

МОНИТОРИНГ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Шевченко Ю.Л.¹, Кузнецов А.Н.¹, Ионова Т.И.², Мельниченко В.Я.¹,
Федоренко Д.А.¹, Курбатова К.А.², Новик А.А.¹

УДК: 616.832-004.2-089.844:615.361

¹Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

²Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

Резюме

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается не только физическими нарушениями, но и отклонениями в психо-эмоциональной, духовной и социальной сферах. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ+ТКСК) – новый эффективный метод лечения РС. В данной публикации представлены результаты изучения качества жизни больных РС до и в разные сроки после ВИСТ+ТКСК, а также дана характеристика ответа на лечение, связанного с качеством жизни, после ранней трансплантации и поздней трансплантации/трансплантации спасения. В исследование включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет с верифицированным диагнозом РС. Для оценки качества жизни использовали общий опросник RAND SF-36. Установлено, что показатели качества жизни больных РС до трансплантации существенно снижены по большинству шкал физического, психического и социального функционирования; профиль качества жизни больных характеризуется компрессией и деформацией. Проведение ВИСТ+ТКСК сопровождается выраженным улучшением показателей качества жизни больных РС. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации, зарегистрирован у большинства больных РС после ВИСТ+ТКСК: у 96% больных после ранней трансплантации и у 87% больных после поздней трансплантации/трансплантации спасения. Таким образом, эффективность ВИСТ+ТКСК у больных РС продемонстрирована не только на основании клинических и инструментальных данных, но и на основании мониторинга параметров качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, аутологичная трансплантация стволовых клеток кроветворных, рассеянный склероз.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое сопровождается не только физическими нарушениями, но и отклонениями в психо-эмоциональной, духовной и социальной сферах. Больные РС имеют широкий спектр симптомов, существенно ухудшающих их качество жизни [10, 18].

В настоящее время РС относится к неизлечимому заболеванию, основные цели лечения которого – улучшить/поддержать качество жизни больного и устранить/уменьшить выраженность актуальных симптомов [8, 12]. В связи с этим оценка качества жизни, спектра и выраженности симптомов в процессе лечения и на этапе реабилитации представляется неотъемлемым компонентом ведения больных РС [11, 13].

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВИСТ+ТКСК) – новый эффективный метод лечения РС, позволяющий влиять на иммунопатогенез заболевания на клеточном уровне [3–6, 9, 14, 15, 17]. Наряду с традицион-

QUALITY OF LIFE MONITORING IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS UNDERGOING HIGH DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Shevchenko YL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY,
Fedorenko DA, Kurbatova KA, Novik AA

Multiple sclerosis (MS) is a major inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS), associated with a broad spectrum of physical, psychological, and social impairments. The goal of treatment of MS is to control symptoms and improve a patient's quality of life (QoL). High-dose immunosuppressive therapy (HDIT) with autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) is a new and promising approach to MS treatment. In order to evaluate the efficacy of treatment or rehabilitation of MS patients it is necessary to assess patients' QoL. In this paper we present the results of QoL monitoring in 50 patients with different types MS after early, conventional or salvage transplantation. QoL was assessed using RAND SF-36. Significant impairment of QoL was observed at base-line. After HDIT+AH SCT dramatic improvement of QoL was registered. QoL improvement or QoL stabilization was achieved in 96% in the group after early AH SCT and in 76% patients after conventional/salvage AH SCT.

Keywords: quality of life, autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple sclerosis.

ными клиническими и инструментальными параметрами (EDSS, данные магнитно-резонансной томографии – МРТ), оценка параметров качества жизни в процессе лечения и на этапе реабилитации представляется неотъемлемым компонентом ведения больных РС. Результаты эффективности ВИСТ+ТКСК на основании клинических и инструментальных данных представлены в отдельной публикации. В данной публикации даны анализ показателей качества жизни у больных РС в разные сроки после ВИСТ+ТКСК и характеристика ответа на лечение, связанного с качеством жизни, у больных после ранней трансплантации и поздней трансплантации/трансплантации спасения.

Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет с верифицированным диагнозом РС. Критериями включения были также: проведение ВИСТ+ТКСК, значение по шкале EDSS от 1,5 до 8,5, отсутствие когнитивных нарушений, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. В зависимости от типа трансплантации пациентов разделили на две группы [16]:

- 1-я группа – пациентам проведена ранняя трансплантация (EDSS 1,5–3,0);
- 2-я группа – пациентам проведена поздняя трансплантация/трансплантация спасения (EDSS 3,5–8,5);

Основные данные о включенных в исследование больных представлены в табл. 1.

Для оценки качества жизни использовали общий опросник RAND SF-36 [7]. Опросник разработан корпорацией RAND как часть многолетнего крупномасштабного проекта «Оценка результатов лечения» (Medical Outcomes Study). Инструмент 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. Больные заполняли опросник до лечения, через 3, 6, 9 и 12 мес после трансплантации, затем – каждые 6 мес.

Результаты

При сравнении показателей качества жизни больных РС, включенных в исследование, с показателями популяционной нормы были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по всем шкалам опросника SF-36, кроме шкалы РЭФ (табл. 2). Показатели качества жизни больных до ВИСТ+ТКСК существенно ниже, чем в популяционной норме. После трансплантации показатели качества жизни в группе больных РС улучшаются, при сравнении показателей через 3 года с популяционной нормой статистически значимых различий не обнаружено.

При стратификации больных РС до ТКСК по степени снижения ИП качества жизни были получены следующие результаты: с отсутствием снижения ИП качества жизни – 26% больных; с незначительным снижением ИП качества жизни – 8%; с умеренным снижением ИП качества жизни – 20%; со значительным снижением ИП качества жизни – 22% и с критическим снижением ИП качества жизни – 24% больных. Таким образом, значительное или критическое снижение ИП качества жизни отмечено почти у половины пациентов.

Табл. 1. Демографическая и клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (после ранней ТКСК)	2-я группа (после поздней ТКСК/ТКСК спасения)	Всего
Число пациентов	27	23	50
Пол (мужчины/женщины)	9/18	11/12	20/30
Средний возраст, годы (диапазон)	30 (18–48)	33 (21–48)	30 (18–48)
Форма заболевания			
вторично-прогрессирующая	2	15	17
прогрессирующе-рецидивирующая	–	–	–
первично-прогрессирующая	3	5	8
рецидивирующе-ремиттирующая	22	3	25
Средняя продолжительность заболевания, годы	4,3 (0,08–13)	7(1,0–15)	5,4 (0,08–15)
Медиана EDSS (диапазон)	1,5 (1,5–3,0)	5,0 (3,5–8,0)	3,0 (1,5–8,0)

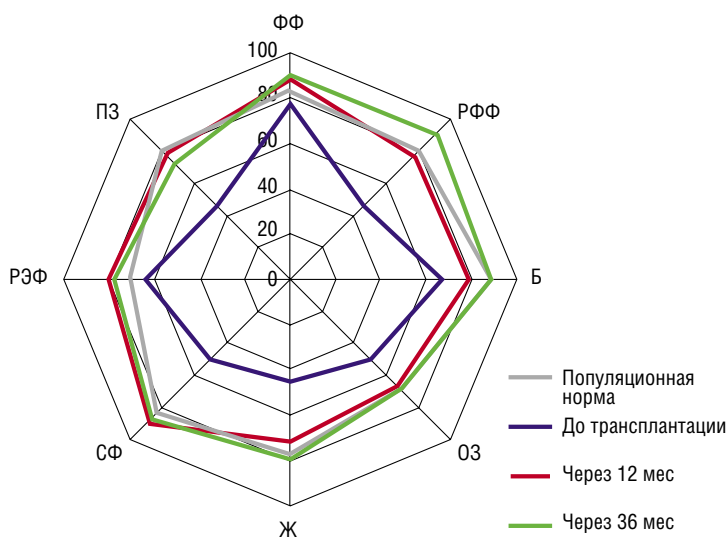
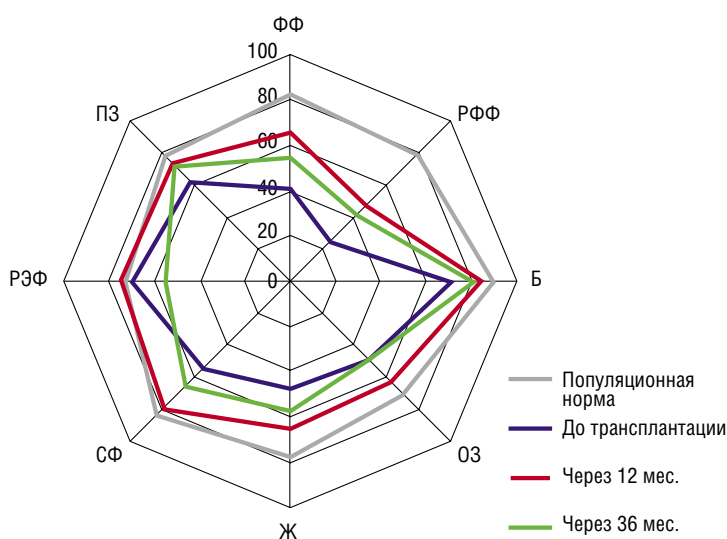
На основании данных опросника SF-36 был рассчитан интегральный показатель (ИП) качества жизни для каждого больного и дана характеристика распределения больных согласно градациям снижения качества жизни. Для этого проводили сравнение ИП качества жизни больного с величиной ИП популяционной нормы (нИП). Выделяли следующие градации снижения ИП качества жизни: отсутствие снижения (нет различий в значении ИП больного и нИП); незначительное снижение ИП качества жизни (снижение ИП <25% от нИП); умеренное снижение ИП качества жизни (снижение ИП 25–50% от нИП); значительное снижение ИП качества жизни (снижение ИП 51–75% от нИП); критическое снижение ИП качества жизни (снижение ИП >75% от нИП) [1, 2].

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяли с помощью интегрального показателя (ИП) качества жизни методом интегральных профилей. Выделяли три градации ответа на лечение, связанного с качеством жизни: улучшение, стабилизацию и ухудшение.

Результаты анализа качества жизни больных в группах после ранней трансплантации и после поздней трансплантации/трансплантации спасения до, через 1 год и через 3 года после ВИСТ+ТКСК представлены на рис. 1 и 2. В каждой группе показатели качества жизни больных до трансплантации ниже, чем в популяционной норме. Через 12 мес. после трансплантации наблюдалось выраженное улучшение показателей качества жизни как в группе после ранней трансплантации, так и после поздней трансплантации/трансплантации спасения. Следует отметить, что в первой группе больных значительные положительные изменения наблюдались по всем шкалам опросника; профиль качества жизни больных через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК соответствовал популяционной норме (рис. 1). Данные изменения сохранялись через 3 года после трансплантации. В группе больных после поздней трансплантации/трансплантации спасения через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК происходило улучшение показателей качества жизни по большинству шкал опросника,

Табл. 2. Показатели качества жизни в общей группе пациентов

Шкалы опросника SF-36	Популяционная норма		Больные РС до ТКСК		Больные РС через 36 мес. после ТКСК	
	ср. зн.	ст. откл.	ср. зн.	ст. откл.	ср. зн.	ст. откл.
Физическое функционирование	82,6	8,9	62,8	28,2	76,5	33,5
Ролевое физическое функционирование	77,9	33,2	38,0	39,8	71,7	42,2
Боль	89	20,9	71,1	27,1	85,1	20,2
Общее здоровье	68,1	19,5	52,1	21,8	60,7	26,1
Жизнеспособность	76,7	16,4	48,6	20,5	70,7	21,1
Социальное функционирование	82,8	20,0	54,0	29,2	78,8	27,8
Ролевое эмоциональное функционирование	72,5	34,8	66,7	38,9	69,6	44,8
Психическое здоровье	80,3	15,4	55,8	21,5	72,3	18,4

**Рис. 1.** Профили качества жизни у больных РС до и в разные сроки после ранней ТКСК в сравнении с популяционной нормой**Рис. 2.** Профили качества жизни у больных РС до и в разные сроки после поздней ТКСК/ТКСК спасения в сравнении с популяционной нормой

однако эти изменения были менее выражены, чем в первой группе. Через 3 года после ВИСТ+ТКСК имело место дальнейшее улучшение показателей качества жизни по некоторым шкалам опросника; при этом профиль качества жизни характеризовался некоторой деформацией и компрессией по сравнению с профилем, соответствующем популяционной норме.

Анализ данных ответа на лечение, связанного с качеством жизни, проведен через 12 мес. после ВИСТ+ТКСК. Как видно из табл. 3, у подавляющего большинства больных в обеих группах зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации, зарегистрирован у 96% больных после ранней трансплантации и у 87% больных после поздней трансплантации /трансплантации спасения.

Заключение

Показатели качества жизни больных РС существенно снижены по большинству шкал физического, психического и социального функционирования. Профиль качества жизни больных характеризуется компрессией и деформацией. При стратификации больных РС согласно степени снижения качества жизни до трансплантации у 46% больных имеет место значительное или критическое снижение ИП качества жизни.

Результаты мониторинга качества жизни больных РС, которым проведена ВИСТ+ТКСК, продемонстрировали существенное улучшение параметров через 12 мес. после трансплантации; данная тенденция сохранялась в отдаленные сроки после трансплантации. Проведение ВИСТ+ТКСК сопровождается выраженным улучшением показателей качества жизни больных РС. После ранней трансплантации имеет место существенное улучшение показателей качества жизни больных. Через 12 мес. после данного типа трансплантации наблюдаются значительные изменения профиля качества жизни: профиль качества жизни больных

Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Ионова Т.И., Мельниченко В.Я., Федоренко Д.А., Курбатова К.А., Новик А.А.
 МОНИТОРИНГ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ
 ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Табл. 3. Распределение больных РС в зависимости от ответа на лечение, связанного с качеством жизни, через 12 мес после ВИСТ+ТКСК

Характеристика ответа на лечение	Количество больных (% общего количества больных в группе)	
	Ранняя ТКСК	Поздняя ТКСК/ТКСК спасения
Улучшение	13 (48%)	13 (57%)
Стабилизация	13 (48%)	7 (30%)
Ухудшение	1 (4%)	3 (13%)

после трансплантации сопоставим с таковым для популяционной нормы. В группе больных после поздней трансплантации/трансплантации спасения также происходило улучшение качества жизни по большинству показателей, однако эти изменения были менее выражены, чем в группе больных, которым проведена ранняя трансплантация.

Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации, зарегистрирован у большинства больных РС после ВИСТ+ТКСК: у 96% больных после ранней трансплантации и у 87% больных после поздней трансплантации /трансплантации спасения.

Таким образом, эффективность ВИСТ+ТКСК у больных РС продемонстрирована не только на основании клинических и инструментальных данных, но и на основании мониторинга параметров качества жизни. В группе больных после ранней трансплантации положительный эффект наблюдался у большего числа больных, чем в группе после поздней трансплантации/ трансплантации спасения.

Литература

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Интегральный показатель качества жизни – новая категория в концепции исследования качества жизни // Вестник Международного центра исследования качества жизни. – 2006. – № 7–8. – С. 7–8.
2. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Ионова Т.И., Киштович А.В. Метод интегральных профилей в изучении качества жизни больных ревматоидным артритом // Вестник Международного центра исследования качества жизни. – 2004. – № 3–4. – С. 5–10.
3. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии // Неврологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 11–18.
4. Brenner M.K. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. – 359–374.
5. Burt R.K., Cohen B., Rose J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis // Arch Neurol. – 2005. – Vol. 62. – P. – 860–864.
6. Fassas A., Passweg J.R., Anagnostopoulos A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study // J. Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1088–1097.
7. 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, MR-162-RC (available at www.rand.org).
8. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russe N. What drives quality of life in multiple sclerosis? // Ass. Physic. – 2004. – QJM. – Vol. 97, N10. – P 185–187.
9. Marmont A.M. Will hematopoietic stem cell transplantation cure human autoimmune diseases? // J. Autoimmunity. – 2008. – Vol. 30. – P. 145–150.
10. Nortvedt M.W., Riise T., Myhr K.M. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly // Neurology. – 1999. – Vol. 22, N53. – P. 1098–1103.
11. Nortvedt M.W., Riise T., Myhr K.M. et al. Quality of life as a predictor for change in disability in MS // Neurology. – 2000. – Vol. 55, N12–1. – P. 98–109.
12. Ramp M., Khan F., Misajon R.A., Pallant J.F. RASCH analysis of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) // Hlth Quality Life Outcomes. – 2009. – Vol. 7. – P. 58.
13. Rice G.P., Oger J., Duquette P. et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis // Can. J. Neurol. Sci. 1999. Vol. 26, №4: p. 276–282.
14. Shevchenko Y.L. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – Vol. 1, No. 2, 3. – December 2008 doi: 10.3205/ctt-2008-en-000025.01.
15. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Afanasiev B.V. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis // Exp. Hemat. – 2008. – Vol. 36, N 8. – P. 922–928.
16. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Ionova T.I. et al. Three strategies of high dose chemotherapy + autologous stem cell transplantation in autoimmune diseases // Bone Marrow Transplant. – 2004. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. 346.
17. Snowden J.A., Saccardi R., Allez M et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune disease: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. – 2011. advance online publication.
18. The Canadian Burden of Illness Study Group. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life // Can. J. Neurol. Sci. – 1998. – Vol. 25. – P. 31–38.

Контактная информация

Федоренко Денис Анатольевич,
 Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
 e-mail: den_f76@mail.ru