конечностей, а частота возникновения БИПН любой степени составляла 34 %, при этом III–IV степени – 8,1 % [38].

Использование шкалы PD-Q и ВАШ позволило детально оценить изменение болевого синдрома и показать статистически значимое снижение интенсивности боли спустя 100 дней после ауто-ТГСК ($p < 0,05$).

Результаты контрольной ЭНМГ, выполненной через 100 дней после ауто-ТГСК, подтверждали частичное или полное восстановление функционального состояния нервных (преимущественно чувствительных) волокон.

Вопросам коморбидности БИПН и психических расстройств, анализу их изменений на фоне лечения основного заболевания в литературе уделяется недостаточное внимание. Поэтому одной из задач нашего исследования была оценка психоэмоциональных расстройств, ассоциированных с БИПН. На основании результатов опросников ВАИ и BDI, заполненных

пациентами на фоне развернутого болевого синдрома, тревожные проявления выявлены в 6 (18 %) случаях, а депрессивные состояния – в 8 (24 %). У 3 пациентов ответы в опросниках свидетельствовали о наличии одновременно тревоги и депрессии.

Данные исследования психоэмоционального состояния больных через 100 дней после ауто-ТГСК позволили определить снижение частоты и глубины депрессивного состояния, легкие проявления которого отмечены лишь у 2 больных. Столь положительные изменения могли быть обусловлены регрессом болевого синдрома, улучшением самочувствия и физического состояния пациента.

В отличие от депрессии, тревожное состояние сохранялось у тех же 6 больных. Положительная динамика отмечена лишь у 1 больного в виде снижения выраженности тревоги со средней до незначительной.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о присутствии и сохранении у ряда пациентов психоэмоциональных расстройств и указывают на необходимость комплексного подхода к лечению, включающего не только терапию боли, но и психоэмоциональную поддержку. Представляется целесообразным активное участие в лечебном процессе врача-психиатра и врача-невропатолога для разработки более эффективных методов лечения как неврологических, так и психоэмоциональных осложнений у больных ММ, получающих интенсивные индукционные и трансплантационные терапевтические методики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Delforge M., Bladé J., Dimopoulos M.A. et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1086–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70068-1
2. Беляков К.М., Густов А.В. Паранеопластические полиневропатии. Н. Новгород: НГМА, 2007. Belyakov K.M., Gustov A.V. Paraneoplastic polyneuropathies. Nizhniy Novgorod: NGMA, 2007. (In Russ.).
3. Corthals S.L., Kuiper R., Johnson D.C. et al. Genetic factors underlying the risk of bortezomib induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Haematologica* 2011;96(11):1728–32. DOI: 10.3324/haematol.2011.041434
4. Leone C., Federico V., La Cesa S. et al. An observational study assessing peripheral neuropathy related to multiple myeloma. *Neurol Sci* 2016;37(7):1141–3. DOI: 10.1007/s10072-016-2542-9
5. Ballegaard M., Nelson L.M., Gimsing P. Comparing neuropathy in multiple myeloma and AL amyloidosis. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(1):75–82. DOI: 10.1111/jns.12428
6. Richardson P.G., Delforge M., Beksac M. et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26(4):595–608. DOI: 10.1038/leu.2011.346
7. Shao L., Wang S., Meng H. et al. [Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015;95(40):3297–301. (In Chinese).
8. Lee S.E., Choi K., Han S. et al. Bortezomib pharmacokinetics in tumor response and peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing therapy. *Anticancer Drugs* 2017;28(6):660–8. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000506
9. Minarik J., Pavlicek P., Pour L. et al. Subcutaneous bortezomib in multiple myeloma patients induces similar therapeutic response rates as intravenous application but it does not reduce the incidence of peripheral neuropathy. *PLoS One* 2015;10(4):e0123866. DOI: 10.1371/journal.pone.0123866
10. Wang H., Wang L., Lu Y. et al. Long-term outcomes of different bortezomib-based regimens in Chinese myeloma patients. *Oncotargets Ther* 2016;9:587–95. DOI: 10.2147/OTT.S97457
11. Garcia-Sanz R., Corchete L.A., Alcoceba M. et al. Prediction of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients receiving bortezomib and thalidomide: a genetic study based on a single nucleotide polymorphism array. *Hematol Oncol* 2017;35(4):746–51. DOI: 10.1002/hon.2337
12. Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13(1):27–46. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x
13. Vaxman I., Mauerman M.L., Gatt M.L. et al. Foot drop in patients treated with bortezomib – a case series and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2022;63(3):722–8. DOI: 10.1080/10428194.2021.1992758

14. Argyriou A.A., Iconomou G., Kalofonos H.P. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112(5):1593–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149385
15. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология* 2022;17(2):141–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150
16. Semochkin S.V., Solovyev M.V., Mendeleva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):141–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150
16. Bechakra M., Nieuwenhoff M.D., van Rosmalen J. et al. Clinical, electrophysiological, and cutaneous innervation changes in patients with bortezomib-induced peripheral neuropathy reveal insight into mechanisms of neuropathic pain. *Mol Pain* 2018;14:1744806918797042. DOI: 10.1177/1744806918797042
17. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017.
18. Badros A., Goloubeva O., Dalal J.S. et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer* 2007;110(5):1042–9. DOI: 10.1002/cncr.22921
19. Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S. et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3113–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.777
20. Broyl A., Corthals S.L., Jongen J.L. et al. Mechanisms of peripheral neuropathy associated with bortezomib and vincristine in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis of data from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1057–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70206-0
21. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
22. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. *Клиническая онкогематология* 2023;16(4):426–48. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
23. Solovev M.V., Soloveva M.V., Mendeleva L.P. Supportive therapy in multiple myeloma: practical recommendations. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(4):426–48. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
23. Morawska M., Grzasko N., Kostyra M. et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2015;33(4):113–9. DOI: 10.1002/hon.2149
24. Guzdar A., Costello C. Supportive care in multiple myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(2):56–61. DOI: 10.1007/s11899-020-00570-9
25. Li Y., Lustberg M.B., Hu S. Emerging pharmacological and non-pharmacological therapeutics for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):766. DOI: 10.3390/cancers13040766
26. Зырина Г.В., Слюсарь Т.А. Клинико-психологические особенности болевого синдрома при множественной миеломе. *Медицинский алфавит* 2020;(22):26–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-26-29
27. Zyrina G.V., Slyusar T.A. Clinical and psychological features of pain syndrome in multiple myeloma. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020;(22):26–9. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-22-26-29
27. Selvy M., Kerckhove N., Pereira B. et al. Prevalence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients and its impact on quality of life: a single center cross-sectional study. *Front Pharmacol* 2021;12:637593. DOI: 10.3389/fphar.2021.637593
28. Azoulay D., Giryes S., Nasser R. et al. Prediction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with lymphoma and myeloma: the roles of brain-derived neurotrophic factor protein levels and a gene polymorphism. *J Clin Neurol* 2019;15(4):511–6. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.4.511
29. Beijers A.J., Vreugdenhil G., Oerlemans S. et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2411–20. DOI: 10.1007/s00520-015-3032-y
30. Freynhagen R., Baron R., Gockel U. et al. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1911–20. DOI: 10.1185/030079906X132488
31. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1(3):277–99. DOI: 10.1016/0304-3959(75)90044-5
32. Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment* 1995;7(4):524–32. DOI: 10.1037/1040-3590.7.4.524
33. Nicholson I.R., Chapman J.E., Neufeld R.W. Variability in BPRS definitions of positive and negative symptoms. *Schizophr Res* 1995;17(2):177–85. DOI: 10.1016/0920-9964(94)00088-P
34. Beck A.T., Epstein N., Brown G., Steer R.A. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56(6):893–7. DOI: 10.1037/0022-006X.56.6.893
35. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
36. Heeringa S.G., West B.T., Berglund P.A. et al. Applied survey data analysis. 2nd edn. 2017. Chapman and Hall/CRC. DOI: 10.1201/9781315153278
37. Palumbo A., Rajkumar S.V., San Miguel J.F. et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(6):587–600. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7934
38. Yang Y., Zhao B., Lan H. et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: clinical features, molecular basis, and therapeutic approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024;197:104353. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104353

Вклад авторов

Э.З. Иругова: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста статьи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование и окончательное одобрение статьи;
Д.Э. Выборных: анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
М.В. Соловьева, С.Ю. Федорова, М.В. Соловьев: получение данных для анализа, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

E.Z. Irugova: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
L.P. Mendeleva: concept development, data analysis, article editing, final article approval;
D.E. Vybornykh: data analysis and interpretation, article writing and editing;
M.V. Soloveva, S.Yu. Fedorova, M.V. Solovev: obtaining data for analysis, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Д.Э. Выборных / D.E. Vybornykh: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

С.Ю. Федорова / S.Yu. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

М.В. Соловьев / M.V. Solovlev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (протокол № 171 от 27.04.2023).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 171 dated 27.04.2023).

All patients gave written informed consent to participate in the study.