



© Коллектив авторов, 2024

УДК [616.832-004.2-08 : 611.013-089.843] : 616-092.11

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-44-55>

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>,  
Т. П. Никитина<sup>2</sup>, Н. М. Порфирьева<sup>3</sup>, Т. И. Ионова<sup>2</sup>, Н. А. Тотолян<sup>1</sup>, А. Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Россия

## АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Поступила в редакцию 09.05.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

### Резюме

**Введение.** К настоящему времени накоплены данные, указывающие на высокую эффективность метода ВИСТ-АТГСК и возможность сохранения и улучшения качества жизни пациентов после его применения.

**Цель.** Проанализировать динамику качества жизни с использованием стандартизованных инструментов его оценки у пациентов с РС в течение 3 лет после применения ВИСТ-АТГСК, участвовавших в программе клинической апробации метода.

**Методы и материалы.** В одноцентровое наблюдательное исследование включен 21 пациент (10 женщин, 11 мужчин) с достоверным диагнозом РС, которым проводили ВИСТ-АТГСК в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России в соответствии с протоколом клинической апробации. Распределение по типам течения РС: ремиттирующий (РРС) – 16 (76,2 %), вторично-прогрессирующий (ВПРС) – 4 (19 %), первично-прогрессирующий (ППРС) – 1 пациент (4,8 %). Оценку качества жизни (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) и степени выраженности инвалидизации (EDSS) у всех пациентов проводили до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК.

**Результаты.** Через 3 года после ВИСТ-АТГСК зафиксировано значимое уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках. Уровень тревоги уменьшился более чем у 50 % пациентов. Выявлена прямая зависимость динамики клинических характеристик и данных шкал опросника SF-36; при этом через 36 месяцев отмечалось улучшение всех параметров шкалы.

**Заключение.** Оценка показателей опросников качества жизни позволяет подтвердить эффективность и значимость терапии не только с точки зрения объективных клинико-радиологических параметров, необходимых для доказательной базы метода лечения, но и с позиции пациента, что в условиях хронического прогрессирующего процесса является неотъемлемым фактором для назначения терапевтического вмешательства.

**Ключевые слова:** высокодозная иммуносупрессивная терапия, рассеянный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, качество жизни, опросник, SF-36, CSP-MS42

**Для цитирования:** Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А., Залялов Ю. Р., Скиба Я. Б., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Ионова Т. И., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д. Анализ качества жизни у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3 лет после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2024; 31(2):44–55. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-44-55>.

\* Автор для связи: Алексей Юрьевич Полушин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [alexpolushin@yandex.ru](mailto:alexpolushin@yandex.ru).

Alexey Yu. Polushin<sup>1\*</sup>, Evgeniya I. Lopatina<sup>1</sup>, Alexander A. Tsynchenko<sup>1</sup>, Yuri R. Zalyalov<sup>1</sup>, Iaroslav B. Skiba<sup>1</sup>, Tatiana P. Nikitina<sup>2</sup>, Natalia M. Porfirieva<sup>3</sup>, Tatyana I. Ionova<sup>2</sup>, Natalia A. Totolyan<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<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

## ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITHIN 3 YEARS AFTER HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 09.05.2024; accepted 24.06.2024

### Summary

**Introduction.** To date, data have been accumulated indicating the high effectiveness of the HDIT-AHSCT and the possibility of preserving and improving the quality of life of patients after its application.

**The objective** was to analyze the dynamics of quality of life using standardized assessment tools in patients with MS for 3 years after the use of HDIT-AHSCT, who participated in the program of clinical approbation of the method.

**Methods and materials.** The single-center observational study included 21 patients (10 women, 11 men) with a reliable diagnosis of MS, who underwent HDIT-AHSCT at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University in accordance with the protocol of clinical approbation. Distribution by type of MS course: remitting (RMS) 16 (76.2 %), secondary progressive (SPMS) 4 (19 %), primary progressive (PPMS) 1 patient (4.8 %). The assessment of quality of life (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) and severity of disability (EDSS) in all patients was performed before, 12 and 36 months after HDIT-AHSCT.

**Results.** Three years after the HDIT-AHSCT, a significant decrease in weakness, feelings of constant fatigue and rapid fatigue during exertion was recorded. The level of anxiety decreased in more than 50 % of patients. A direct relationship between the dynamics of clinical characteristics and the data of the scales of the SF-36 questionnaire was revealed; at the same time, after 36 months, an improvement in all parameters of the scale was noted.

**Conclusion.** The assessment of the indicators of the quality of life questionnaires allows us to confirm the effectiveness and significance of therapy not only from the point of view of objective clinical and radiation parameters necessary for the evidence base of the treatment method, but also from the patient's position, which in conditions of a chronic progressive process is an integral factor for the appointment of therapeutic intervention.

**Keywords:** high-dose immunosuppressive therapy, multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, quality of life, questionnaire, SF-36, CSP-MS42

**For citation:** Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A., Zalyalov Yu. R., Skiba I. B., Nikitina T. P., Porfirieva N. M., Ionova T. I., Totolyan N. A., Kulagin A. D. Analysis of the quality of life in patients with multiple sclerosis within 3 years after high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):44–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-44-55>.

\* **Corresponding author:** Alexey Yu. Polushin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является хроническим заболеванием, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием чего является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) применяется для лечения РС почти 30 лет [1]. К настоящему времени накоплены данные, указывающие на высокую эффективность метода и возможность сохранения и улучшения качества жизни пациентов после его применения [2–5].

Наряду с оценкой клинической эффективности высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) [6], на сегодняшний день в медицине большое внимание уделяется

определению исходов, сообщаемых пациентами (patient-reported outcomes). В связи с тем, что РС сопровождается не только нарушениями физического функционирования, но и отклонениями в психической и социальной сферах, целесообразно использовать валидированные опросники для оценки связанного со здоровьем качества жизни (КЖ), которые могут более полно отражать реальные недостатки и преимущества метода лечения с позиций пациента.

**Цель** исследования — проанализировать динамику качества жизни с использованием стандартизированных инструментов его оценки у пациентов с РС в течение 3 лет после применения ВИСТ-АТГСК, участвовавших в программе клинической апробации метода.

### МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В одноцентровое наблюдательное исследование включен 21 пациент (10 женщин, 11 мужчин) с достоверным диагнозом РС, которым проводили ВИСТ-АТГСК в ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова»

Таблица 1

**Шкалы, применявшиеся для оценки качества жизни пациентам с рассеянным склерозом, прошедших клиническую апробацию с применением ВИСТ-АТГСК**

Table 1

**Scales used to assess the quality of life of patients with multiple sclerosis who have been clinically tested with HDIT-AHSCT**

Шкала	Подшкалы	Комментарий	Источник
SF-36 опросник качества жизни (The Short Form-36)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– физического функционирования (ФФ)</li> <li>– ролевого физического функционирования (РФФ)</li> <li>– боли (Б)</li> <li>– общего здоровья (ОЗ)</li> <li>– жизнеспособности (Ж)</li> <li>– социального функционирования (СФ)</li> <li>– ролевого эмоционального функционирования (РЭФ)</li> <li>– психического здоровья (ПЗ)</li> </ul>	Данные опросника 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. Изменения показателей по шкалам опросника на 6 и более баллов считаются клинически значимым у больных РС	[8–10]
FAMS опросник оценки качества жизни при РС (Functional Assessment of Multiple Sclerosis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– подвижность (7 вопросов)</li> <li>– симптомы (7 вопросов)</li> <li>– эмоциональное благополучие (7 вопросов)</li> <li>– общее благополучие (7 вопросов)</li> <li>– мышление и утомляемость (9 вопросов)</li> <li>– семейное/социальное благополучие (7 вопросов)</li> <li>– 14 пунктов</li> <li>– дополнительные проблемы (включает вопросы, характеризующие специфичные для РС проблемы, но не включенные в другие шкалы)</li> </ul>	Данные опросника после процедуры шкалирования представляют в баллах – чем выше балл, тем лучше качество жизни. Также предполагается расчет общего балла по опроснику. Изменение показателей по опроснику на 3 балла и более является клинически значимым	[11]
CSP-MS42 опросник оценки симптомов при РС (Comprehensive Symptom profile)	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»)	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»	[12]
HADS госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)	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	При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой из 2 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	[13]

Минздрава России в соответствии с протоколом клинической апробации. Средний возраст на момент процедуры составил 35 лет (от 28 до 50 лет), при этом более 50 % пациентов были в возрастной группе от 26 до 35 лет. Медиана интервала времени от постановки диагноза до ВИСТ-АТГСК составила 8 лет. Распределение по типам течения рассеянного склероза (РС): ремиттирующий (РРС – 16 (76,2 %)), вторично-прогрессирующий (ВПРС – 4 (19 %)), первично-прогрессирующий (ППРС – 1 пациент

(4,8 %)). Выраженность инвалидизации по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) на момент ВИСТ-АТГСК составила 5,0 [2,0; 6,0] баллов. При этом в ранговом отношении у 10 пациентов (47,6 %) балл по EDSS составлял от 1,0 до 4,0, т. е. без ограничений функции ходьбы, а у 10 – от 4,5 до 6,0 баллов, с ограничением дистанции ходьбы вплоть до необходимости односторонней поддержки. У единственного пациента с ППРС балл по EDSS составил 6,5, что считается максимально допустимым

Таблица 2

Средние показатели качества жизни у больных РС до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК (согласно опроснику SF-36)

Table 2

Quality of life means in MS patients before, 12 and 36 months after HDIT-AHSCT (by SF-36 questionnaire)

Опросник	Шкала	Среднее значение (стандартная ошибка)			p'
		До ВИСТ-АТГСК	Через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК	Через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК	
SF-36	ФФ	53,2 (6,3)	57,2 (7,2)	56,6 (8,0)	0,606
	РФФ	33,5 (8,2)	42,8 (8,2)	55,9 (10,2)	0,087
	Б	76,1 (5,8)	84,8 (4,4)	79,9 (6,9)	0,175
	ОЗ	53,3 (5,0)	50,9 (4,9)	53,5 (4,1)	0,757
	Ж	43,1 (4,0)	52,6 (4,4)	50,0 (5,7)	<b>0,01<sup>1</sup>;</b> 0,365 <sup>2</sup>
	СФ	61,1 (5,3)	78,4 (5,4)	72,4 (7,3)	<b>0,045<sup>1</sup>;</b> 0,43 <sup>2</sup>
	РЭФ	47,3 (8,9)	56,6 (7,6)	59,2 (8,9)	0,350
	ПЗ	63,8 (4,4)	66,9 (4,2)	60,7 (5,2)	0,381
	ФКЗ	40,1 (1,8)	41,8 (2,4)	40,4 (3,3)	0,241
	ПКЗ	42,4 (2,5)	46,7 (2,5)	44,0 (3,3)	0,134

Примечание: \* – сравнение с помощью обобщенных оценочных уравнений; <sup>1</sup> уровень различий показателей через 12 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони, <sup>2</sup> уровень различия показателей через 36 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони. 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), физический компонент здоровья (ФКЗ), психический компонент здоровья (ПКЗ)

порогом для ВИСТ-АТГСК, за исключением случаев злокачественного быстро прогрессирующего течения [7]. Более подробная характеристика пациентов представлена в работе, посвященной клиническим результатам [6].

Этапы ВИСТ-АТГСК соответствовали стандартам European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): мобилизация гемопоэтических CD34+ стволовых клеток, аферез, криоконсервация трансплантата, режим кондиционирования, переливание трансплантата, иммунотерапия, преодоление ожидаемой гематологической токсичности (этапы подробно описаны ранее [2]). Режим кондиционирования соответствовал заявленному протоколу апробации метода: циклофосфамид 200 мг/кг, ритуксимаб в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с протоколом исследования оценку качества жизни у всех пациентов проводили до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК (табл. 1).

Клиническую эффективность ВИСТ-АТГСК оценивали по шкале инвалидизации EDSS [14, 15]. При увеличении EDSS на 0,5 и более баллов эффективность определяли как «клиническое ухудшение»; при уменьшении EDSS более чем на 0,5 балла регистрировали «клиническое улучшение»; при отсутствии изменений EDSS за анализируемый период – стабилизацию. Изменения EDSS подтверждались ежегодно с фиксацией параметра с интервалом в 24 недели.

*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 критерия Вилкоксона. Сравнение показателей качества жизни через 12 и 36 месяцев после ТГСК с исходными показателями выполняли с помощью метода обобщенных оценочных уравнений (generalized estimating equations, GEE). В случае выявления различий проводили парные апостериорные сравнения показателей на конкретном сроке после ТГСК в сравнении с исходными показателями с помощью критерия Бонферрони.

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  $ES > 0,8$ . Анализ проводили в статистическом пакете SPSS 23.0.

Таблица 3

Средние показатели качества жизни у больных РС до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК согласно опроснику FAMS

Table 3

Quality of life means in MS patients before, 12 and 36 months after HDIT-AHSCT (by FAMS)

Опросник	Шкалы	Среднее значение (стандартная ошибка)			p*
		До ВИСТ-АТГСК	Через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК	Через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК	
FAMS	П	13,7 (1,5)	15,9 (1,8)	15,0 (2,0)	0,145
	С	21,0 (1,0)	22,6 (1,0)	22,2 (1,3)	0,209
	ЭБ	19,6 (1,5)	20,0 (1,6)	19,0 (1,9)	0,690
	ОБ	16,1 (1,3)	18,0 (1,5)	17,4 (1,5)	0,423
	МиУ	19,9 (2,1)	23,2 (1,7)	23,1 (1,9)	0,309
	СБ	21,5 (0,8)	21,2 (1,1)	20,5 (1,2)	0,614
	ДП	34,3 (1,5)	38,9 (2,0)	35,3 (2,3)	<b>0,026<sup>1</sup>;</b> 1,0002
	Общий балл	114,4 (6,8)	121,0 (7,0)	116,5 (8,8)	0,385

Примечание: \* – сравнение с помощью обобщенных оценочных уравнений; <sup>1</sup> уровень различий показателей через 12 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони; <sup>2</sup> уровень различия показателей через 36 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони. Шкалы опросника FAMS: подвижность (П), симптомы (С), эмоциональное благополучие (ЭБ), общее благополучие (ОБ), мышление и утомляемость (МиУ), семейное/социальное благополучие (СБ), дополнительные проблемы (ДП).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 и 3 представлены средние показатели качества жизни по шкалам опросников SF-36 и специальному опроснику оценки качества жизни при РС (Functional Assessment of Multiple Sclerosis) (FAMS) до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК. Сравнение параметров после процедуры с исходными показателями выполнили с помощью метода «обобщенные оценочные уравнения» (generalized estimating equations, GEE).

Как видно из данных табл. 2, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК отсутствуют значимые изменения почти по всем шкалам SF-36, за исключением жизнеспособности (Ж) и социального функционирования (СФ): через 12 месяцев после терапии выявлено значимое улучшение жизнеспособности (52,6 против 43,1,  $p = 0,01$ ) и социального функционирования (78,4 против 61,1,  $p = 0,045$ ).

Как видно из данных табл. 3, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК отсутствуют значимые изменения почти по всем шкалам FAMS, за исключением дополнительных проблем (ДП) – через 12 месяцев после трансплантации выявлено значимое улучшение по шкале дополнительных проблем (38,96 против 34,3,  $p = 0,026$ ).

Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через 1 и 3 года после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника SF-36 представлено, соответственно, на рис. 1, а, б.

Как видно из рис. 1, через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК у  $\geq 50\%$  пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функцио-

нирования. Сохраняется тенденция, отмеченная через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК (рис. 1а).

Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через год и через 3 года после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника FAMS представлено, соответственно, на рис. 2, а, б. Согласно данным рисунка, через 12 месяцев по большинству шкал улучшение наблюдали более чем у трети пациентов, а по общему баллу опросника FAMS – у большинства пациентов. Через 3 года после ВИСТ-АТГСК данная тенденция сохранялась. Также у 50% пациентов через 36 месяцев после процедуры имелось значимое улучшение по шкале мышление и утомляемость (МиУ) опросника FAMS (рис. 2).

В табл. 4 представлены средние значения **выраженности распространенных симптомов** у пациентов до ВИСТ-АТГСК, через 12 месяцев и 36 месяцев после процедуры. Выраженность большинства симптомов уменьшается.

Через 12 месяцев после процедуры ТГСК установлено значимое уменьшение слабости ( $p = 0,029$ ), чувства постоянной усталости ( $p = 0,006$ ) и быстрой утомляемости при нагрузках ( $p = 0,044$ ) по сравнению с исходными показателями. Через 36 месяцев после ТГСК выявлено значимое уменьшение слабости по сравнению с уровнем до ТГСК ( $p = 0,015$ ).

До ВИСТ-АТГСК медиана **уровня тревоги** составила 5,0 баллов [3,5; 9,5], медиана уровня депрессии – 5,0 баллов [3,0; 9,5]. Через 3 года после трансплантации у 11 пациентов (55%) зарегистрировано уменьшение тревоги, у 1 пациента (5%) уровень тревоги не изменился, у 8 пациентов (40%) – увеличился. У 9 пациентов (45%) уменьшился уровень

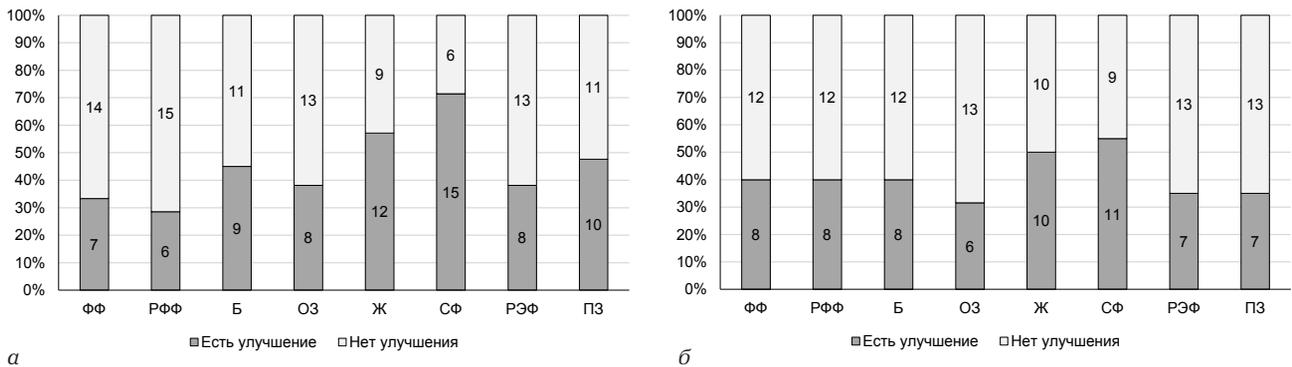


Рис. 1. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через 12 (а) и 36 месяцев (б) после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника SF-36: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье

Fig. 1. Distribution of patients according to the presence of significant improvement in the quality of life 12 (a) and 36 months (b) after HDIT-AHSCT according to the scales of the SF-36 questionnaire: PF – physical functioning; RPF – role – physical functioning; P – pain; GH – general health; V – vitality; SF - social functioning; REF – role – emotional functioning; MH - mental health

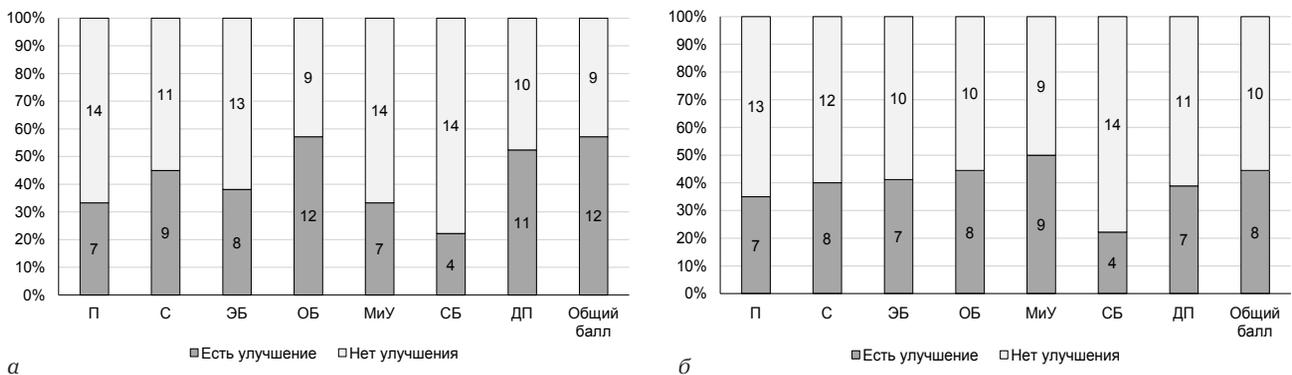


Рис. 2. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через 12 (а) и 36 месяцев (б) после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника FAMS: П – подвижность; С – симптомы; ЭБ – эмоциональное благополучие; ОБ – общее благополучие; МиУ – мышление и утомляемость; СБ – семейное/социальное благополучие; ДП – дополнительные проблемы

Fig. 2. Distribution of patients according to the presence of significant improvement in the quality of life 12 (a) and 36 months (b) after HDIT-AHSCT according to the scales of the FAMS questionnaire: M – mobility; S – symptoms; EWB – emotional well – being; GWB - general well-being; Th&F – thinking and fatigue; F/SWB – family/social well – being; AP – additional problems

Таблица 4

**Средние значения выраженности распространенных симптомов у пациентов с РС до, через 12 месяцев и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК**

Table 4

**Means of severity of frequent symptoms in MS patients before, 12 months and 36 months after HDIT-AHSCT**

Основные симптомы	До ВИСТ-АТГСК, n = 21		Через 12 мес после ВИСТ-АТГСК, n = 21		Через 3 года после ВИСТ-АТГСК, n = 20	
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.
Тяжесть в ногах	5,82	3,45	5,10	3,74	4,70	3,64
Нарушения координации движений при ходьбе	5,55	3,94	5,00	3,48	4,68	3,61
Шаткость походки	5,82	3,97	5,05	3,51	4,75	3,75
Чувство неуверенности при ходьбе	6,05	3,98	5,05	3,56	4,70	3,76
Учащенное мочеиспускание	4,23	3,34	3,19	2,87	4,35	3,03
Плохая переносимость жаркой погоды	5,50	4,31	4,81	3,92	5,32	4,16
Слабость	6,50	3,17	4,48	3,47	4,53	3,60
Чувство постоянной усталости	6,27	3,41	3,62	3,29	4,50	3,69
Быстрая утомляемость при нагрузках	6,95	3,40	5,33	3,44	5,50	3,69
Снижение работоспособности	6,00	3,65	4,67	3,54	4,70	3,79
Снижение концентрации внимания	4,23	2,83	2,95	2,54	2,55	2,61
Трудности с засыпанием	3,91	3,22	3,33	3,35	3,50	3,61

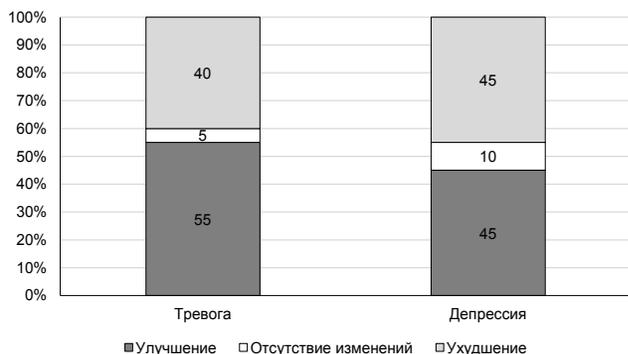


Рис. 3. Распределение пациентов с РС согласно динамике тревоги и депрессии через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК

Fig. 3. Distribution of MS patients according to changes of anxiety and depression at 36 months after HDIT-AHSCT

депрессии, у 2 пациентов (10 %) остался без изменений и у 9 пациентов (45 %) уровень депрессии увеличился (рис. 3).

Выполнен анализ изменений показателей качества жизни у пациентов в группах с **разным клиническим ответом на лечение** — пациенты с улучшением по EDSS через 36 месяцев ( $n = 10$ ), пациенты со стабилизацией ( $n = 5$ ) и пациенты с ухудшением ( $n = 4$ ). Средние значения изменений показателей качества жизни (дельта) по шкалам опросников SF-36 и FAMS через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК представлены на рис. 4, 5.

Как видно из рис. 4 и 5, у пациентов с клиническим улучшением наблюдалась положительная динамика по всем шкалам опросников SF-36, максимальная для шкал боли (Б) и ролевое физическое функционирование (РФФ) (величина эффекта  $ES = 0,983$  и  $0,477$  соответственно), а также по всем шкалам FAMS, максимальная для общего балла (величина эффекта  $ES = 0,512$ ) и эмоционального благополучия (ЭБ) ( $ES = 0,558$ ). У пациентов с клиническим ухудшением через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК зарегистрирована отрицательная динамика по большинству шкал опросника SF-36 (кроме шкал Ж и РЭФ (ролевое эмоциональное функционирование), по ним показатели улучшились) и для всех шкал FAMS. Максимально выраженная отрицательная динамика зарегистрирована по шкалам Б ( $ES = 4,125$ ) и общее здоровье (ОЗ) ( $ES = 1,108$ ) опросника SF-36, а также эмоциональное благополучие ( $ES = 0,508$ ) и ДП ( $ES = 0,932$ ) опросника FAMS. В группе пациентов с клинической стабилизацией отмечалось улучшение по шкалам РФФ, Ж, СФ ( $ES = 0,348$ ,  $ES = 0,228$ ,  $ES = 0,944$  соответственно). Без изменений остались показатели по шкале РЭФ ( $\Delta = 0$ ) и практически без изменения показатели по шкалам подвижности (П) и симптомов (С) по FAMS ( $\Delta = 0,4$ ). При этом у пациентов данной группы имелось ухудшение по шкалам боли ( $ES = 0,630$ ) и ОЗ ( $ES = 0,151$ ) опросника SF-36, а также шкалам ЭБ ( $ES = 0,326$ ), семейное/социальное благо-

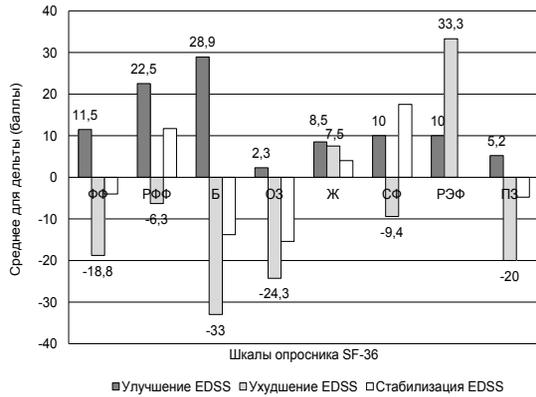
получие (СБ) ( $ES = 358$ ) и общего балла опросника FAMS ( $ES = 0,068$ ).

В настоящее время ВИСТ-АТГСК для лечения РС и других аутоиммунных заболеваний применяется во многих странах Европы и Америки [16, 17]. В России этот метод для лечения РС применяют с 1999 г. [18, 19], однако он до сих пор не входит в клинические рекомендации. Тем не менее, помимо того, что за последние годы показана высокая эффективность метода при лечении пациентов с рефрактерными к стандартной терапии формами РС, также имеются данные о том, что после ВИСТ-АТГСК наблюдается улучшение качества жизни пациентов [3–5, 20]. Современные требования медицины ориентируются, в том числе, на эффекты лечения, основанные на пациент-ориентированном подходе. В фокусе таких заболеваний — рассеянный склероз, в абсолютном большинстве случаев приводящий к инвалидизации и значимому снижению качества жизни, включая прогрессирующие нарушения физического, психоэмоционального и социального функционирования [11]. Следовательно, для определения эффективности ВИСТ-АТГСК при РС целесообразно оценивать как клиническую эффективность и безопасность, так и качество жизни пациентов.

Согласно предварительным результатам апробации метода ВИСТ-АТГСК в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, в краткосрочной перспективе продемонстрированы его безопасность и эффективность [6]. Через год после ВИСТ-АТГСК наблюдалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, стабилизация клинико-лучевой активности РС у большинства пациентов. Улучшение, значительное улучшение и стабилизация состояния по критериям апробационного протокола отмечено у 86 % пациентов, что, в целом, соответствует результатам зарубежных данных [21].

В данной работе проанализированы изменения качества жизни пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК. Применение стандартизированных опросников позволило комплексно оценить эффективность процедуры с позиции пациентов.

Через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК имелась тенденция к улучшению показателей качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36 (кроме шкалы общего здоровья, и по большинству шкал специального опросника FAMS). Через 36 месяцев эта тенденция сохранилась. Как и через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК, в исследуемой точке более чем у 50 % пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования опросника SF-36. Похожие тенденции отмечены при анализе данных специального опросника FAMS — улучшение параметров выявлено в основном у пациентов с зафиксированным клиническим улучшением. Представленные изменения показав-



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).

Рис. 4. Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам SF-36 через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК по сравнению с исходными значениями

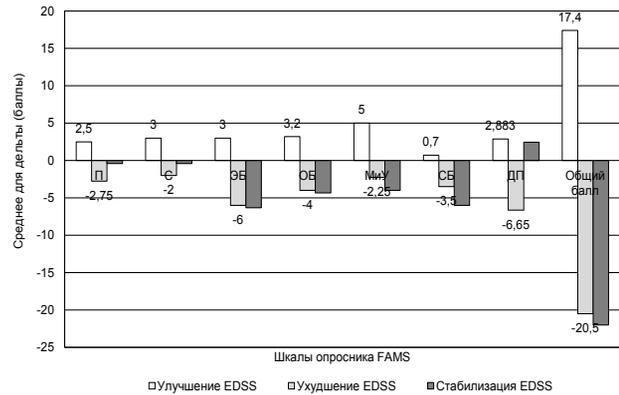
Fig. 4. Mean changes (delta) in quality of life parameters according to the SF-36 scales at 36 months after HDIT-AHSCT as compared with base-line

телей качества жизни по шкалам опросников SF-36 и FAMS в сочетании с ранее представленными данными клинической эффективности метода [6] указывают на тот факт, что максимальный эффект достигается у пациентов, своевременно вошедших на этап ВИСТ-АТГСК [22].

При анализе данных опросника оценки симптомов через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК выявлена тенденция к уменьшению выраженности всех актуальных симптомов, что наблюдалось и через 12 месяцев. При этом, как и через год после ВИСТ-АТГСК, уменьшение слабости являлось статистически значимым. Стоит отметить статистически незначимое усугубление нарушений функций тазовых органов через 36 месяцев, что на этапе отбора на ВИСТ-АТГСК может указывать на потенциальное отсутствие положительной динамики данного патологического состояния. В целом, полученные результаты согласуются с опубликованными данными отечественных и зарубежных исследований [2, 4, 5, 21, 23].

Несмотря на то, что через 3 года после трансплантации у 55 % пациентов (n = 11) зарегистрировано уменьшение тревоги, у 40 % (n = 8) уровень тревоги увеличился. По уровню депрессии через 36 месяцев после ТГСК зарегистрированы разнонаправленные изменения (по 9 человек (45 %) в группах с улучшением и ухудшением соответственно). Стоит отметить, что увеличение тревоги и депрессии было характерно для пациентов с прогрессирующим типом течения и у всех пациентов с баллом по шкале Эшворта до ТГСК более двух. Данные результаты, вероятно, связаны с недостижением спектра ожиданий пациентов, вошедших на этап трансплантации с выраженной инвалидизацией без данных за активный процесс по результатам МРТ.

Значимым оказался фактор **клинического ответа на лечение: у пациентов с улучшением** (n = 10)



Шкалы опросника FAMS: подвижность (П), симптомы (С), эмоциональное благополучие (ЭБ), общее благополучие (ОБ), мышление и утомляемость (МиУ), семейное/социальное благополучие (СБ), дополнительные проблемы (ДП)

Рис. 5. Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам FAMS через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК по сравнению с исходными значениями

Fig. 5. Mean changes (delta) in the quality of life parameters according to FAMS scales at 36 months after HDIT-AHSCT as compared with base-line

через 36 месяцев отмечалось улучшение показателей по всем шкалам опросника SF-36, но в особенности физического и ролевого физического функционирования, а также показателя по шкале боли. У пациентов со стабилизацией отмечалась разнонаправленная динамика (особенно стоит отметить улучшение социального функционирования и ухудшение общего здоровья). У пациентов с неэффективностью метода, проявлявшейся усугублением инвалидизации, отмечено ухудшение практически всех параметров, в особенности уровня боли, общего и психического здоровья и физического функционирования.

Результаты посттрансплантационного исследования показали, что по данным опросника FAMS при сравнении параметров методом обобщенных оценочных уравнений значимой динамики в общей группе пациентов, пролеченных методом ВИСТ-АТГСК, не выявлено.

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 36 месяцев после трансплантации зафиксировано сохранение качества жизни и снижение выраженности актуальных симптомов, достигнутых к 12 месяцев после лечения.

При анализе групп пациентов с разной клинической эффективностью в срок 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК подтверждена динамика, которая отмечена на более ранних сроках – через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК: у пациентов с клинической эффективностью метода имело место клинически значимое улучшение качества жизни по большинству показателей. На фоне стабилизации состояния большинство показателей качества

жизни были сходными до и после процедуры. При клиническом ухудшении после ВИСТ-АТГСК показатели качества жизни либо не улучшались, либо ухудшались. Представленные данные указывают на целесообразность дальнейшей оптимизации критериев отбора пациентов для ВИСТ-АТГСК с целью получения оптимальных клинических результатов на фоне достигнутого снижения рисков предложенного метода иммунной реконституции [24–26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что данные качества жизни остаются стабильно положительными в течение 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК и незначимо меняются в сравнении с 12 месяцев от процедуры за исключением таких параметров, как жизнеспособность и социальное функционирование, которые значимо улучшились через 12 месяцев по сравнению с исходными показателями, а через 36 месяцев стали сопоставимы с показателями до ВИСТ-АТГСК.

Через 3 года после ВИСТ-АТГСК зафиксировано значимое уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках. Слабость была значимо ниже через 12 и 36 месяцев после трансплантации по сравнению с исходным уровнем. Через 3 года после ВИСТ-АТГСК **уровень тревоги** уменьшился или остался прежним более чем у 50 % пациентов.

Выявлена прямая зависимость динамики клинических характеристик и показателей по шкалам опросника SF-36. При этом значимой динамики через 36 месяцев после ТГСК не выявлено. При анализе показателей по опроснику FAMS значимой динамики в общей группе пациентов не выявлено.

Оценка показателей комплекса опросников качества жизни позволяет подтвердить эффективность и значимость терапии не только с точки зрения объективных клинико-лучевых параметров, необходимых для доказательной базы метода лечения, но и с позиций пациента, что в условиях хронического прогрессирующего заболевания является неотъемлемым фактором для назначения терапевтического вмешательства.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis. – P. first results of a pilot study // *Bone Marrow Transplant.* – 1997. – Vol. 20, № 8. – P. 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. – Т. 28, № 4. – С. 9–21. 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. – Vol. 12, № 1. – P. 15404. DOI: 10.1038/s41598-022-19748-7. PMID: 36100664; PMCID: PMC9470541.

4. Roberts F., Hobbs H., Jessop H. 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. – Vol. 11. – P. 556141. DOI: 10.3389/fneur.2020.556141. PMID: 33362684; PMCID: PMC7759663.

5. Шевченко Ю. Л., Кузнецов А. Н., Ионова Т. И. и др. Мониторинг параметров качества жизни у больных рассеянным склерозом при проведении высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кровяных стволовых клеток // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.* – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 7–10.

6. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Гавриленко А. Н. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода // *Российский неврологический журнал.* – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 25–35. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.

7. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // *Bone Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 283–306. DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0.

8. Krokavcova M., van Dijk J. P., Nagyova I. et al. Perceived health status as measured by the SF-36 in patients with multiple sclerosis: a review // *Scand J Caring Sci.* – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 529–38. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2008.00633x.

9. 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. Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, MR-162-RC, 1995. URL: [https://www.rand.org/pubs/monograph\\_reports/MR162.html](https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html) (accessed 20.10.2022).

10. Hays R. D., Morales L. S. The RAND-36 measure of health-related quality of life // *Ann Med.* – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 350–7. DOI: 10.3109/07853890109002089. PMID: 11491194.

11. Cella D. F., Dineen K., Arnason B. et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument // *Neurology.* – 1996. – Vol. 47, № 1. – P. 129–39. DOI: 10.1212/wnl.47.1.129. PMID: 8710066.

12. 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.

13. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67. – P. 361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

14. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1) (дата обращения 20.07.24).

15. Neurostatus. URL: [www.neurostatus.net](http://www.neurostatus.net) (accessed: 20.07.24).

16. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs // *Front. Psychol.* – 2013. – Vol. 4. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00863.

17. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Acta Neurol Belg.* – 2018. – Vol. 118, № 2. – P. 161–168. DOI: 10.1007/s13760-018-0905-0. PMID: 29536270.

18. Burman J., Tolf A., Hoggglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2018. – Vol. 89, № 2. – P. 147–155. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271.

19. Сизикова С. А., Лисуков И. А., Кулагин А. Д. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив.* – 2002. – Т. 74, № 7. – P. 22–26.

20. Шевченко Ю. Л., Новик А. А., Кузнецов А. Н., Афанасьев Б. В. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии // *Неврологический журнал.* – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 11–18.

21. Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А. и др. Качество жизни больных рассеянным склерозом после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток // *Российский неврологический журнал.* – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 25–35. DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35.

22. Riise T., Mohr D. C., Munger K. L. et al. Stress and the risk of multiple sclerosis // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76, № 22. – P. 1866–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d74c5.

23. Полушин А. Ю., Залядов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скоромец А. А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 53–64. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.7.

24. Bose G., Atkins H. L., Bowman M., Freedman M. S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves fatigue in multiple sclerosis // *Mult Scler.* – 2019. – Vol. 25, № 13. – P. 1764–1772. DOI: 10.1177/1352458518802544. PMID: 30251913.

25. Boffa G., Signori A., Massacesi L. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in people with active secondary progressive multiple sclerosis // *Neurology.* – 2023. – Vol. 100, № 11. – P. e1109–e1122. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206750.

26. 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. – Vol. 23, № 9. – P. 507–520. DOI: 10.1007/s11910-023-01290-2.

## REFERENCES

1. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A. 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. 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. et al. Rehabilitation before and after autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) 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. Shevchenko Yu. L., Kuznetsov A. N., Ionova T. I. et al. Quality of life monitoring in multiple sclerosis patients undergoing high dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Vestnik Nacionalnogo medicno-hirurgicheskogo Centra N. I. Pirogova.* 2012;7(3):7–10. (In Russ.).

6. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Gavrilenko A. N. 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.). DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.

7. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2):283–306. DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0.

8. Krokavcova M., van Dijk J. P., Nagyova I. 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.

9. 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. Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, MR-162-RC, 1995. URL: [https://www.rand.org/pubs/monograph\\_reports/MR162.html](https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html) (accessed 20.10.2022).

10. 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.
11. Cella D. F., Dineen K., Arason B. 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.
12. Novik A. A., Ionova T. I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. 4th ed., rev. and ad. Shevchenko Yu. L., eds. M., Pirogov National Medical and Surgical Centre Publ, 2021. (In Russ.).
13. 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.
14. Rubricator of clinical recommendations. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1) (accessed: 20.07.24).
15. Neurostatus. URL: [www.neurostatus.net](http://www.neurostatus.net) (accessed: 20.07.24).
16. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 2013;4. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00863.
17. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. 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. PMID: 29536270.
18. 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.
19. Sizikova S. A., Lisukov I. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune disease. *Therapeutic Archive.* 2002;74(7):22–26. (In Russ.).
20. Shevchenko Yu. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N., Afanasyev B. V. 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.).
21. Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A. et al. Quality of life of patients with multiple sclerosis after high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Russian neurological journal.* 2024;29(1):25–35. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35.
22. Riise T., Mohr D. C., Munger K. L. et al. Stress and the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(22):1866–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d74c5.
23. 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: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(3):53–64. (In Russ.). DOI:10.54101/ACEN.2022.3.7.
24. Bose G., Atkins H. L., Bowman M., Freedman M. S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25(13):1764–1772. DOI: 10.1177/1352458518802544. PMID: 30251913.
25. Boffa G., Signori A., Massacesi L. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in people with active secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2023;100(11):e1109–e1122. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206750.
26. 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.

### Информация об авторах

**Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-невролог, доцент, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Лопатина Евгения Ивановна**, врач-невролог отделения трансплантации и химиотерапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях Научно-клинического центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1647-1213; **Цынченко Александр Александрович**, врач-гематолог отделения трансплантации и химиотерапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях Научно-клинического центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0015-4777; **Залыалов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, зав. отделением трансплантации и химиотерапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях Научно-клинического центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Скиба Ярослав Богданович**, кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники, научный сотрудник НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Никитина Татьяна Павловна**, кандидат медицинских наук, врач-методист отдела мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8279-8129; **Порфирьева Наталья Михайловна**, научный сотрудник Межнационального центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3329-2743; **Ионова Татьяна Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9431-5286; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

### Information about authors

**Polushin Alexey Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Chief of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor, Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Lopatina Evgeniya I.**, Nephrologist of the Department of Transplantation and Chemotherapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia),

ORCID: 0000-0003-6715-1213; **Tsynchenko Alexander A.**, Hematologist of the Department of Transplantation and Chemotherapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0015-4777; **Zalyalov Yuri R.**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Transplantation and Chemotherapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Skiba Iaroslav B.**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Clinic, Research Fellow of the Research Laboratory of Neurooncology and Autoimmune Diseases, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Nikitina Tatiana P.**, Cand. of Sci. (Med.), Public Health Specialist of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8279-8129; **Porfirieva Natalia M.**, Research Fellow of Multinational Center for Quality of Life Research (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3329-2743; **Ionova Tatyana I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9431-5286; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203; R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head, Professor, B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136; **Kulagin Alexander D.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Professor B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.