

## ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

А.Ю. Полушин<sup>1</sup>, Е.И. Лопатина<sup>1</sup>, А.А. Цынченко<sup>1</sup>, Ю.Р. Залялов<sup>1</sup>, Я.Б. Скиба<sup>1</sup>, А.В. Шегурова<sup>1</sup>, Н.А. Тотолян<sup>1</sup>, А.Д. Кулагин<sup>1</sup>, Т.И. Ионова<sup>2</sup>, Т.П. Никитина<sup>2</sup>, Н.М. Порфирьева<sup>3</sup>, А.А. Скоромец<sup>1</sup><sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) — наиболее эффективный метод лечения РС, оказывающий положительное влияние на качество жизни пациентов и торможение прогрессирования инвалидизации.

**Цель исследования** — проанализировать динамику качества жизни у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации ВИСТ-АТГСК в группах с разной клинической эффективностью метода.

**Материал и методы.** В одноцентровое наблюдательное исследование включены пациенты с РС ( $n = 21$ , средний возраст  $35,5 \pm 6,2$  (28–50) года; мужчины/женщины — 11/10; ремиттирующий РС (РРС)  $n = 16$ , вторично-прогрессирующий (ВПРС)  $n = 4$ , первично-прогрессирующий (ППРС)  $n = 1$ ), которым проводили ВИСТ-АТГСК в соответствии с протоколом клинической апробации (режим кондиционирования циклофосфамид-ритуксимаб). Оценку качества жизни (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) и степени инвалидизации у всех пациентов проводили до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК.

**Результаты.** Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК более чем у 50% пациентов наблюдали клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования опросника SF-36, а также по шкалам общего благополучия и дополнительных проблем опросника FAMS. У 57% пациентов имелось значимое улучшение по общему баллу FAMS. По данным опросника CSP-MS42 выявлено уменьшение слабости ( $p < 0,05$ ), чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках. После трансплантации установили незначительное уменьшение тревоги ( $p = 0,91$ ) и значимое уменьшение депрессии ( $p = 0,011$ ).

**Заключение.** При анализе в группах пациентов с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК установлена ожидаемая динамика: у пациентов с клиническим улучшением имело место улучшение качества жизни по большинству показателей; у пациентов со стабилизацией большинства показателей качества жизни были сходными до и после ВИСТ-АТГСК; при клиническом ухудшении после ВИСТ-АТГСК показатели качества жизни ухудшались. Эти данные указывают на целесообразность дальнейшей оптимизации критериев отбора пациентов и различных этапов процедуры ВИСТ-АТГСК с целью получения оптимальных клинических результатов и, соответственно, улучшения качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** высокодозная иммуносупрессивная терапия, рассеянный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, качество жизни, апробация

**Для цитирования:** Полушин А.Ю., Лопатина Е.И., Цынченко А.А., Залялов Ю.Р., Скиба Я.Б., Шегурова А.В., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Ионова Т.И., Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Скоромец А.А. Качество жизни больных рассеянным склерозом после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):25–35. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35

**Для корреспонденции:** Полушин А.Ю., e-mail: alexpolushin@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено без финансовой поддержки.

**Информация об авторах**

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Лопатина Е.И., <https://orcid.org/0000-0003-1647-1213>

Цынченко А.А., <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>

Залялов Ю.Р., <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>

Скиба Я.Б., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Шегурова А.В., <https://orcid.org/0009-0005-7117-0087>

Тотолян Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Кулагин А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4>

Ионова Т.И., <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>  
Никитина Т.П., <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>  
Порфирьева Н.М., <https://orcid.org/0000-0003-3329-2743>  
Скоромец А.А., <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

## QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

A. Yu. Polushin<sup>1</sup>, E.I. Lopatina<sup>1</sup>, A.A. Tsynchenko<sup>1</sup>, Yu.R. Zalyalov<sup>1</sup>, I.B. Skiba<sup>1</sup>, A.V. Shegurova<sup>1</sup>, N.A. Totolyan<sup>1</sup>, A.D. Kulagin<sup>1</sup>, T.I. Ionova<sup>2</sup>, T.P. Nikitina<sup>2</sup>, N.M. Porfirieva<sup>3</sup>, A.A. Skoromets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Multinational Center for Quality of Life Research, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS). High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT–AHST) is the most effective method of treating MS, which has a positive effect on the quality of life of patients and inhibition of the progression of disability.

**The aim of the study** was to analyze the dynamics of quality of life in patients with MS who underwent the HDIT–AHST method in groups with different clinical efficacy of this method.

**Material and methods.** The single-center observational study included patients with MS ( $n = 21$ , mean age  $35.5 \pm 6.2$  (28–50) years; men/women — 11/10; remitting MS (RMS)  $n = 16$ , secondary-progressive (SPMS)  $n = 4$ , primary-progressive (PPMS)  $n = 1$ ), after HDIT–AHST (cyclophosphamide-rituximab conditioning regimen). Assessment of the quality of life (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) and the degree of disability in all patients was carried out before and 12 months after HDIT–AHST.

**Results.** 12 months after HDIT–AHST, more than 50% of patients showed significant improvement in quality of life according to the scales of viability and social functioning of the SF-36 questionnaire, as well as according to the scales of general well-being and additional problems of the FAMS questionnaire. 57% of patients had a significant improvement in the overall FAMS score. According to the CSP-MS42 questionnaire, a decrease in weakness ( $p < 0.05$ ), feelings of constant fatigue and rapid fatigue during exercise was revealed. After transplantation, there was a slight decrease in anxiety ( $p = 0.91$ ) and a significant decrease in depression ( $p = 0.011$ ).

**Conclusion.** The expected dynamics was established: in patients with clinical improvement, there was an improvement in the quality of life for most indicators; in patients with stabilization, most quality of life indicators were similar before and after HDIT–AHST; with clinical deterioration after HDIT–AHST, quality of life parameters worsened. These data indicate the expediency of further optimization of patient selection criteria and various stages of the HDIT–AHST in order to obtain optimal clinical results and, accordingly, improve the quality of life of patients.

**Key words:** high-dose immunosuppressive therapy, multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, quality of life, clinical approbation

**For citation:** Polushin A.Yu., Lopatina E.I., Tsynchenko A.A., Zalyalov Yu.R., Skiba I.B., Shegurova A.V., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Ionova T.I., Nikitina T.P., Porfirieva N.M., Skoromets A.A. Quality of life of patients with multiple sclerosis after high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):25–35. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35

**For correspondence:** Polushin A. Yu., e-mail: alexpolushin@yandex.ru

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

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

### Information about authors

Polushin A. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>  
Lopatina E.I., <https://orcid.org/0000-0003-1647-1213>  
Tsynchenko A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>  
Zalyalov Yu.R., <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>  
Skiba I.B., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>  
Shegurova A.V., <https://orcid.org/0009-0005-7117-0087>  
Totolyan N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>  
Kulagin A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4>  
Ionova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>  
Nikitina T.P., <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>  
Porfirieva N.M., <https://orcid.org/0000-0003-3329-2743>  
Skoromets A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Сокращения:** ВИСТ-АТГСК — высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; СБ — семейное/социальное благополучие; ФФ — физическое функционирование; ЦНС — центральная нервная система; ЦОШ — цифровые оценочные шкалы; ЭБ — эмоциональное благополучие; CSP-MS42 — опросник оценки симптомов при РС (Comprehensive Symptom Profile-MS42); EDSS — шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale); ES — величина эффекта (effect size); FAMS — специальный опросник оценки качества жизни при РС (Functional Assessment of Multiple Sclerosis); HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); HDIT-AHSCT — high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation; SF-36 — общий опросник качества жизни (the Short Form-36); SNRS — неврологическая ранговая шкала Института Скриппс (SNRS neurologic rating scale).

**Введение.** Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Наряду с достижением статуса отсутствия активности болезни, восстановление и поддержание качества жизни является приоритетной целью лечения РС. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) используется для лечения РС более двух десятилетий [1]. К настоящему времени накоплен значительный международный и отечественный опыт применения метода [2], указывающий на его высокую эффективность и возможность положительного влияния на качество жизни пациентов [3–5].

В 2018–2022 гг. в Российской Федерации на основании программы «Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток» [6, 7] в трех трансплантационных центрах РФ проводилось исследование эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при РС. Данные о клинической эффективности и безопасности метода ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС, которые участвовали в программе клинической апробации в рамках одноцентрового наблюдательного исследования, проводимого ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, опубликованы ранее [8].

Наряду с оценкой клинической эффективности ВИСТ-АТГСК, важным является определение исходов, сообщаемых пациентами (англ. patient-reported outcomes). В связи с тем, что заболевание

сопровождается не только нарушениями физического функционирования, но и отклонениями в психической, социальной сферах, представляется целесообразным использовать арсенал опросников для оценки разных аспектов качества жизни пациентов.

**Цель работы** — анализ динамики качества жизни (КЖ) у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК в группах с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК, с использованием стандартизованных инструментов оценки качества жизни

**Материал и методы.** В одноцентровое наблюдательное исследование включены пациенты с РС, которым проводили ВИСТ-АТГСК в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России в соответствии с протоколом клинической апробации. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией [9]. Протокол обследования и лечения пациентов одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Описание протокола исследования, процедуры ВИСТ-АТГСК и клиническая характеристика включенных в исследование пациентов опубликованы ранее [8].

В соответствии с протоколом исследования оценку качества жизни у всех пациентов проводили до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК. Пациенты заполняли следующие опросники — общий опросник качества жизни (англ. the Short Form-36 (SF-36)), специальный опросник оценки качества жизни при РС (англ. Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)), опросник оценки симптомов при РС (англ. Comprehensive Symptom Profile (CSP-MS42)) и госпитальную шкалу тревоги/депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Опросник SF-36 является широко распространенным общим опросником оценки качества жизни как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, он широко используется в международных клинических исследованиях у пациентов с РС [10]. Опросник состоит из 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), боли (Б), общего здоровья (ОЗ), жизнеспособности (Ж), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) и психического здоровья (ПЗ). Данные опросника в результате шкалирования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни [11]. Изменения показателей по шкалам опросника на 6 и более баллов считаются клинически значимым у больных РС [12].

Специальный опросник оценки качества жизни при РС (англ. Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)) используется в современных международных клинических исследованиях у пациентов с РС. Инструмент включает следующие шкалы: подвижность (7 вопросов), симптомы (7 вопросов), эмоциональное благополучие (7 вопросов), общее

благополучие (7 вопросов), мышление и утомляемость (9 вопросов), семейное/социальное благополучие (7 вопросов) и 14 пунктов — дополнительные проблемы (включает вопросы, характеризующие специфичные для РС проблемы, но не включенные в другие шкалы). Данные опросника после процедуры шкалирования представляют в баллах — чем выше балл, тем лучше качество жизни. Также предполагается расчет общего балла по опроснику. Инструмент показал хорошие психометрические свойства и ориентирован на специфические проблемы пациентов с РС. По данным литературы, изменения показателей по опроснику на 3 и более баллов являются клинически значимыми [13].

Опросник полноформатной оценки симптомов при РС (англ. Comprehensive Symptom Profile-MS42 (CSP-MS42)) является одним из серии специальных опросников для оценки симптомов, разработанных в рамках совместного российско-американского проекта Межнародного центра исследования качества жизни (Россия) и Центра изучения качества жизни и здоровья Нью-Джерси (США). Инструмент включает 42 классические цифровые оценочные шкалы (ЦОШ) от 0 до 10 (где 0 соответствует понятию «нет симптома», 10 — «симптом настолько выражен, насколько можно себе представить») и позволяет оценить спектр и выраженность 42 актуальных для РС симптомов. При анализе выраженности симптомов используются классические градации степени тяжести, основанные на интенсивности симптома по ЦОШ: 1–3 балла — незначительная выраженность симптома; 4–6 баллов — умеренная выраженность; 7–10 баллов — значительно выраженный симптом. Симптомы с выраженностью 4 балла и более принято выделять в категорию «существенно выраженные симптомы, которые могут оказывать значимое влияние на качество жизни пациента и требуют внимания со стороны врача для их коррекции и сопроводительной терапии» [14].

Для определения уровня тревоги/депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Шкала содержит 14 пунктов; каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) баллов [15]. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой из двух субшкал, при этом выделяются 3 области его значений: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 — пограничный уровень тревоги/депрессии, 11 баллов и выше — повышенный уровень тревоги/депрессии.

Для оценки клинической эффективности ВИСТ-АТГСК через 12 мес. после АТГСК опирались на величину изменения по шкале инвалидизации EDSS, используемой в качестве стандартной оценки в международных клинических исследованиях терапии РС и в повседневной клинической практике [16,

17]. При увеличении EDSS на 1,0 и более баллов при исходном уровне 5,0 баллов или менее, а также при увеличении EDSS на 0,5 балла при исходном уровне более 5,0 баллов клиническую эффективность определяли как «клиническое ухудшение», при уменьшении EDSS более чем на 1,0 балла регистрировали «клиническое улучшение», при отсутствии изменений EDSS — «стабилизацию».

*Статистический анализ.* Данные описательной статистики для количественных переменных представлены в виде средних значений, стандартных отклонений и дельт, для категориальных переменных — в виде частот и долей. Анализ нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных переменных в связанных группах проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента или его непараметрического аналога — критерия Вилкоксона; в несвязанных группах — с помощью t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна–Уитни. Все тесты двусторонние, различия между сравниваемыми группами признаются статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для изучения степени изменений показателей во времени по опросникам определяли величину эффекта (ES) на основании формулы:  $\text{Mean2} - \text{Mean1} / \text{SD1}$ , где Mean2 и Mean1 — средние значения показателя на второй и первой точках соответственно, SD1 — стандартное отклонение показателя на первой точке. Величину эффекта рассматривали как небольшую при  $ES = 0,2 - 0,5$ , среднюю при  $ES = 0,5 - 0,8$  и большую при  $ES > 0,8$  [18]. Анализ проводили в статистическом пакете SPSS 23.0.

**Результаты.** В исследование включен 21 пациент с достоверным диагнозом РС [19]. Возраст пациентов на момент проведения ВИСТ-АТГСК — 28–50 лет (средний возраст —  $35,5 \pm 6,2$  года). Распределение пациентов согласно варианту течения РС было следующим: ремиттирующий РС (PPC) — 16 пациентов, вторично-прогрессирующий (ВППС) — 4 пациента, первично-прогрессирующий (ППРС) — 1 пациент. Соотношение мужчины/женщины — 11/10. Подробная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов опубликована ранее [8].

В табл. 1 представлены средние показатели качества жизни у пациентов до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК согласно опросникам SF-36 и FAMS.

Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС отмечена тенденция к улучшению показателей качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36, кроме шкалы общего здоровья. Улучшение по шкале жизнеспособности было статистически значимым ( $p = 0,008$ ). Также имело место улучшение качества жизни по большинству шкал специального опросника FAMS и по общему баллу. Изменение по шкале дополнительных проблем являлось статистически значимым ( $p = 0,04$ ).

В связи с небольшим количеством наблюдений, ограничивающим оптимальную интерпретацию результатов статистического анализа при оценке в исследуемой группе, нами выполнен анализ

Таблица 1

Средние показатели качества жизни у больных РС до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК согласно опросникам SF-36 и FAMS

Опросники	Шкалы	До ВИСТ-АТГСК	Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК	p
		Сред. знач. (станд. откл.)	Сред. знач. (станд. откл.)	
SF-36	ФФ	53,2 (30,3)	58,8 (34,7)	0,242
	РФФ	33,0 (39,6)	41,7 (40,6)	0,135
	Б	76,1 (27,7)	84,0 (21,1)	0,142
	ОЗ	53,3 (24,1)	50,4 (23,5)	0,856
	Ж	41,1 (20,9)	52,9 (21,7)	<b>0,008</b>
	СФ	59,1 (27,3)	74,4 (30,0)	0,075
	РЭФ	47,0 (43,2)	55,6 (37,0)	0,196
	ПЗ	63,8 (21,1)	66,7 (20,3)	0,474
FAMS	П	13,8 (7,0)	15,9 (8,8)	0,102
	С	21,0 (4,8)	22,5 (4,7)	0,111
	ЭБ	20,0 (6,6)	19,9 (8,1)	0,732
	ОБ	14,9 (6,7)	18,3 (7,1)	0,07
	МиУ	21,5 (10,6)	23,4 (8,3)	0,494
	СБ	20,1 (5,4)	21,6 (5,0)	0,383
	ДП	34,5 (7,3)	38,5 (9,6)	<b>0,04</b>
	Общий балл	111,2 (27,3)	121,6 (34,5)	0,154

Примечание: шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ); шкалы опросника FAMS: П — подвижность, С — симптомы, ЭБ — эмоциональное благополучие, ОБ — общее благополучие, МиУ — мышление и утомляемость, СБ — семейное/социальное благополучие, ДП — дополнительные проблемы.

клинически значимых индивидуальных изменений показателей качества жизни больных РС по шкалам опросника SF-36 (на 6 баллов и более) и по шкалам опросника FAMS (на 3 балла и более) через 12 мес.

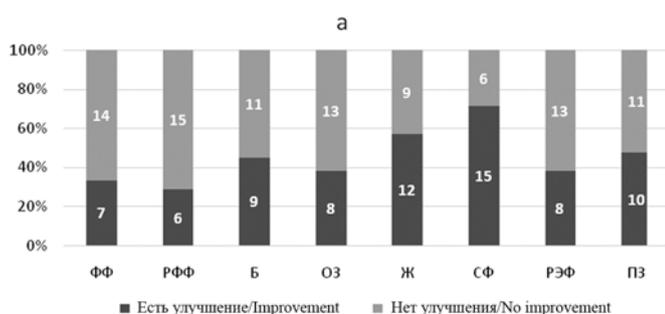


Table 1  
Average quality of life parameters in MS patients before and 12 months after HDIT-AHSCT according to the SF-36 and FAMS questionnaires

Questionnaires	Scales	Before HDIT-AHSCT	12 mth after HDIT-AHSCT	Difference significance, p (Mann-Whitney U test) p < 0.05	
		Mean and standard deviation	Mean and standard deviation		
SF-36	PF	53.2 (30.3)	58.8 (34.7)	0.242	
	RPF	33.0 (39.6)	41.7 (40.6)	0.135	
	P	76.1 (27.7)	84.0 (21.1)	0.142	
	GH	53.3 (24.1)	50.4 (23.5)	0.856	
	V	41.1 (20.9)	52.9 (21.7)	<b>0.008</b>	
	SF	59.1 (27.3)	74.4 (30.0)	0.075	
	REF	47.0 (43.2)	55.6 (37.0)	0.196	
	MH	63.8 (21.1)	66.7 (20.3)	0.474	
	FAMS	M	13.8 (7.0)	15.9 (8.8)	0.102
		S	21.0 (4.8)	22.5 (4.7)	0.111
EW		20.0 (6.6)	19.9 (8.1)	0.732	
GB		14.9 (6.7)	18.3 (7.1)	0.07	
TF		21.5 (10.6)	23.4 (8.3)	0.494	
SW		20.1 (5.4)	21.6 (5.0)	0.383	
AP		34.5 (7.3)	38.5 (9.6)	<b>0.04</b>	
Total score		111.2 (27.3)	121.6 (34.5)	0.154	

Note: SF-36 scales: physical functioning (PF), role-based physical functioning (RPF), pain (P), general health (GH), vitality (V), social functioning (SF), role-based emotional functioning (REF), mental health (MH); FAMS questionnaire scales: mobility (M), symptoms (S), emotional well-being (EW), general well-being (GB), thinking and fatigue (TF), family/social well-being (SW), additional problems (AP).

после ВИСТ-АТГСК в сравнении с исходными значениями. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через год после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросников SF-36

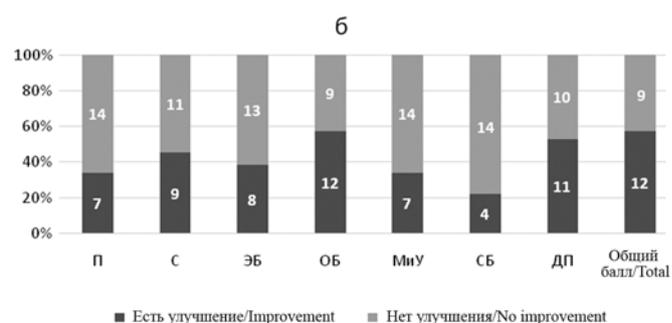


Рис. 1. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через год после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросников SF-36 (а) и FAMS (б)

Примечание: шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ); шкалы опросника FAMS: П — подвижность, С — симптомы, ЭБ — эмоциональное благополучие, ОБ — общее благополучие, МиУ — мышление и утомляемость, СБ — семейное/социальное благополучие, ДП — дополнительные проблемы

Fig. 1. Distribution of patients according to the presence of a significant improvement in the quality of life one year after HDIT-AHSCT according to SF-36 (a) and FAMS (b) questionnaires

Note: SF-36 scales: physical functioning (ФФ), role-based physical functioning (РФФ), pain (Б), general health (ОЗ), vitality (Ж), social functioning (СФ), role-based emotional functioning (РЭФ), mental health (ПЗ); FAMS questionnaire scales: mobility (П), symptoms (С), emotional well-being (ЭБ), general well-being (ОБ), thinking and fatigue (МиУ), family/social well-being (СБ), additional problems (ДП)

Показатели выраженности основных симптомов у больных РС до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК согласно CSP-MS42

Основные симптомы	До ВИСТ-АТГСК		Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК		p
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Тяжесть в ногах	5,82	3,45	5,10	3,74	0,407
Нарушения координации движений при ходьбе	5,55	3,94	5,00	3,48	0,775
Шаткость походки	5,82	3,97	5,05	3,51	0,483
Чувство неуверенности при ходьбе	6,05	3,98	5,05	3,56	0,175
Учащенное мочеиспускание	4,23	3,34	3,19	2,87	0,254
Плохая переносимость жаркой погоды	5,27	4,17	4,81	3,92	0,458
Слабость	6,50	3,17	4,48	3,47	<b>0,029</b>
Чувство постоянной усталости	6,27	3,41	3,62	3,29	<b>0,006</b>
Быстрая утомляемость при нагрузках	6,95	3,40	5,33	3,44	<b>0,044</b>
Снижение работоспособности	6,00	3,65	4,67	3,54	0,198
Снижение концентрации внимания	4,23	2,83	2,95	2,54	0,067
Трудности с засыпанием	3,91	3,22	3,33	3,35	0,55

Table 2

Parameters of the severity of the MS patients' main symptoms before and 12 months after HDIT-AHSCT according to CSP-MS42

Main symptoms	Before HDIT-AHSCT		12 mth after HDIT-AHSCT		Difference significance, p (Mann-Whitney U test) p < 0.05
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
Heaviness in the legs	5.82	3.45	5.10	3.74	0.407
Impaired coordination of movements when walking	5.55	3.94	5.00	3.48	0.775
Abasia	5.82	3.97	5.05	3.51	0.483
Uncertainty when walking	6.05	3.98	5.05	3.56	0.175
Frequent urination	4.23	3.34	3.19	2.87	0.254
Poor tolerance of hot weather	5.27	4.17	4.81	3.92	0.458
Weakness	6.50	3.17	4.48	3.47	<b>0.029</b>
Feeling of constant fatigue	6.27	3.41	3.62	3.29	<b>0.006</b>
Rapid fatigue during physical activity	6.95	3.40	5.33	3.44	<b>0.044</b>
Reduced work ability	6.00	3.65	4.67	3.54	0.198
Decreased concentration of attention	4.23	2.83	2.95	2.54	0.067
Difficulty falling asleep	3.91	3.22	3.33	3.35	0.55

и FAMS, представлено соответственно на рис. 1а и 1б.

Как видно из рис. 1, через год после ВИСТ-АТГСК более чем у 50% пациентов наблюдали клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования, общего благополучия и дополнительных проблем. Также у 57% пациентов имелось значимое улучшение по общему баллу FAMS.

Отдельно проведен анализ основных симптомов у больных РС после ВИСТ-АТГСК. По данным опросника CSP-MS42 основными симптомами, испытываемыми до трансплантации, являлись 12 из 42 представленных в опроснике, а именно: тяжесть в ногах, нарушения координации движений при ходьбе, шаткость походки, чувство неуверенности при ходьбе, учащенное мочеиспускание, плохая переносимость жаркой погоды, слабость, чувство постоянной усталости, быстрая утомляемость при нагрузках, снижение работоспособности, снижение концентрации внимания, трудности с засыпанием. Они встречались у ≥ 75% пациентов. Динамика средних значений выраженности данных симптомов после ВИСТ-АТГСК представлена в табл. 2.

Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках, что может значимо влиять на улучшение качества жизни пациентов с РС. По остальным симптомам отмечена тенденция к уменьшению их выраженности, однако изменения не достигали статистической значимости.

До ВИСТ-АТГСК медиана уровня тревоги составила 5,0 баллов [3,5; 9,5], медиана уровня депрессии — 5,0 баллов [3,0; 9,5]; после трансплантации установили незначительное уменьшение тревоги (медиана 3,0 балла [2,0; 9,0],  $p = 0,91$ ) и значимое уменьшение депрессии (медиана 3,0 балла [1,0; 7,0],  $p = 0,011$ ) [8].

Кроме того, нами был выполнен анализ показателей качества жизни и психологических проблем в группах пациентов, имеющих и не имеющих стрессовые факторы РС (перед ВИСТ-АТГСК пациенты положительно ответили на вопрос о вероятной связи стресса с появлением заболевания или рецидивами). Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели качества жизни в группах пациентов, имеющих стрессовые факторы, и без таковых

Опросники	Шкалы	Стрессовых факторов не было	Имелись стрессовые факторы	p
		Сред. знач. (станд. откл.)	Сред. знач. (станд. откл.)	
SF-36	ФФ	48,9 (31,6)	53,8 (30,4)	0,725
	РФФ	50,0 (41,5)	22,9 (36,1)	0,122
	Б	87,7 (15,4)	65,4 (31,8)	0,088
	ОЗ	59,3 (25,1)	49,7 (24,4)	0,385
	Ж	53,9 (21,0)	30,4 (15,3)	<b>0,008</b>
	СФ	68,1 (22,6)	53,1 (30,7)	0,235
	РЭФ	74,1 (40,1)	30,6 (36,1)	<b>0,018</b>
	ПЗ	76,9 (14,4)	51,7 (18,1)	<b>0,003</b>
FAMS	П	13,9 (8,7)	13,9 (6,2)	0,993
	С	23,6 (3,0)	19,0 (5,2)	<b>0,03</b>
	ЭБ	23,3 (4,2)	16,9 (6,9)	<b>0,023</b>
	ОБ	19,4 (5,8)	11,0 (4,9)	<b>0,002</b>
	МиУ	27,4 (4,9)	17,9 (11,9)	<b>0,036</b>
	СБ	24,2 (3,0)	16,5 (4,4)	< <b>0,001*</b>
	ДП	36,9 (5,5)	32,6 (8,3)	0,196
	Общий балл	131,9 (21,4)	95,3 (21,4)	<b>0,001</b>
HADS	Тревога	3,4 (1,8)	8,7 (5,6)	<b>0,015</b>
	Депрессия	3,3 (1,8)	8,0 (4,0)	<b>0,004</b>

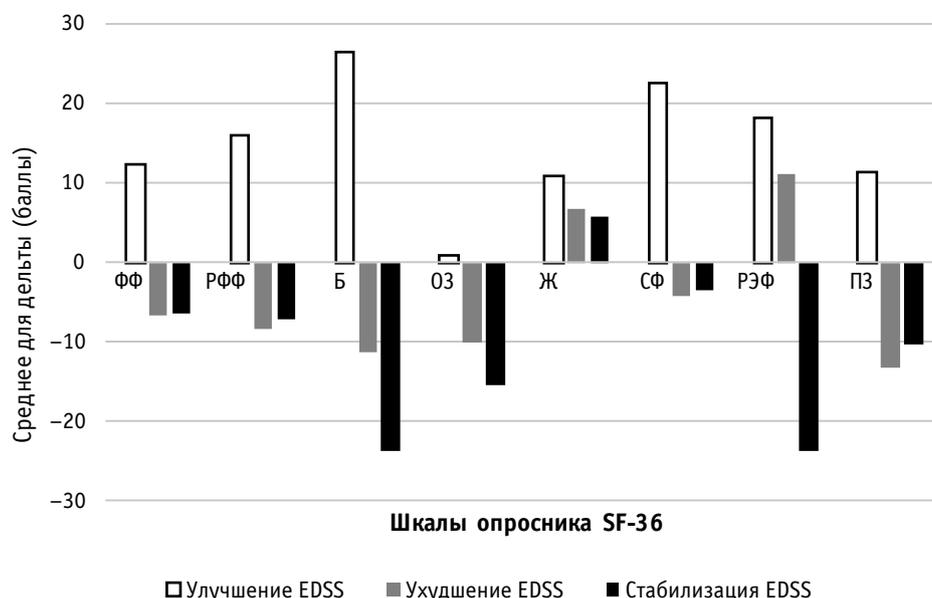
Table 3

Quality of life indicators in groups of patients with and without stress factors

Questionnaires	Scales	Without stress	Stress in anamnesis	Difference significance, p (Mann-Whitney U test) p < 0.05
		Mean and standard deviation	Mean and standard deviation	
SF-36	PF	48.9 (31.6)	53.8 (30.4)	0.725
	RPF	50.0 (41.5)	22.9 (36.1)	0.122
	P	87.7 (15.4)	65.4 (31.8)	0.088
	GH	59.3 (25.1)	49.7 (24.4)	0.385
	V	53.9 (21.0)	30.4 (15.3)	<b>0.008</b>
	SF	68.1 (22.6)	53.1 (30.7)	0.235
	REF	74.1 (40.1)	30.6 (36.1)	<b>0.018</b>
	MH	76.9 (14.4)	51.7 (18.1)	<b>0.003</b>
	FAMS	M	13.9 (8.7)	13.9 (6.2)
S		23.6 (3.0)	19.0 (5.2)	<b>0.03</b>
EW		23.3 (4.2)	16.9 (6.9)	<b>0.023</b>
GB		19.4 (5.8)	11.0 (4.9)	<b>0.002</b>
TF		27.4 (4.9)	17.9 (11.9)	<b>0.036</b>
SW		24.2 (3.0)	16.5 (4.4)	< <b>0.001</b>
AP		36.9 (5.5)	32.6 (8.3)	0.196
Total score		131.9 (21.4)	95.3 (21.4)	<b>0.001</b>
HADS		Anxiety	3.4 (1.8)	8.7 (5.6)
	Depression	3.3 (1.8)	8.0 (4.0)	<b>0.004</b>

Показатели до ВИСТ-АТГСК по трем шкалам из восьми опросника SF-36 — Ж, РЭФ и ПЗ — значимо выше в группе пациентов без стрессовых

факторов. Также в группе без стрессовых факторов до дебюта РС лучше показатели по шкалам FAMS — значимые различия установлены по всем шкалам,



**Рис. 2.** Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам SF-36 через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК  
*Примечание:* шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ)

**Fig. 2.** Changes (deltas) in quality of life parameters according to the SF-36 12 months after HDIT-AHSCT  
*Note:* SF-36 scales: physical functioning (ФФ), role-based physical functioning (РФФ), pain (Б), general health (ОЗ), vitality (Ж), social functioning (СФ), role-based emotional functioning (РЭФ), mental health (ПЗ)

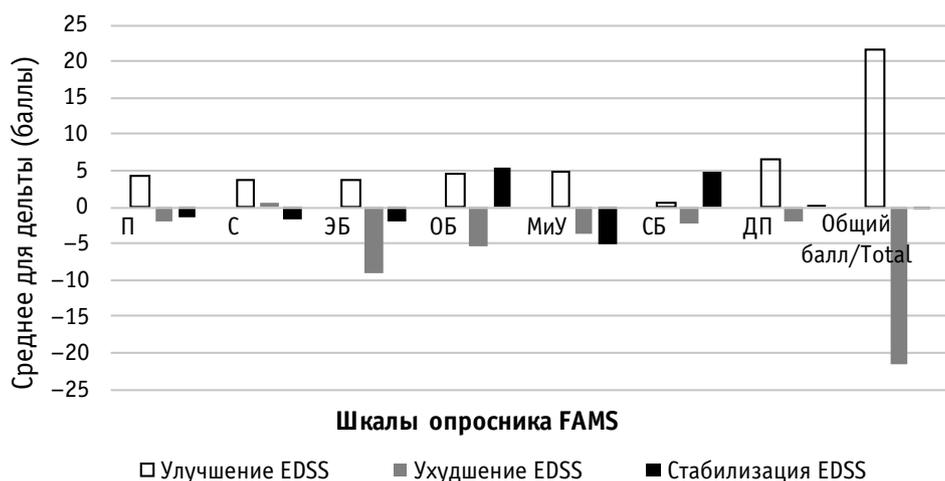
кроме шкал подвижности и дополнительных проблем. В группе пациентов, у которых установлены стрессовые факторы до дебюта РС, выше показатели тревоги ( $8,7 \pm 5,6$  против  $3,4 \pm 1,8$ ;  $p = 0,015$ ) и депрессии ( $8,0 \pm 4,0$  против  $3,3 \pm 1,8$ ;  $p = 0,004$ ). Что касается симптомов, значимые различия выраженности по CSP-MS42 не установлены ни по одному симптому, кроме симптома «чувство печали» — у пациентов, у которых был стресс до постановки диагноза РС, чувство печали до ВИСТ-АТГСК более выражено ( $4,7 \pm 2,6$  против  $1,7 \pm 2,6$ ,  $p = 0,013$ ).

На следующем этапе нами выполнен анализ изменений показателей качества жизни и психологических проблем у пациентов в группах с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК (критерии апробационного исследования представлены в ранее опубликованной работе [8]) — пациенты с улучшением по EDSS через 12 мес. ( $n = 11$ ), пациенты со стабилизацией ( $n = 6$ ) и пациенты с ухудшением ( $n = 3$ ). Средние значения изменений показателей качества жизни (дельта) по шкалам опросников SF-36 и FAMS через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК представлены на рис. 2 и 3.

Как видно из рис. 2 и 3, у пациентов с клиническим улучшением наблюдалась положительная динамика по всем шкалам опросников SF-36 (для шкал ФФ, Б, Ж и СФ величина эффекта  $ES = 0,51-0,93$ ) и FAMS (для шкал подвижности, симптомов, эмоционального и семейного/социального благополучия, дополнительных проблем, а также общего балла FAMS величина эффекта  $ES = 0,65-0,77$ ). Также у пациентов данной группы установлено небольшое уменьшение выраженности тревоги ( $ES = 0,28$ ) и депрессии ( $ES = 0,39$ ) через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК. У пациентов с клиническим ухудшением через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК зарегистрирована отрицательная динамика по большинству шкал

опросников SF-36 (для шкал ФФ, Б и ПЗ величина эффекта  $ES = -0,87 — -1,67$ ) и FAMS (для шкал общего и эмоционального благополучия, социального благополучия и общего балла FAMS величина эффекта  $ES = -0,5 — -1,7$ ), а также установлено нарастание тревоги ( $ES = -0,71$ ) и депрессии ( $ES = -0,48$ ). Примечательно, что в данной группе пациентов улучшились показатели жизнеспособности ( $ES = 0,53$ ). В группе пациентов с клинической стабилизацией отмечалось существенное улучшение общего благополучия и социального благополучия ( $ES = 1,0$ ,  $ES = 0,6$ ), практически без изменения остались показатели дополнительных проблем и общий балл по FAMS ( $\Delta = 0,2$ ), а также РФФ ( $\Delta = 0$ ), но при этом имелось умеренное ухудшение по шкале боли ( $ES = -0,55$ ) и по шкале РЭФ ( $ES = -0,61$ ). Уровни тревоги и депрессии у пациентов данной группы до и после ВИСТ-АТГСК были сходными. Отметим, что отрицательная динамика по шкалам боли и ролевого эмоционального функционирования в этой группе связана с выраженными негативными изменениями по этим шкалам у двух пациенток, у которых была значительная инвалидизация до ВИСТ-АТГСК (EDSS 6 и 6,5 балла) и сложное течение посттрансплантационного периода (у одной пациентки зарегистрирован рецидив после трансплантации, у второй — наличие инфекционного процесса).

**Обсуждение.** В настоящее время ВИСТ-АТГСК для лечения РС применяется в ряде стран Европы, Северной, Южной Америки и Азии [20, 21]. В России этот метод лечения применяют с 1999 г. [22, 23]. Показана высокая эффективность метода для лечения пациентов с рефрактерными к стандартной терапии формами РС [8]. Также имеются данные о том, что после ВИСТ-АТГСК имеет место улучшение качества жизни пациентов [3–5]. Отметим, что в условиях пациент-ориентированной направленности



**Рис. 3.** Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам FAMS через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК

*Примечание:* шкалы опросника FAMS: П — подвижность, С — симптомы, ЭБ — эмоциональное благополучие, ОБ — общее благополучие, МиУ — мышление и утомляемость, СБ — семейное/социальное благополучие, ДП — дополнительные проблемы

**Fig. 3.** Changes (deltas) in quality of life parameters according to the AIMS 12 months after HDIT-AHSCT

*Note:* FAMS questionnaire scales: mobility (П), symptoms (С), emotional well-being (ЭБ), general well-being (ОБ), thinking and fatigue (МиУ), family/social well-being (СБ), additional problems (ДП)

современной медицины определение исходов, сообщаемых пациентами, представляется важной составляющей оценки эффекта лечения. У больных РС оценка качества жизни и симптомов до и после лечения представляется особенно актуальной, так как заболевание в подавляющем большинстве случаев без лечения прогрессирует и сопровождается прогрессирующими нарушениями физического, психоэмоционального и социального функционирования [13]. Таким образом, при определении эффективности ВИСТ-АТГСК при РС целесообразно оценивать не только клиническую эффективность и безопасность, но и качество жизни пациентов.

Согласно предварительным результатам апробации метода ВИСТ-АТГСК в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова продемонстрированы его безопасность и эффективность в краткосрочной перспективе [8]. Через год после ВИСТ-АТГСК наблюдалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, стабилизация клинико-лучевой активности РС у большинства пациентов. Улучшение и значительное улучшение по критериям протокола отмечено у 48% пациентов, стабилизация состояния — у 38%, ухудшение — у 14%. В целом полученные результаты сходны с результатами зарубежных исследований [24].

В настоящей публикации представлены результаты изменения качества жизни пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК. Использование совокупности стандартизированных опросников позволило комплексно оценить эффективность метода лечения с позиции пациентов.

Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК имела тенденция к улучшению показателей качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36, кроме шкалы общего здоровья, и по большинству шкал специального опросника FAMS. По средним показателям в группе статистически значимое улучшение продемонстрировано по шкалам жизнеспособности опросника SF-36 и дополнительных проблем опросника FAMS. Важно отметить, что через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК более чем у 50% пациентов наблюдали клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования опросника SF-36, а также по шкалам общего благополучия и дополнительных проблем опросника FAMS. Более того, у 57% пациентов имелось значимое улучшение по общему баллу FAMS.

При анализе данных опросника оценки симптомов через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК выявлена тенденция к уменьшению выраженности всех актуальных симптомов, а уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости являлось статистически значимым. В целом полученные результаты согласуются с опубликованными данными отечественных и зарубежных исследований [2, 4, 5, 24]. Обратим внимание на наличие статистически значимых различий только для некоторых показателей. Необходимы дальнейшие исследования на большем количестве пациентов.

Учитывая небольшой объем выборки, как указывалось выше, нами проведен анализ клинически значимых изменений показателей качества жизни больных РС по шкалам опросников SF-36 и FAMS и продемонстрировано клинически значимое улучшение жизнеспособности, социального функционирования, общего благополучия и снижение уровня проблем при РС у большей части пациентов через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК.

Отдельно анализировали, как изменился уровень тревоги и депрессии после трансплантации. Оказалось, что после ВИСТ-АТГСК у пациентов уменьшился уровень депрессии, но остался без изменения уровень тревоги.

Имеются данные о том, что дебюту РС в ряде случаев предшествовали стрессовые факторы [25]. Сравнительный анализ качества жизни в группах пациентов с наличием или отсутствием стрессовых факторов в дебюте заболевания показал, что в группе пациентов без стрессовых факторов показатели до ВИСТ-АТГСК по большинству шкал SF-36, кроме ФФ, выше. Также в группе без стрессовых факторов лучше показатели по шкалам FAMS. В группе пациентов, у которых установлены стрессовые факторы до дебюта РС, выше показатели тревоги и депрессии. Полученные данные об ассоциации стресса до заболевания с низким качеством жизни у больных РС могут свидетельствовать о том, что стресс влияет не только на физиологические параметры, но и все аспекты жизни пациентов. Представляет интерес дальнейшее исследование особенностей изменения качества жизни после ВИСТ-АТГСК у пациентов с наличием или отсутствием стрессовых факторов в дебюте заболевания.

Еще одна задача исследования состояла в анализе изменений показателей качества жизни и психологических проблем у пациентов в группах с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК. У пациентов с клиническим улучшением установлена положительная динамика по всем шкалам опросников SF-36 и FAMS, а также уменьшение выраженности тревоги и депрессии через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК. У пациентов с клиническим ухудшением зарегистрирована отрицательная динамика по большинству шкал опросников SF-36 и FAMS. У этих пациентов имело место нарастание тревоги и депрессии. В группе пациентов с клинической стабилизацией большинство показателей качества жизни после ВИСТ-АТГСК было сходным с таковым до трансплантации. При этом отмечалось существенное улучшение общего и социального благополучия, но умеренное ухудшение по шкалам боли и ролевого эмоционального функционирования.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ВИСТ-АТГСК, являясь эффективным и безопасным методом лечения РС, положительно отражается на показателях качества жизни пациентов. Необходим дальнейший мониторинг качества жизни с использованием стандартизированных опросников для определения динамики в отдаленные сроки после ВИСТ-АТГСК. Информация об изменениях

качества жизни пациентов после ВИСТ-АТГСК наряду с клиническими данными может быть использована для обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с РС в Российской Федерации.

**Заключение.** С использованием комплекса стандартизированных опросников проведен анализ динамики качества жизни и спектра симптомов у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК. У больных РС, которым проведена ВИСТ-АТГСК в рамках апробации метода, через 12 мес. после трансплантации происходило улучшение качества жизни и снижение выраженности актуальных симптомов.

При анализе в группах пациентов с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК установлена ожидаемая динамика: у пациентов с клиническим улучшением имело место улучшение качества жизни по большинству показателей; у пациентов со стабилизацией большинство показателей качества жизни были сходными до и после ВИСТ-АТГСК; при клиническом ухудшении после ВИСТ-АТГСК показатели качества жизни ухудшались. Эти данные указывают на целесообразность дальнейшей оптимизации критериев отбора пациентов и различных этапов процедуры ВИСТ-АТГСК с целью получения оптимальных клинических результатов и, соответственно, улучшения качества жизни пациентов. К слову, полученные данные соответствуют современным критериям селекции пациентов с меньшими инвалидизацией и стажем заболевания (пациенты с РРС и ВПРС с «активными» очагами по данным МРТ) [26, 27].

Также необходим дальнейший мониторинг показателей качества жизни у пациентов с РС в отдаленные сроки после ВИСТ-АТГСК для оценки значимых для пациентов долгосрочных результатов этого метода лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A., Kapinas K., Sake-llari I., Kimiskidis V. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(8):631–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944 PMID: 9383225
2. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2021;28(4):9–21. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021;28(4):9–21. (In Russ.).] doi: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.
3. Giedraitiene N., Gasciauskaite G., Kaubrys G. Impact of autologous HSCT on the quality of life and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):15404.

doi: 10.1038/s41598-022-19748-7 PMID: 36100664; PMCID: PMC9470541.

4. Roberts F., Hobbs H., Jessop H., Bozzolini C., Burman J., Greco R. et al. Rehabilitation Before and After Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Patients With Multiple Sclerosis (MS): Consensus Guidelines and Recommendations for Best Clinical Practice on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party, Nurses Group, and Patient Advocacy Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Neurol.* 2020;11:556141. doi: 10.3389/fneur.2020.556141 PMID: 33362684; PMCID: PMC7759663.
5. Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Ионова Т.И., Мельниченко В.Я., Федоренко Д.А., Курбатова К.А. и др. Мониторинг параметров качества жизни у больных рассеянным склерозом при проведении высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2012;7(3):7–10. [Shevchenko Y.L., Kuznetsov A.N., Ionova T.I., Melnichenko V.Y., Fedorenko D.A., Kurbatova K.A. et al. Quality of life monitoring in multiple sclerosis patients undergoing high dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo Centra N.I. Pirogova.* 2012;7(3):7–10. (In Russ.).]
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. № 433н. «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 433n. July 10, 2015. “On approval of the Regulations on the organization of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (including the procedure for referral of patients for such medical care), the standard form of the protocol of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation”. (in Russ.).] [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ\\_№433н\\_от\\_10\\_июля\\_2015\\_г..pdf?1447421228](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ_№433н_от_10_июля_2015_г..pdf?1447421228)
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 июля 2015 г. № 474н. «О порядке дачи информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, формах информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 474n July 21, 2015. “On the procedure for giving informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation, forms of informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and refusal of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation”. (in Russ.).] [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ\\_№474н\\_от21июля\\_2015\\_г..pdf?1447419558](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ_№474н_от21июля_2015_г..pdf?1447419558)
8. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Гавриленко А.Н., Цынченко А.А., Лопатина Е.И., Скиба Я.Б. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией

- гемопозитических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):25–35. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Gavrilenko A.N., Tsynchenko A.A., Lopatina E.I., Skiba I.B. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: preliminary clinical results of approbation of the method. *Russian neurological journal*. 2022;27(5):25–35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35>
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. doi: 10.1001/jama.2013.281053 PMID: 24141714.
  10. Krokavcova M., van Dijk J.P., Nagyova I., Rosenberger J., Gavelova M., Gdovinova Z. et al. Perceived health status as measured by the SF-36 in patients with multiple sclerosis: a review. *Scand J Caring Sci*. 2009;23(3):529–38. doi: 10.1111/j.1471-6712.2008.00633x
  11. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995; MR-162-RC (available at [www.rand.org](http://www.rand.org)).
  12. Hays R.D., Morales L.S. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med*. 2001;33(5):350–7. doi: 10.3109/07853890109002089 PMID: 11491194.
  13. Cella D.F., Dineen K., Arnason B., Reder A., Webster K.A., Karabatsos G. et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*. 1996;47(1):129–39. doi: 10.1212/wnl.47.1.129 PMID: 8710066.
  14. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: Изд-во Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2021. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. Shevchenko Yu.L., editor. 4th ed., rev. and ad. M.: Pirogov National Medical and Surgical Centre Publ; 2021. (In Russ.)].
  15. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
  16. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1).
  17. [www.neurostatus.net](http://www.neurostatus.net)
  18. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer fort-tests and ANOVAs. *Front. Psychol*. 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>
  19. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2 Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
  20. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., Deryck O., Sellsag D., D'Haeseleer M. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(2):161–168. doi: 10.1007/s13760-018-0905-0 Epub 2018 Mar 13. PMID: 29536270.
  21. Burman J., Tolf A., Hogglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):147–155. doi: 10.1136/jnnp-2017-316271
  22. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Гилевич А.В., Черных Е.Р. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2002;74(7):22–26. [Sizikova S.A., Lisukov I.A., Kulagin A.D., Kryuchkova I.V., Gilevich A.V., Chernykh E.R. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2002;74(7):22–26. (In Russ.)].
  23. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., Афанасьев Б.В., Лисуков И.А., Козлов В.А. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии. *Неврологический журнал*. 2008;13(2):11–18. [Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N., Afanasyev B.V., Lisukov I.A., Kozlov V.A. et al. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. *Neurological Journal*. 2008;13(2):11–18. (In Russ.)].
  24. Burt R.K., Balabanov R., Burman J., Sharrack B., Snowden J.A., Oliveira M.C. et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(2):165–174. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743>
  25. Riise T., Mohr D.C., Munger K.L., Rich-Edwards J.W., Kawachi I., Ascherio A. Stress and the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(22):1866–71. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d74c5
  26. Boffa G., Signori A., Massacesi L., Mariottini A., Sbragia E., Cottone S. et al.; Italian BMT-MS Study Group and the Italian MS Register. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in People with Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2023;100(11):e1109–e1122. doi: 10.1212/WNL.0000000000206750
  27. Mariottini A., De Matteis E., Cencioni M.T., Muraro P.A. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis: Recent Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(9):507–520. doi: 10.1007/s11910-023-01290-2

Поступила 08.08.2023

Принята к печати 05.02.2024