



Трухин Г.Д.<sup>1</sup> (2023-3308), Поляков А.С.<sup>1</sup> (2700-2420)

## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

<sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

**Резюме:** Хронический характер течения, а также ограниченные возможности специфической терапии, определяют особую актуальность применения средств оценки качества жизни в планировании наблюдения и лечения пациентов с миелопролиферативными новообразованиями (МПН). Несмотря на это, вопрос, касающийся отсутствия специфических и достаточно точных методов оценки качества жизни у пациентов с МПН, остается нерешенным. В настоящее время для оценки симптомов у данной пациентов МПН с симптомами миелофиброза рекомендуется применение опросника MPN10. Учитывая отсутствие в настоящее время валидации в России и узкую симптоматическую направленность опросника, для более полной и точной оценки качества жизни рекомендуется одновременное его использование с нозологически неспецифическими валированными опросниками. Нами проведено сравнительное исследование различных средств субъективной оценки (SF-36, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, МПН-10), в ходе которого обнаружена взаимосвязь конституциональных симптомов и изменений качества жизни у пациентов с Ph-негативными МПН (n = 20). Наиболее чувствительным к влиянию конституциональных симптомов заболевания инструментом оценки качества жизни оказался опросник EQ-5D-5L. Таким образом, необходимо отметить о важности использования строго специфических инструментов оценки качества жизни в отношении к каждой нозологической единице. Тем не менее, результаты данного исследования доказывают, что изменения качества жизни у пациентов с Ph-негативными МПН не всегда обусловлены влиянием конституциональных симптомов. Именно поэтому, вопрос о поиске наиболее подходящего средства оценки качества жизни для данной группы онкогематологических заболеваний, остается актуален. На данный момент для более полной и точной оценки качества жизни пациентов с Ph-негативными МПН рекомендуется одновременное использование МПН-10 в сочетании с EQ-5D-5L.

**Ключевые слова:** качество жизни, Ph-негативные миелопролиферативные новообразования, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, средства оценки качества жизни, МПН-10, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, SF-36.

Trukhin G.D.<sup>1</sup> (2023-3308), Polyakov A.S.<sup>1</sup> (2700-2420)

## APPLICATION OF VARIOUS MEANS OF STUDYING THE QUALITY OF LIFE TO ASSESS THE CONSTITUTIONAL SYMPTOMS OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

**Abstract.** The chronic nature of the course, as well as the limited possibilities of specific therapy, determine the particular relevance of the use of quality of life assessment tools in planning the follow-up and treatment of patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). Despite this, the issue of the lack of specific and sufficiently accurate methods for assessing the quality of life in patients with MPN remains unresolved. Currently, the MPN10 questionnaire is recommended for assessing symptoms in patients with MPN and symptoms of myelofibrosis. Given the low stage of validation in Russia and the narrow symptomatic focus of the questionnaire for a more complete and accurate assessment of the quality of life, it is recommended that it be used simultaneously with nosologically non-specific validated questionnaires. A comparative study of the effectiveness of various quality agents was conducted (SF-36, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, MPN-10), which revealed the relationship between the influence of constitutional symptoms and quality changes in patients with Ph-negative MPN (n = 20). The EQ-5D-5L questionnaire is the most sensitive tool for assessing the quality of life to the influence of constitutional symptoms of the disease. Thus, it is necessary to note the importance of using strictly specific tools for assessing the quality of life in relation to each nosological unit. However, the results of this study prove that changes in the quality of life in patients with Ph-negative MPN are not always due to the influence of constitutional symptoms. That is why the question of finding the most appropriate means of assessing the quality of life for this group of oncohematological diseases remains relevant. At the moment, for a more complete and accurate assessment of the quality of life of patients with Ph-negative MPN, simultaneous use of MPN-10 in combination with EQ-5D-5L is recommended.

**Keywords:** quality of life, Ph-negative myeloproliferative neoplasms, true polycythemia, essential plateletemia, primary myelofibrosis, quality of life assessment tools, MPN-10, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, SF-36.

Миелопролиферативные новообразования или неоплазии - группа онкогематологических заболеваний, характеризующаяся клонально обусловленной неконтролируемой пролиферацией одной или нескольких линий миелоидного ряда кроветворения [3]. В настоящее время, среди условно («хронических») миелоидных новообразований, отличающихся сохранением способности клонально измененных клеточных линий к конечной дифференцировке до зрелых клеток, наибольшей значимостью по распространенности, частоте и тяжести осложнений, склонности к прогрессированию и трансформации в острый миелоидный лейкоз, а также ограниченными возможностями специфической терапии обладает группа так называемых классических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН), исключая хронический миелоидный лейкоз, и прежде всего представленная тремя критериально выделяемыми нозологическими формами: истинной полицитемией (ИП), эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ). Первичная заболеваемость по данным зарубежных регистров составляет: ИП 0,4-2,8 случаев на 100 тыс. населения, ЭТ 0,38-1,70 случаев на 100 тыс. населения; ПМФ 0,1-1,0 случаев на 100 тыс. населения [3].

Благодаря значительной медиане заболеваемости, достижениям в диагностике, профилактике осложнений и патогенетической специфической терапии в последние два десятилетия средняя продолжительность жизни при МПН для большинства пациентов с стала приближаться общепопуляционной. При этом, хронический характер течения классических Ph(-)МПН, таких как ИП, ЭТ и ПМФ в дофибротической стадии, а также ограниченные терапевтические возможности, для своевременного выявления показаний и инициации и контроля эффективности специфической терапии, определяют особую актуальность применения средств оценки качества жизни. Несмотря на это, вопрос, касающийся отсутствия специфических и достаточно точных методов оценки качества жизни у пациентов с МПН, остается нерешенным.

В настоящее время для оценки симптомов у пациентов с Ph(-)МПН рекомендуется применение опросника MPN10 (МПН-10), разработанного на основе шкалы MPN-SAF TSS [2, 7]. Опросник относится к



группе симптоматических и составлен в соответствии со сведениями о наиболее значимых конституциональных проявлениях («синдрома миелофиброза»), характерного не только для собственно ПМФ но и для продвинутых (фибротических) стадий ИП и ЭТ. Данное преимущество перед другими неспецифичными опросниками позволяет наиболее точно оценить степень тяжести конституциональных симптомов и изменения характеристик качества жизни, обусловленных существенным прогрессированием заболевания, неэффективностью или плохой переносимостью проводимой терапии. К сожалению, данный опросник имеет и ряд недостатков. Понятие «качество жизни» весьма многомерно. Поэтому невозможно предположить, как клинические проявления различной степени тяжести повлияют на отдельно взятые сферы жизнедеятельности. Учитывая индивидуальность каждой личности, специфику антропометрических данных, социально-экономическое положение, даже один и тот же симптом по-разному отразится на каждом из аспектов качества жизни. Помимо этого, в России не сложилось единого мнения насчет информативности и специфичности опросника МПН-10, в особенности для пациентов с малосимптомными ранними стадиями ИП, ЭТ и дофибротической фазой ПМФ [4]. Окончательные выводы могут быть сделаны только после завершения полной языковой и культурной адаптации.

Несмотря на индивидуальные особенности, каждая нозологическая единица в структуре МПН имеет общие черты, проявляющиеся в схожести морфологических и клинических изменений (усталость, зуд, потеря аппетита, ночные поты, спленомегалия, боль в животе, боль в костях, потеря веса, микрососудистые осложнения, анемия, фибротические и склеротические изменения костного мозга на поздних стадиях), определенно влияющих на качество жизни пациентов. [1, 3]. В ходе одного из самых крупномасштабных исследований, касающихся данного вопроса, при использовании опросника MPN-SAF установлено, что главной причиной ухудшения качества жизни у пациентов с МПН является утомляемость (80,7%). Следующими по значимости конституциональными симптомами являются: зуд (52,2%), ночная потливость (49,2%), боль в костях (43,9%), повышение температуры тела (13,7%) и потеря веса (13,1%). 84% пациентов отмечает ухудшение качества жизни в связи с появлением заболевания. Не менее интересен тот факт, что данные симптомы в большей степени отражаются на социальном и физическом функционировании пациентов [8]. Результаты, исследования в ходе которого использовалась модифицированная версия опросника MPN-SAF TSS, продемонстрировали более высокую встречаемость конституциональных симптомов, что подтверждает более высокую степень валидности опросника. Утомляемость отмечалась у 92,7% больных МПН, бессонница – у 65,4%, депрессия – у 62,7%, раннее насыщение пищей – у 61,9%, трудности с концентрацией внимания – у 61,7%, онемение – у 61,3%, апатия – у 60,5%, половые проблемы – у 57,9%, головокружение – у 55,2% и зуд – у 52,6% пациентов [5]. Ранее В. Stein и соавт. представили результаты исследования REVEAL, проведенного на пациентах с ИП. На основе данных тестирования наиболее частыми конституциональными симптомами оказались усталость (37,1%), зуд (24%), головная боль (18,6%), бессонница (17%), головокружение (13,2%), боль в костях (10,5%) и ухудшение зрения (7,9%). Данные различия подчеркивают важность использования строго специфичных инструментов оценки качества жизни в отношении к каждой нозологической единице. Согласно результатам опроса (опросники EORTIC QLQ-C30 и MPN-SAF), у пациентов с ИП существенно чаще регистрируются слабость, головокружение, кашель, зуд, депрессия и низкое общее КЖ в сравнении с больными эссенциальной тромбоцитемией. Также известно, что больные ИП по результатам EORTIC QLQ-C30 чаще страдают от головной боли, зуда в сравнении с пациентами с первичным миелофиброзом [6]. Отдельное внимание необходимо уделить такому симптому, как «аквагенный зуд». Установлено, что качество жизни пациентов, страдающих аквагенным зудом на 10% ниже чем у других пациентов. При этом больные с данным симптомом отмечают более высокий уровень боли и усталости, а также снижение когнитивных функций и социального функционирования по результатам EORTIC QLQ-C30 [9].

Вышеперечисленные причины обосновывают предположение о недостаточной эффективности применения узкоспециализированных инструментов оценки качества жизни у пациентов с различными МПН. Учитывая низкую стадию валидации в России и узкую симптоматическую направленность МПН-10, для более полной и точной оценки качества жизни у большинства пациентов с МПН может быть рекомендовано одновременное использование нозологически неспецифичных валидированных опросников: RAND SF-36, EQ-5D-5L, а также специфичного для онкогематологических больных опросника QLQ-C30. Однако применение сразу нескольких инструментов (4 опросников) требует больше времени и усилий как со стороны проверяющего, так и пациента. Несомненно, это отрицательно повлияет на желание клинициста использовать данный инструментальный в рутинной практике и на приверженность пациента к тестированию.

Учитывая часто определяющее в выборе тактики значение субъективной симптоматики, именно при МПН выбор или разработка новых эффективных и удобных для широкого применения в гематологической практике инструментов оценки качества жизни является актуальной научно-практической задачей.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение эффективности различных средств оценки качества жизни (SF-36, EQ-5D-5L, EORTIC QLQ-C30, МПН-10) у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями.



**Материалы и методы.** Данное исследование является открытым проспективным нерандомизированным наблюдательным. К настоящему моменту включено 20 пациентов с Rh-негативными МПН (ИП, ЭТ, ПМФ), проходящие наблюдение и лечение в гематологическом отделении клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Пациенты отобраны в соответствии с разработанными критериями (основные: наличие ИП, ЭТ, ПМФ; проведение симптоматической антитромботической или специфической патогенетической терапии в клинике; согласие на участие и др.). Информирование пациентов о задачах и ходе исследования выполнено в рамках организованных в клинике коллективных "школ для пациентов с МПН" (проведено 3 встречи), а также в порядке индивидуального консультирования с участием исследователей и лечащего врача-гематолога. Дополнительно проанализирована архивная и актуальная медицинская документация, данные внесены в специально разработанные карты участника. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Для оценки симптомов пациентами в установленные интервалы параллельно заполнялись 4 вида опросников:

1. SF-36 – неспецифичный опросник, применяемый как для здоровых, так и больных людей, независимо от вида заболевания. Инструмент состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал, группирующихся в два показателя. После шкалирования результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

2. EORTC QLQ-C30 – специфичный опросник, применяемый к онкогематологическим больным. Существуют добавочные модули, включающие вопросы с учетом того или иного вида опухоли или программы лечения. Для пациентов с Rh-МПН специфического модуля не существует. Современная 3-я версия состоит из 30 вопросов и включает в себя: 5 функциональных шкал, 9 шкал симптоматики, 1 шкалу общего состояния здоровья. Все шкалы и единичные измерения находятся в диапазоне от 0 до 100. Высокие баллы для функциональных шкал и шкалы общего состояния здоровья представляют положительный результат. Высокий балл за симптоматическую шкалу говорит о выраженности степени тяжести симптомов.

3. EQ-5D-5L – неспецифичный опросник, использующийся как для расширенных опросов населения, так и для специфических групп больных. Опросник EQ-5D-5L состоит из двух частей. В первой оценивают состояние здоровья, исследуемого по пяти направлениям: возможность перемещения в пространстве, уход за собой, привычная повседневная деятельность (работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг), боль или дискомфорт, тревога и депрессия. Вторая часть анкеты представлена визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) в виде 20-сантиметровой вертикальной градуированной линейки, на которой «0» обозначает максимально плохое, а «100» – максимально хорошее состояние здоровья. Результаты представлены в двух видах. В виде профиля, описывающего состояние здоровья по пяти шкалам (индекс здоровья) и количественного значения оценки общего состояния здоровья по ВАШ.

4. МПН-10 – специфичный симптоматический опросник для пациентов с миелопролиферативными новообразованиями. Инструмент состоит из 10 вопросов, включающих в себя различные симптомы: слабость, ощущение быстрого наполнения желудка во время еды, неприятные ощущения в животе, вялость или снижения активности, проблемы с концентрацией внимания, ночная потливость, кожный зуд, боль в костях, повышение температуры  $\geq 37,8$ , непреднамеренное снижение веса за последние 6 месяцев. Каждый вопрос оценивает степень тяжести по 10-ти бальной системе.

В рамках исследования пациентами самостоятельно выполнено заполнение 8 комплектов опросников: 4 раза с интервалом в 1 неделю, 4 раза с интервалом в 2 недели. Общая продолжительность сбора данных в рамках исследования составила 12 недель. При анализе результатов анкетирования произведено шкалирование (перекодировка - процедура пересчета необработанных данных опросника в баллы качества жизни по шкалам опросника) данных опросника, проведена обработка данных, оценка полученных результатов. На данном этапе исследования произведена первичная обработка полученных данных в виде визуального анализа тенденций изменения качества жизни. Динамическая оценка качества жизни осуществлялась с применением различных средств графического изображения в программе Microsoft Office Excel 2016. В связи с продолжением сбора данных, после накопления достаточного числа наблюдений планируется проведение математико-статистического анализа результатов.

**Результаты.** По результатам сравнительного визуального анализа графически изображенных данных, установлена взаимосвязь между влиянием конституциональных симптомов, оцениваемых с помощью МПН-10 и изменением качества жизни, оцениваемого с помощью EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, SF-36. Тенденция, отображающая влияние конституциональных симптомов, совпадает с тенденцией 1-ой и более шкал изменения качества жизни EORTC QLQ-C30 в 10 случаях (50%), SF-36 в 13 случаях (65%), EQ-5D-5L в 18 случаях (90%). Наиболее часто встречаемой по отображению взаимосвязи влияния конституциональных симптомов на качество жизни, является шкала социального функционирования (в EORTC QLQ-C30 в 50% случаев, в SF-36 в 61% случаев). Взаимосвязи между высокой степенью тяжести конституциональных симптомов и низким качеством жизни не установлено.



Результаты исследований показали обоснованность использования представляется строго специфичных для каждой нозологической формы инструментов оценки качества жизни. Тем не менее, результаты исследования показывают, что изменения качества жизни у пациентов с Rh-негативными МПН не всегда обусловлены влиянием ожидаемых конституциональных симптомов. Отсутствие или недостаточная выраженность у большинства пациентов специфических симптомов было обусловлено преобладанием среди обследованных пациентов таких малосимптомных форм МПН как ИП, ЭТ и дофибротической стадии ПМФ, а также наличием ответа на патогенетическую и симптоматическую терапию. Для таких пациентов использование только болезнь-специфичных инструментов оценки качества жизни оказывается недостаточным. Таким образом, на данный момент для более полной и точной оценки качества жизни у большинства пациентов с Rh-негативными МПН мы рекомендуем одновременное использование опросников МПН-10 и EQ-5D-5L.

**Выводы:**

1. Конституциональные симптомы являются одним из наиболее важных факторов, оказывающих отрицательное влияние на качество жизни пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями.
2. Конституциональные симптомы у пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями в наибольшей степени оказывают влияние на социальную составляющую качества жизни.
3. Наиболее чувствительным к влиянию конституциональных симптомов заболевания инструментом оценки качества жизни у большинства обследованных пациентов оказался опросник EQ-5D-5L.
4. Низкая выраженность специфических конституциональных симптомов у большинства пациентов с Rh-негативными МПН и обусловленная этим недостаточная эффективность болезнь-специфичного опросника МПН-10 обосновывают необходимость его совместного практического применения с опросником EQ-5D-5L.

**Литература:**

1. Богданов, А.Н. Клиническая гематология: Руководство для врачей / А.Н. Богданов, В.И. Мазурова. – СПб.: Фолиант, 2008. – 488 с.
2. Меликян, А.А. Терапия истинной полицитемии руксолитинибом / А.А. Меликян [и др.] // Russian Journal of Hematology and Transfusiology. – 2017. – №62. – С.234.
3. Меликян, А.А. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) / А.А. Меликян [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – №63. – С.1-41.
4. Ионова, Т.И. Принципы языковой и культурной адаптации опросников оценки качества жизни / Т.И. Ионова // Вестник Международного центра исследования качества жизни. – 2018. – №33. – С.12-17.
5. Emanuel, R.M. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs / R.M. Emanuel [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – №30. – P.4098-4103.
6. Harrison, C.N. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey / C.N. Harrison [et al.] // Annals of Hematology. – 2017. – №96. – P.1653-1665.
7. Myeloproliferative Neoplasms NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. – 2019. – (<https://www.nccn.org>).
8. Scherber, R. The myeloproliferative neoplasm symptom assessment form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients / R. Scherber [et al.] // Blood. – 2011. – №118. – P.401-408.
9. Siegel, F.P. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: Characteristics and influence on quality of life in 441 patients / F.P. Siegel [et al.] // Am. J. Hematol. – 2013. – №88. – P.665-669.