



© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.5-004.1-08 : 615.371 + 615.38-089.843

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-19-29>**Е. С. Саганова*, А. Ю. Полушин, Ю. Р. Залялов, А. Н. Куликов, А. Д. Кулагин**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ: ФОКУС НА СИСТЕМНУЮ СКЛЕРОДЕРМИЮ

Поступила в редакцию 22.10.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

В мире отмечается рост заболеваемости аутоиммунными болезнями. Системная склеродермия (ССД) чаще встречается у лиц молодого возраста, характеризуясь обширным прогрессирующим фиброзным поражением кожи и других органов, а быстро прогрессирующая диффузная форма ССД в 30 % случаев может приводить к краткосрочному летальному исходу. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) оказывает множественные иммуноопосредованные эффекты, которые могут привести к уменьшению клинических проявлений и улучшению прогноза у пациентов с ССД. Метод при ССД применяется с 1997 г. В рамках регистра Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга выполнено около 900 процедур трансплантации при ССД. В представленной работе проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований (ASSIST, ASTIS, SCOT) применения ВИСТ-АТГСК при ССД; представлены характеристики групп пациентов, режимы кондиционирования, эффективность в сравнении со стандартными методами терапии. Также представлены критерии и схема отбора пациентов, показания и противопоказания для проведения процедуры. Представленные данные могут быть использованы для последующего обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с ССД в Российской Федерации.

Ключевые слова: ВИСТ-АТГСК, высокодозная иммуносупрессивная терапия, системная склеродермия, системный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, аутологичная трансплантация; рефрактерная форма склеродермы

Для цитирования: Саганова Е. С., Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Куликов А. Н., Кулагин А. Д. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при системной аутоиммунной патологии: фокус на системную склеродермию. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(4):19–29. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-19-29>.

* **Автор для связи:** Елена Сергеевна Саганова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nephrolog1985@gmail.com.

Elena S. Saganova*, Aleksei Yu. Polushin, Iurii R. Zalyalov, Aleksandr N. Kulikov, Aleksandr D. KulaginPavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE PATHOLOGY: FOCUS ON SYSTEMIC SCLEROSIS

Received 22.10.2025; accepted 14.01.2026

Summary

The incidence of autoimmune diseases is increasing worldwide. Systemic sclerosis (SSc) is more common in young adults and is characterized by extensive progressive fibrotic lesions of the skin and other organs. The rapidly progressive diffuse form of SSc can lead to short-term mortality in 30 % of cases. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-AHSCT) has multiple immune-mediated effects that can reduce clinical manifestations

and improve prognosis in patients with SSc. The method has been used for SSc since 1997. Approximately 900 transplant procedures for SSc have been performed within the registry of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). This paper analyzes the results of randomized clinical trials (ASSIST, ASTIS, SCOT) using HDIT-AHSCT in SSc. It presents patient group characteristics, conditioning regimens, and efficacy compared to standard therapies. The criteria and patient selection process, as well as indications and contraindications for the procedure, are also presented. This information can be used to further justify the expansion of care options for patients with SSc in the Russian Federation.

Keywords: HDIT-AHSCT, high-dose immunosuppressive therapy, systemic scleroderma, systemic sclerosis, hematopoietic stem cells, autologous transplantation, refractory scleroderma

For citation: Saganova E. S., Polushin A. Yu., Zalyalov Iu. R., Kulikov A. N., Kulagin A. D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic autoimmune pathology: focus on systemic sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):19–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-19-29>.

* **Corresponding author:** Elena S. Saganova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: nephrolog1985@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой довольно распространенную нозологическую группу, охватывающую около 3–5 % населения мира. Большую озабоченность вызывает ежегодное увеличение прироста заболеваемости и распространенности АИЗ, которое, по некоторым оценкам, достигает 19,1 % и 12,5 % соответственно [1–3]. Таким образом, АИЗ становятся одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения [4]. Несмотря на общие иммунопатологические механизмы, клинический фенотип АИЗ широко варьирует и зависит от распределения аутореактивных клеток в различных тканях и органах [5, 6].

Лечение АИЗ стало более эффективным и специфичным после внедрения в клиническую практику таргетных и биологических препаратов. Однако их эффективность не абсолютна, и многие пациенты оказываются рефрактерными к такой терапии [7]. В последние годы становится очевидным, что только эрадикация клеток, секретирующих медиаторы воспаления, а не блокада секретируемых цитокинов, способна обеспечить длительную ремиссию заболевания [8]. Практической реализацией этого принципа стала высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК).

Основные этапы ВИСТ-АТГСК, их продолжительность и особенности были неоднократно изложены в различных публикациях [9–11]. ВИСТ-АТГСК традиционно входит в стандарты лечения гематологической патологии, неопластических заболеваний, а также тяжелых иммунодефицитных состояний [12, 13]. Следует отметить, что для лечения рефрактерных к традиционной терапии тяжелых АИЗ, таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз (РС) и др. ВИСТ-АТГСК была применена еще в 1990-х гг., в том числе и в нашей стране [14–18].

На протяжении двух последних десятилетий было показано, что ВИСТ-АТГСК позволяет эффективно достичь стабилизации процесса, прежде всего при РС и ССД. При корректной селекции пациентов

метод способствует развитию стойкой ремиссии заболевания и снижает потребность в последующей иммуносупрессивной терапии, подтверждая преимущества данного вида лечения [19–22].

Целью настоящего обзора является анализ данных клинических исследований по применению ВИСТ-АТГСК при ССД. Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с ССД в Российской Федерации.

При встречаемости в мире до 4 случаев на 1000 населения, ССД поражает преимущественно лиц молодого возраста, характеризуясь обширным прогрессирующим фиброзным поражением кожи, а также внутренних органов: сердца (15–35 %), желудочно-кишечного тракта (70–98 %), легких (40–70 %), почек (19 %). Именно быстро прогрессирующая диффузная форма ССД, особенно с интерстициальным поражением легких, ассоциирована с высокой летальностью, достигающей 30 %. Обширное поражение кожи с вовлечением в патологический процесс сердца, почек или легких увеличивает риск 5-летней смертности до 40–50 % [23–27].

ВИСТ-АТГСК оказывает множественные иммуноопосредованные эффекты, которые могут привести к уменьшению клинических проявлений и улучшению прогноза у пациентов с ССД [28–37]. Метод для лечения ССД впервые был применен в 1997 г. и на сегодняшний день рассматривается в качестве последней терапевтической линии при данной нозологии [17]. К настоящему времени, согласно регистру Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга, выполнено около 900 процедур при ССД и завершено большое число исследований (из них 3 рандомизированных: ASSIST, ASTIS, SCOT [38–40] (табл. 1), которые показали, что ВИСТ-АТГСК приводит к лучшей выживаемости, улучшению качества жизни, уменьшению поражения кожи и стабилизации функции легких и легочной гипертензии в сравнении с традиционной иммуносупрессивной терапией. На этом основании данный метод включен в клинические рекомендации ACR/EULAR по лечению ССД [27, 38–41].

Так, в исследовании ASSIST приняли участие 19 пациентов с ССД; 10 пациентам была выполнена ВИСТ-АТГСК с немиелоаблативным режи-

мом кондиционирования (циклофосфамид (ЦФ) и антиtimoцитарный глобулин (АТГ)), 9 пациентов контрольной группы получали ежемесячное введение ЦФ. В течение двухлетнего периода наблюдения у всех пациентов после ВИСТ-АТГСК было отмечено уменьшение кожных изменений и улучшение функции легких. У 8 пациентов, получавших традиционную терапию ЦФ, отмечена прогрессия заболевания [38].

В исследовании ASTIS (156 пациентов с диффузной ССД) была проведена сравнительная оценка ВИСТ-АТГСК (режим кондиционирования: ЦФ и АТГ) и терапии ЦФ с ежемесячным введением в течение 12 месяцев. Согласно результатам, ВИСТ-АТГСК обеспечивала лучшую выживаемость пациентов. Несмотря на увеличение смертности, ассоциированной с лечением на 10 % после ВИСТ-АТГСК в течение первого года наблюдения, клинический ответ в данной группе пациентов был значимо выше, что позволило добиться более высоких показателей выживаемости в целом в течение последующих 10 лет при сравнении с контрольной группой [39].

По результатам исследования SCOT (миелоаблативный режим кондиционирования: ЦФ 200 мг/кг, лошадиный АТГ, тотальное облучение – 800 сГр.), также было продемонстрировано преимущество метода ВИСТ-АТГСК в долгосрочной бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с ССД при сравнении с контрольной группой, получавшей ЦФ ежемесячно [40].

В 2017 г. были опубликованы результаты одноцентрового ретроспективного исследования, включившего в себя 56 пациентов с ССД, 18 из которых была выполнена ВИСТ-АТГСК, с периодом посттрансплантационного наблюдения 5 лет. Группой сравнения послужила историческая когорта пациентов, имеющих сходные клинико-демографические характеристики, что и в группе ВИСТ-АТГСК [42]. Основные результаты данного исследования и вышеупомянутых РКИ представлены в табл. 1, 2.

В 2024 г. этой же группой авторов были представлены данные сравнения эффективности различных видов терапии в трех сопоставимых группах пациентов с диффузной быстро прогрессирующей формой ССД: ВИСТ-АТГСК, терапия ритуксимабом и традиционные схемы лечения с использованием, в том числе, ЦФ. Согласно полученным результатам, общая выживаемость, уменьшение кожных проявлений были выше в группе ВИСТ-АТГСК, при сравнении с двумя другими консервативными методами терапии. Легочные проявления заболевания (традиционно оценивались диффузионная способность легких и ФЖЕЛ) значимо прогрессировали у больных, получавших ритуксимаб/циклофосфамид, в сравнении с таковыми у пациентов после ВИСТ-АТГСК [43].

Данные нескольких других ретроспективных и проспективных исследований также указывают

на уменьшение поражения кожи и других органов после ВИСТ-АТГСК при ССД. Однако смертность, ассоциированная с ВИСТ-АТГСК, может быть значительной и среди пациентов с ССД она варьировала от 0 до 23 %. Из-за вовлечения в патологический процесс при данном заболевании многих, в том числе жизненно важных органов, осложнения АТГСК могут быть более тяжелыми, чем при другой аутоиммунной патологии [44].

К наиболее частым осложнениям в раннем посттрансплантационном периоде относятся: цитопения (преимущественно нейтропения и тромбоцитопения) – до 90 %, мукозит ротовой полости и ЖКТ (до 90 %), инфекционные осложнения (фебрильная нейтропения (80 %), сепсис (4 %), пневмония различной этиологии (4 %), реактивация герпесвирусной инфекции (7 %), энтероколит, ассоциированный с цитомегаловирусной и/или ВЭБ инфекциями (4 %). Профилактика и контроль осложнений достигаются своевременной диагностикой и необходимой сопроводительной терапией. Указанные побочные эффекты, как правило, носят временный характер и полностью купируются к моменту выписки из стационара.

Предсуществующее поражение различных органов при ССД является основным фактором риска развития нежелательных явлений при ВИСТ-АТГСК. Так, например, кардиомиопатия зачастую носит субклинический характер и может не выявляться при рутинном кардиологическом обследовании (ЭКГ, холтеровское мониторирование и эхокардиография). Поскольку поражение мелких сосудов (васкулопатия) является основной патологической характеристикой при ССД, оно может стать причиной скрытой ишемии миокарда и мелкоочагового фиброза с последующим развитием желудочковых нарушений ритма. Поэтому в качестве предтрансплантационной диагностики все чаще используется высокочувствительное МРТ сердца, а для профилактики фатальных нарушений ритма сердца в ряде случаев рассматривается даже имплантация электрокардиостимулятора [41].

С другой стороны, наличие легочной гипертензии, развивающейся у пациентов с ССД, является фактором риска присоединения диастолической дисфункции правого желудочка, что, в свою очередь, объясняет плохую переносимость гипергидратации на этапе кондиционирования. Другие возможные токсические эффекты режима кондиционирования, такие как развитие дыхательной недостаточности, в результате высвобождения цитокинов также ассоциированы с предсуществующим поражением легких при ССД.

Перечень прочих потенциальных осложнений ВИСТ-АТГСК у пациентов с ССД включает в себя большое число состояний: возникновение злокачественных новообразований вследствие ВИСТ и тотального облучения при миелоаблативном

Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при ССД (часть 1)

Table 1

Randomized clinical trials of the efficacy and safety of HDIT-AHSCT in SSc (part 1)

Источник	ASSIST [38]	ASTIS [39]	SCOT [40]	[42]
Дизайн исследования	Открытое одноцентровое РКИ, фаза II Северная Америка 2006 – 2009 гг.	РКИ, фаза III открытое Европейское Многоцентровое 2001 – 2009 гг.	РКИ, фаза II открытое Североамериканское многоцентровое 2005 – 2011 гг.	Фаза II ретроспективное одноцентровое Италия 2003 – 2011 гг.
Сравнение	АТГСК vs 6-мес ЦФ	АТГСК vs 12-мес ЦФ	АТГСК vs 12-мес ЦФ	АТГСК vs историческая когорта
Критерии включения	Возраст <60 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18 – 65 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18 – 69 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥14 клиническая активность (ESSG) ≥3
Критерии исключения	СДЛА >25 мм рт. ст. (по данным катетеризации), СДЛА >40 мм рт. ст. Эхо-КГ, ФВЛЖ <40 %, уровень креатинина >177 нмоль/л, лечение ЦФ >6 г/в/в	СДЛА >50 мм рт. ст. (по данным катетеризации) Эхо-КГ, ФВЛЖ <45 %, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >5 г/месяц или per os 3 г/месяц	СДЛА >30 мм рт. ст. по данным Эхо-КГ, ФВЛЖ <50 %, ФЖЕЛ <45 % и ДСЛ <40 % должных значений, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >3 г/м ² , или per os 4 г/месяц, или в/в >6 г/месяц, антральный гастрит с эрозивными изменениями	Легочная гипертензия по Эхо-КГ, ФВЛЖ <45 %, ДСЛ <50 %, наличие почечного криза в анамнезе
Число участников	19 (10 АТГСК + 9 КГ)	156 (79 АТГСК + 77 КГ)	75 (33 АТГСК + 32 КГ)	56 (18 АТГСК + 36 КГ)
Медиана возраста, лет	45	43,8	45,9	41
Длительность заболевания, месяцы	13,6	16,8	27	24
Режим кондиционирования	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 200 мг/кг, лошадиный АТГ, полное облучение (800 сГр, с защитой легких и почек)	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ
Полное облучение	Нет	Нет	Да	Нет
Селекция СКК, CD34+	Нет	Да	Да	Да
Период наблюдения после АТГСК, годы	2,6 (медиана)	5,8 (медиана)	4,5 (минимум)	5 (минимум)

Примечание: АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ССД – системная склеродермия; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ЦФ – циклофосфамид; КС – кожный счет; СДЛА – среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, %; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, %; ДСЛ – диффузионная способность легких, %; КГ – контрольная группа; АТГ – антилимфоцитарный глобулин.

режиме кондиционирования (карциномы различных локализаций до 7 % случаев); дебют вторичных аутоиммунных заболеваний, возникновение гонадной недостаточности, а также развитие острого повреждения почек. Для профилактики последнего эффективны нефропротективные мероприятия, в том числе поддержание оптимального волемического статуса, контроль АД, а также отказ от применения гормонов [44 – 47].

Результаты одного из исследований показали, что частота развития вторичных аутоиммунных заболеваний выше у пациентов с большим снижением кожного счета Роднана после ВИСТ-АТГСК и в целом составляет около 9,8 % случаев за 5-летний период наблюдения. Наиболее распространенными вторичными АИЗ после ВИСТ-АТГСК при ССД являются: заболевания щитовидной железы (тиреозит Хашимото, болезнь Грейвса) и синдром

Таблица 2

Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при ССД (часть 2)

Table 2

Randomized clinical trials of the efficacy and safety of HDIT-AHSCT in SSc (part 2)

Источник	ASSIST [38]	ASTIS [39]	SCOT [40]	[42]
Период наблюдения после АТГСК, годы	2,6 (медиана)	5,8 (медиана)	4,5 (минимум)	5 (минимум)
Общая выживаемость (группы сравнения)	100 % в обеих группах	80 % АТГСК/65 % ЦФ (после 4 лет) 75 % АТГСК/60 % ЦФ (после 8 лет)	86 % АТГСК/51 % ЦФ (после 6 лет)	89 % АТГСК/39 % ЦФ (после 5 лет)
Смертность, ассоциированная с АТГСК в течение 12 месяцев, n (%)	0	10,6 (8/79)	3 (1/33)	5,6 (1/18)
Бессобытийная выживаемость	80 % АТГСК/11 % ЦФ через 2 года	81 % АТГСК/74 % ЦФ через 4 года	79 % АТГСК/50 % ЦФ через 4,5 года 74 % АТГСК/47 % ЦФ через 6 лет	Не указано
Выживаемость без прогрессирования ССД	100 % АТГСК/11 % ЦФ через 1 год 88 % АТГСК через 2,6 года	77 % АТГСК/65 % ЦФ через 5,8 лет	Не указано	Данные недоступны. Более высокая выживаемость без прогрессирования в группе АТГСК
Прогрессия заболевания	0 АТГСК/89 % (8/9) ЦФ через 1 год	11 АТГСК/35 % ЦФ через 5,8 лет	18 АТГСК/41 % ЦФ через 6 лет	Не доступно. Более низкая прогрессия в группе АТГСК
КС	Улучшение в группе АТГСК, ухудшение в КГ через 2 года	Улучшение в группе АТГСК, ухудшение в КГ через 2 года	Не указано	Улучшение через 12 месяцев в группе АТГСК и последующая стабилизация
ФЖЕЛ/ДСЛ	ФЖЕЛ улучшение более выражено в группе АТГСК при сравнении с КГ ДСЛ оставалась стабильным и не отличалась в обеих группах	ФЖЕЛ улучшение более выражено в группе АТГСК при сравнении с КГ ДСЛ оставалась стабильным и не отличалась в обеих группах	ФЖЕЛ/ДСЛ улучшились/стабилизировались у большего числа пациентов в группе АТГСК	Стабилизация ФЖЕЛ/ДСЛ, различий между группами не было

Примечание: АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ССД – системная склеродермия; ЦФ – циклофосфамид; КС – кожный счет; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, %; ДСЛ – диффузионная способность легких, %; КГ – контрольная группа.

Шегрена, однако возможно развитие системной красной волчанки и АНЦА-ассоциированных васкулитов [48]. Другим неблагоприятным иммунологическим эффектом является синдром приживления (СП), характеризующийся сочетанием лихорадки, эритематозной сыпи, диареи, диффузной капиллярной утечки, некардиогенного отека легких и шока, сопровождающихся восстановлением нейтрофилов после ВИСТ-АТГСК. Исследования показали, что СП чаще встречается у пациентов пожилого возраста и с поражением сердца [48, 49].

Можно сделать вывод, что наличие перечисленных выше факторов риска и потенциальных осложнений делает проведение ВИСТ-АТГСК при ССД слишком опасным. Однако накопленные данные клинических исследований указывают на снижение смертности, ассоциированной с лечением ВИСТ-АТГСК, у данной когорты пациентов. Это можно объяснить применением современных риск-адаптированных подходов, изменениями режима кондиционирования (например, редуция

дозы ЦФ у пациентов с поражением сердца), более тщательным отбором и постоянным мониторингом за пациентами в пост- и трансплантационном периодах [41, 50].

Таким образом, согласно крупным исследованиям и современным рекомендациям, ВИСТ-АТГСК в качестве одной из линий терапии следует рассматривать у пациентов с тяжелым прогрессирующим, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, течением ССД и высоким риском развития органной недостаточности, длительностью заболевания не более 3 лет, а также только после детального обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Основной задачей дальнейших исследований является разработка и усовершенствование немиелоаблативного режима кондиционирования при ВИСТ-АТГСК с целью уменьшения возможных токсических эффектов, а также индивидуализация лечебного подхода с учетом функционального состояния и коморбидности пациента [9, 51, 52].

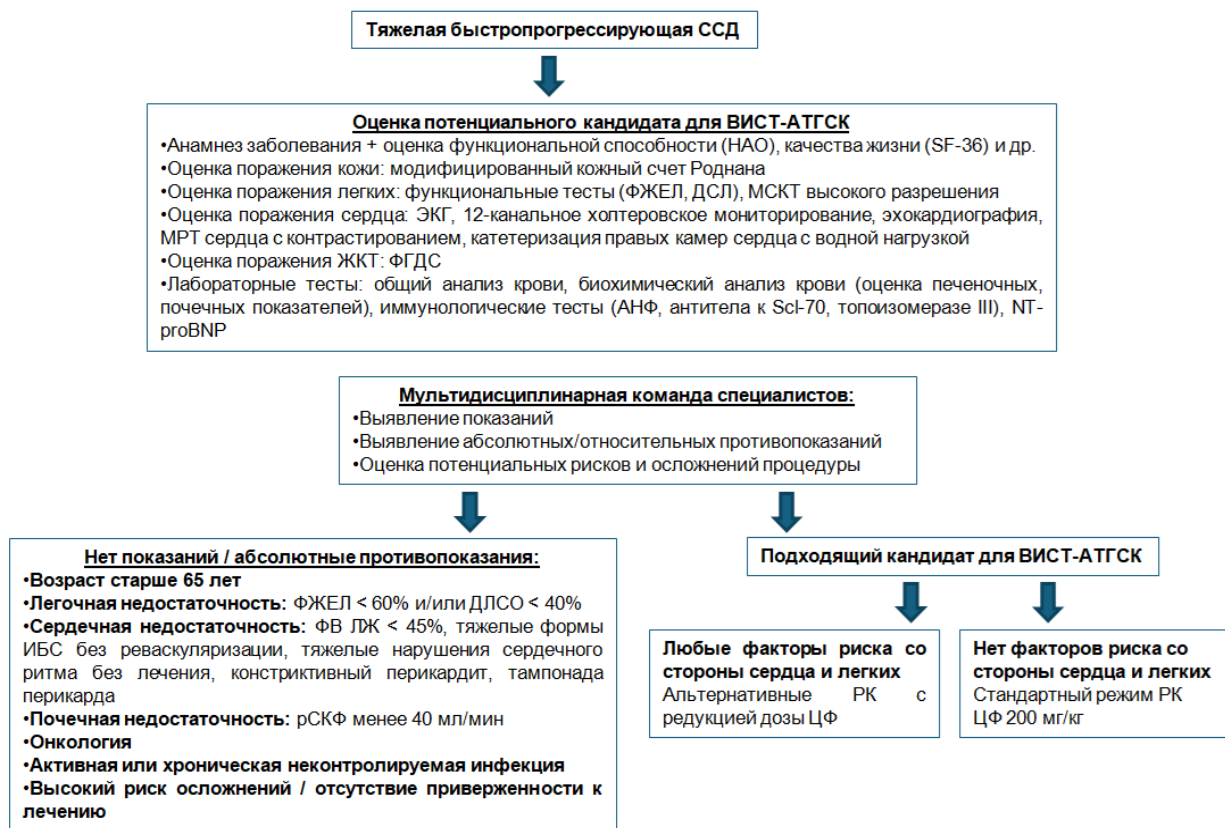


Схема отбора пациента на ВИСТ-АТГСК при ССД [58]: ДСЛ – диффузионная способность легких; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; РК – режим кондиционирования; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; НАО – наглядная аналоговая шкала; ФГДС – фиброгастроуденоскопия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЦФ – циклофосфамид

Patient selection scheme for HDIT-AHSCT in SSc [58]: LDC – lung diffusion capacity; eGFR – estimated glomerular filtration rate; RC – conditioning regimen; FVLC – forced vital lung capacity; VAS – visual analogue scale; FGDS – fibrogastroduodenoscopy; LVEF – left ventricular ejection fraction; CPH – cyclophosphamide

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ ССД

Тесное сотрудничество между ревматологом, имеющим опыт лечения системной склеродермии, и врачом-трансплантологом (гематологом-химиотерапевтом), а также другими специалистами имеет решающее значение при отборе пациентов, являющихся потенциальными кандидатами для проведения ВИСТ-АТГСК, для обеспечения наилучших результатов лечения [53].

К настоящему моменту известны основные характеристики пациентов с ССД, ассоциированные с низкой выживаемостью и плохим прогнозом – мужской пол, пожилой возраст, диффузная форма заболевания, высокий кожный счет, а также вовлечение в патологический процесс сердца, легких и почек [54–56]. Основным показанием для ВИСТ-АТГСК является ранняя быстро прогрессирующая диффузная ССД с начальными признаками вовлечения в патологический процесс кардиопульмональной системы, при которой даже в эпоху большого числа имеющихся в арсенале ревматолога биологических препаратов отсутствуют эффективные методы лечения, способные обратить вспять прогрессирующий фиброз тканей и улучшить функцию легких и других органов.

ВИСТ-АТГСК в качестве одного из методов лечения ССД рассматривается в клинических рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) уже с 2017 г. Основные принципы ВИСТ-АТГСК при ССД основаны на рекомендациях Европейского (EBMT) и Американского общества (ASBMT) по трансплантации крови и костного мозга, а также имеющихся в настоящее время РКИ.

ВИСТ-АТГСК в качестве терапии ССД можно рассмотреть у следующих пациентов.

- Возраст: ≥18 лет.
- Установленный диагноз ССД согласно критериям ACR/EULAR [57].

- Длительность заболевания ≤5 лет и:

- 1) КС >20 и (СОЭ >25 мм и/или Нв < 110 г/л), или
- 2) КС >15 и ≥1 поражение органов-мишеней.

- Недостаточный ответ по крайней мере на два из следующих препаратов: микофеноловая кислота, метотрексат, тоцилизумаб, ритуксимаб, нинтеданиб, циклофосфамид в течение минимум 3 месяцев.

Основными противопоказаниями к ВИСТ-АТГСК при ССД являются:

- жизнеугрожающее повреждение органов-мишеней:

- 1) ФЖЕЛ <45 % и/или ДЛС (с поправкой на Нв) <30 % от прогнозируемого;

- 2) ФВ ЛЖ <40 % по данным эхокардиографии;
- 3) легочная гипертензия: исходное систолическое давление в легочной артерии в состоянии покоя >50 мм рт. ст. по данным эхокардиографии;
- активное заболевание печени: повышение АЛТ, АСТ более 3 норм;
 - инфекция, вызванная вирусом гепатита В, гепатита С или иммунодефицита человека в анамнезе;
 - текущая беременность, кормление грудью или планирование беременности на период лечения;
 - злокачественное новообразование в анамнезе или доказанная ремиссия заболевания на протяжении последних 2 лет;
 - неконтролируемый инфекционный процесс (бактериальные, вирусные, грибковые инфекции);
 - психологические, социальные или географические условия, препятствующие соблюдению всех рекомендаций в период лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИСТ-АТГСК — важный метод этиопатогенетической терапии резистентных к стандартному лечению быстропрогрессирующих диффузных форм ССД. Для обеспечения максимальной безопасности и эффективности метода важно применять его на относительно ранней стадии заболевания у тщательно отобранных пациентов при условии тесного междисциплинарного врачебного взаимодействия. Необходимо проведение отечественных клинических исследований (в том числе апробации метода), направленных на оценку эффективности ВИСТ-АТГСК при системной склеродермии.

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. Wang L., Wang F. S., Gershwin M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update // *J Intern Med.* — 2015. — Vol. 278, № 4. — P. 369–95. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>.
2. Scherlinger M., Mertz P., Sagez F. et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014 // *Autoimmun Rev.* — 2020. —

Vol. 19, № 6. — P. 102531. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102531>.

3. Lerner A., Jeremias P., Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing // *International Journal of Celiac Disease.* — 2015. — Vol. 3, № 4. — P. 151–155. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>.

4. Miller F. W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention // *Curr Opin Immunol.* — 2023. — Vol. 80. — P. 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>.

5. Cooper G. S., Bynum M. L., Somers E. C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases // *J Autoimmun.* — 2009. — Vol. 33, № 3–4. — P. 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>.

6. Pisetsky D. S. Pathogenesis of autoimmune disease // *Nat Rev Nephrol.* — 2023. — Vol. 19, № 8. — P. 509–524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>.

7. Swart J. F., Delemarre E. M., van Wijk F. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases // *Nat Rev Rheumatol.* — 2017. — Vol. 13, № 4. — P. 244–256. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.7>.

8. Smilek D. E., Ehlers M. R., Nepom G. T. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease // *Dis Model Mech.* — 2014. — Vol. 7, № 5. — P. 503–13. <https://doi.org/10.1242/dmm.015099>.

9. Alexander T., Farge D., Badoglio M. et al. Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases - Clinical experience and mechanisms // *J Autoimmun.* — 2018. — Vol. 92. — P. 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.06.002>.

10. Alexander T., Greco R., Snowden J. A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease // *Annu Rev Med.* — 2021. — Vol. 72. — P. 215–228. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-115617>.

11. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Толоян Н. А. и др. 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. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>.

12. Duarte R. F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 // *Bone Marrow Transplant.* — 2019. — Vol. 54, № 10. — P. 1525–1552. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>.

13. Afanasyev B. V., Afanasyeva K. S., Barabanshchikova M. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. Based on EBMT Recommendations of 2019 // *Cellular Therapy and Transplantation.* — 2019. — Vol. 8, № 4. — P. 101–145. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145>.

14. 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. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0905-0>.

15. Burman J., Tolf A., Hägglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2018. — Vol. 89, № 2. — P. 147–155. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316271>.

16. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Толоян Н. А. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы) // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика*

И. П. Павлова. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 9–21. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21>.

17. Tyndall A., Black C., Finke J. et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349, № 9047. – P. 254. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)64864-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)64864-7).

18. Ганич Е. Г., Шукина О. Б., Полушин А. Ю. и др. Высоккодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при болезни Крона: обзор литературы // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2024. – № 2. – P. 11–24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.

19. Sykes M., Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation // *Nature*. – 2005. – Vol. 435, № 7042. – P. 620–7. <https://doi.org/10.1038/nature03728>.

20. Tyndall A., Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions // *Clin Exp Immunol*. – 2005. – Vol. 141, № 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02806.x>.

21. Farge D., Marolleau J. P., Zohar S. et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study // *Br J Haematol*. – 2002. – Vol. 119, № 3. – P. 726–39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03895.x>.

22. Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist // *Clin Med (Lond)*. – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 329–334. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-4-329>.

23. Poudel D. R., Derk C. T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature // *Curr Opin Rheumatol*. – 2018. – Vol. 30, № 6. – P. 588–593. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000551>.

24. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // *Clin Epidemiol*. – 2019. – Vol. 11. – P. 257–273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>.

25. Tyndall A. J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69, № 10. – P. 1809–15. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.

26. Denton C. P., Khanna D. Systemic sclerosis // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10103. – P. 1685–1699. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).

27. Ramaswamy S., Jain S., Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic diseases // *World J Transplant*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 199–205. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.199>.

28. Burt R. K., Traynor A., Statkute L. et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, № 5. – P. 527–35. <https://doi.org/10.1001/jama.295.5.527>.

29. Oyama Y., Barr W. G., Statkute L. et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. – 2007. – Vol. 40, № 6. – P. 549–55. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705782>.

30. Burt R. K., Han X., Quigley K. et al. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days // *Bone Marrow Transplant*. – 2021. – Vol. 56, № 1. – P. 50–59. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0978-2>.

31. Storek J., Zhao Z., Lin E. et al. Recovery from and consequences of severe iatrogenic lymphopenia (induced to treat autoimmune diseases) // *Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 285–98. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.07.006>.

32. Henes J., Glaeser L., Kötter I. et al. Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Vol. 56, № 3. – P. 451–456. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew319>.

33. Glaeser L., Henes J., Kötter I. et al. Molecular recognition patterns of anti-topoisomerase I-antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Clin Exp Rheumatol*. – 2018. – Vol. 36, Suppl 113, № 4. – P. 28–35.

34. Tsukamoto H., Nagafuji K., Horiuchi T. et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 944–52. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq414>.

35. Levin D., Osman M. S., Durand C. et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic sclerosis—a review // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 23. – P. 3912. <https://doi.org/10.3390/cells11233912>.

36. Gernert M., Tony H. P., Schwaneck E. C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis induces long-lasting changes in B cell homeostasis toward an anti-inflammatory B cell cytokine pattern // *Arthritis Res Ther*. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 106. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1889-8>.

37. Sullivan K. M., Shah A., Sarantopoulos S., Furst D. E. Review: Hematopoietic stem cell transplantation for scleroderma: effective immunomodulatory therapy for patients with pulmonary involvement // *Arthritis Rheumatol*. – 2016. – Vol. 68, № 10. – P. 2361–71. <https://doi.org/10.1002/art.39748>.

38. Burt R. K., Shah S. J., Dill K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, № 9790. – P. 498–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60982-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60982-3).

39. van Laar J. M., Farge D., Sont J. K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis. – P. a randomized clinical trial // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 24. – P. 2490–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368>.

40. Sullivan K. M., Goldmuntz E. A., Keyes-Elstein L. et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378, № 1. – P. 35–47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703327>.

41. Atkins H. L., Muraro P. A., van Laar J. M., Pavletic S.Z. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease – is it now ready for prime time? // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2012. – Vol. 18, № 1 Suppl. – P. S177–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.11.020>.

42. Del Papa N., Onida F., Zaccara E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 53–58. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.211>.

43. Del Papa N., Cavalli S., Rindone A. et al. Long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: a comparison with patients treated with rituximab and with traditional immunosuppressive agents // *Arthritis Res Ther*. – 2024. – Vol. 26, № 1. – P. 182. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03408-4>.

44. Zare Moghaddam M., Mousavi M. J., Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic sclerosis // *Rheumatol Adv Pract*. – 2023. – Vol. 7, № 3. – P. rkad101. <https://doi.org/10.1093/rap/rkad101>.

45. Del Papa N., Pignataro F., Zaccara E. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment

of Systemic Sclerosis // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02390>.

46. *Hosing C., Nash R., McSweeney P. et al.* Acute kidney injury in patients with systemic sclerosis participating in hematopoietic cell transplantation trials in the United States // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 674–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.08.003>.

47. *Guillaume-Jugnot P., Badoglio M., Labopin M. et al.* Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH-SCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) // *Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 1501–1511. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04435-2>.

48. *Strunz P. P., Froehlich M., Gernert M. et al.* Immunological adverse events after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 723349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723349>.

49. *Daikeler T., Labopin M., Di Gioia M. et al.* Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 1693–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336156>.

50. *Henes J. C., Schmalzing M., Vogel W. et al.* Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis -- a single-center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 269–75. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110868>.

51. *Kowal-Bielecka O., Franssen J., Avouac J. et al.* Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 8. – P. 1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.

52. *Burt R. K., Farge D.* Systemic sclerosis: Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? // *Nat Rev Rheumatol.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 189–191. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.34>.

53. *Snowden J. A., Badoglio M., Labopin M. et al.* Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases // *Blood Adv.* – 2017. – Vol. 1, № 27. – P. 2742–2755. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010041>.

54. *Domsic R. T., Rodriguez-Reyna T., Lucas M. et al.* Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70, № 1. – P. 104–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127621>.

55. *Maurer B., Graf N., Michel B. A. et al.* Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 6. – P. 1124–31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205226>.

56. *Steen V. D., Medsger T. A. Jr.* Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 12. – P. 2828–35. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u).

57. *van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1747–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.

58. *Farge D., Ait Abdallah N., Marjanovic Z., Del Papa N.* Autologous stem cell transplantation in scleroderma // *Presse Med.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 104065. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104065>.

REFERENCES

1. Wang L., Wang F. S., Gershwin M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update // *J Intern Med.* 2015;278(4):369–95. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>.

2. Scherlinger M., Mertz P., Sages F. et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014 // *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102531. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102531>.

3. Lerner A., Jeremias P., Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing // *International Journal of Celiac Disease.* 2015;3(4):151–155. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>.

4. Miller F. W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention // *Curr Opin Immunol.* 2023;80:102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>.

5. Cooper G. S., Bynum M. L., Somers E. C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases // *J Autoimmun.* 2009;33(3–4):197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>.

6. Pisetsky D. S. Pathogenesis of autoimmune disease // *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(8):509–524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>.

7. Swart J. F., Delemarre E. M., van Wijk F. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases // *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):244–256. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.7>.

8. Smilek D. E., Ehlers M. R., Nepom G. T. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease // *Dis Model Mech.* 2014;7(5):503–13. <https://doi.org/10.1242/dmm.015099>.

9. Alexander T., Farge D., Badoglio M. et al. Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases - Clinical experience and mechanisms // *J Autoimmun.* 2018;92:35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.06.002>.

10. Alexander T., Greco R., Snowden J. A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease // *Annu Rev Med.* 2021;72:215–228. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-115617>.

11. Polushin A. Yu., Zalyalov Y. R., Totolyan N. A. et al. 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.). <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>.

12. Duarte R. F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 // *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525–1552. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>.

13. Afanasyev B. V., Afanasyeva K. S., Barabanshchikova M. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. Based on EBMT Recommendations of 2019 // *Cellular Therapy and Transplantation.* 2019;8(4):101–145. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145>.

14. 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. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0905-0>.

15. Burman J., Tolf A., Hägglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):147–155. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316271>.

16. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A. et al. 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.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21>.
17. Tyndall A., Black C., Finke J. et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation // *Lancet*. 1997;349(9047):254. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)64864-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64864-7).
18. Ganich E. G., Shchukina O. B., Polushin A. Yu. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn disease: literature review // *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;(2):11–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.
19. Sykes M., Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation // *Nature*. 2005;435(7042):620–7. <https://doi.org/10.1038/nature03728>.
20. Tyndall A., Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions // *Clin Exp Immunol*. 2005;141(1):1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02806.x>.
21. Farge D., Marolleau J. P., Zohar S. et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study // *Br J Haematol*. 2002;119(3):726–39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03895.x>.
22. Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist // *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):329–334. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-4-329>.
23. Poudel D. R., Derk C. T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature // *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):588–593. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000551>.
24. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // *Clin Epidemiol*. 2019;11:257–273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>.
25. Tyndall A. J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database // *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809–15. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.
26. Denton C. P., Khanna D. Systemic sclerosis // *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).
27. Ramaswamy S., Jain S., Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic diseases // *World J Transplant*. 2016;6(1):199–205. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.199>.
28. Burt R. K., Traynor A., Statkute L. et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus // *JAMA*. 2006;295(5):527–35. <https://doi.org/10.1001/jama.295.5.527>.
29. Oyama Y., Barr W. G., Statkute L. et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):549–55. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705782>.
30. Burt R. K., Han X., Quigley K. et al. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days // *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(1):50–59. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0978-2>.
31. Storek J., Zhao Z., Lin E. et al. Recovery from and consequences of severe iatrogenic lymphopenia (induced to treat autoimmune diseases) // *Clin Immunol*. 2004;113(3):285–98. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.07.006>.
32. Henes J., Glaeser L., Kötter I. et al. Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):451–456. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew319>.
33. Glaeser L., Henes J., Kötter I. et al. Molecular recognition patterns of anti-topoisomerase I-antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 113(4):28–35.
34. Tsukamoto H., Nagafuji K., Horiuchi T. et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells // *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):944–52. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq414>.
35. Levin D., Osman M. S., Durand C. et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Sclerosis-A Review // *Cells*. 2022;11(23):3912. <https://doi.org/10.3390/cells11233912>.
36. Gernert M., Tony H. P., Schwaneck E. C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis induces long-lasting changes in B cell homeostasis toward an anti-inflammatory B cell cytokine pattern // *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):106. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1889-8>.
37. Sullivan K. M., Shah A., Sarantopoulos S., Furst D. E. Review: Hematopoietic stem cell transplantation for scleroderma: effective immunomodulatory therapy for patients with pulmonary involvement // *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2361–71. <https://doi.org/10.1002/art.39748>.
38. Burt R. K., Shah S. J., Dill K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial // *Lancet*. 2011;378(9790):498–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60982-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60982-3).
39. van Laar J. M., Farge D., Sont J. K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2014;311(24):2490–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368>.
40. Sullivan K. M., Goldmuntz E. A., Keyes-Elstein L. et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma // *N Engl J Med*. 2018;378(1):35–47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703327>.
41. Atkins H. L., Muraro P. A., van Laar J. M., Pavletic S. Z. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease – is it now ready for prime time? // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(1 Suppl):S177–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.11.020>.
42. Del Papa N., Onida F., Zaccara E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):53–58. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.211>.
43. Del Papa N., Cavalli S., Rindone A. et al. Long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: a comparison with patients treated with rituximab and with traditional immunosuppressive agents // *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):182. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03408-4>.
44. Zare Moghaddam M., Mousavi M. J., Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic sclerosis // *Rheumatol Adv Pract*. 2023;7(3):rkad101. <https://doi.org/10.1093/rap/rkad101>.
45. Del Papa N., Pignataro F., Zaccara E. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Systemic Sclerosis // *Front Immunol*. 2018;9:2390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02390>.

46. Hosing C., Nash R., McSweeney P. et al. Acute kidney injury in patients with systemic sclerosis participating in hematopoietic cell transplantation trials in the United States // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(5):674–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.08.003>.
47. Guillaume-Jugnot P., Badoglio M., Labopin M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) // *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1501–1511. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04435-2>.
48. Strunz P. P., Froehlich M., Gernert M. et al. Immunological adverse events after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients // *Front Immunol.* 2021;12:723349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723349>.
49. Daikeler T., Labopin M., Di Gioia M. et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party // *Blood.* 2011;118(6):1693–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336156>.
50. Henes J. C., Schmalzing M., Vogel W. et al. Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis – a single-center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations // *J Rheumatol.* 2012;39(2):269–75. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110868>.
51. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
52. Burt R. K., Farge D. Systemic sclerosis: Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? // *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(4):189–191. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.34>.
53. Snowden J. A., Badoglio M., Labopin M. et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases // *Blood Adv.* 2017;1(27):2742–2755. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010041>.
54. Domsic R. T., Rodriguez-Reyna T., Lucas M. et al. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma // *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):104–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127621>.
55. Maurer B., Graf N., Michel B. A. et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database // *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1124–31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205226>.
56. Steen V. D., Medsger T. A. Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival // *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2828–35. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u).
57. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.
58. Farge D., Ait Abdallah N., Marjanovic Z., Del Papa N. Autologous stem cell transplantation in scleroderma // *Presse Med.* 2021;50(1):104065. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104065>.

Информация об авторах:

Саганова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, зав. нефрологическим отделением № 1 клиники «НИИ Нефрологии» НКЦ, врач-нефролог, врач-ревматолог, доцент кафедры «Нефрологии и диализа» ФПО, ассистент кафедры внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9850-1107, SPIN: 7069-7223, AuthorID: 819980 Scopus Author ID: 55817583000; **Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, 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; **Залялов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, зав. отделением химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, заведующий 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:

Saganova Elena S., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Nephrological Department № 1 of the Clinic of the Research Institute of Nephrology of the Scientific and Clinical Research Center, Nephrologist, Rheumatologist, Associate Professor of the Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9850-1107, SPIN: 7069-7223, AuthorID: 819980 Scopus Author ID: 55817583000; **Polushin Aleksei Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Zalyalov Iurii R.**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Oncological and Autoimmune Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Kulikov Aleksandr N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Kulagin Aleksandr D.**, Cand. of Sci. (Med.), Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Professor B. V. Afanasiev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.