

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Полушин А.Ю., Саганова Е.С., Черная М.Е., Ганич Е.Г., Залялов Ю.Р., Щукина О.Б., Куликов А.Н., Халимов Ю.Ш., Кулагин А.Д., Багненко С.Ф.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова)
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

К настоящему времени накоплены данные, указывающие на высокую эффективность метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) и возможность сохранения и улучшения качества жизни пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) после него. Опыт применения ВИСТ-АТГСК в мире к 2025 году составляет 30 лет, в нашей стране – 27 лет. Однако, несмотря на это, метод до сих пор считается экспериментальным и не входит в Клинические рекомендации соответствующих нозологий.

Цель – представить эффективный, потенциально однократно применяемый метод лечения АИЗ; описать мировой опыт применения ВИСТ-АТГСК при лечении некоторых АИЗ. В статье описаны точки приложения и возможности метода иммунной реконституции для стабилизации и лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний, таких как системная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз.

ВИСТ-АТГСК является высокоэффективным методом лечения агрессивных и рефрактерных форм АИЗ при условии своевременного его применения на этапе преобладания активного аутоиммунного воспаления над процессами поражения органов и систем-мишеней.

Ключевые слова: системная склеродермия; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; болезнь Крона; сахарный диабет 1 типа; рассеянный склероз; высокодозная иммуносупрессивная терапия; гемопоэтические стволовые клетки; трансплантация.

Полушин Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-8699-2482. E-mail: alexpolushin@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

Саганова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, зав. нефрологическим отделением № 1 клиники «НИИ Нефрологии» НКИЦ, врач-нефролог, врач-ревматолог научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, доцент кафедры внутренних болезней с клиникой, ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-9850-1107. E-mail: nephrolog1985@gmail.com

Черная Мария Евгеньевна – ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Акад. Г.Ф. Ланга, ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-6567-6990. E-mail: mashaeatworld@gmail.com

Ганич Екатерина Георгиевна – врач-гастроэнтеролог кабинета ВЗК поликлиники с КДЦ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-1376-4651. E-mail: dr.ganich@yandex.ru.

Залялов Юрий Ринатович – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отделением химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях НКЦ, ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-3881-4486. E-mail: yz21@mail.ru

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), зав. кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0001-8402-0743. E-mail: burmao@gmail.com.

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, проректор по лечебной работе, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, главный эндокринолог КЗ г. Санкт-Петербурга. ORCID: 0000-0002-7755-7275. E-mail: yushkha@gmail.com

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, зав. кафедрой функциональной диагностики, директор НКИЦ, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-4544-2967. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Кулагин Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, 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, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-9589-4136. E-mail: kulagingem@rambler.ru

Багненко Сергей Федорович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-6380-137X. E-mail: rector@1spbgbmu.ru.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой гетерогенную группу состояний, число которых увеличивается в последние годы.

Заболеваемость в мире оценивается в 10% населения. Данные нозологии характеризуются нарушением толерантности к собственным ан-

тигенам, обусловленным не только генетическими факторами, но и факторами окружающей среды. Для аутоиммунных заболеваний характерна активация в норме покоящихся клеток, которые избегают процессов ауторегуляции, в результате чего развивается воспаление и последующее повреждение органов-мишеней. Несмотря на то, что клинический фенотип АИЗ широко варьирует, эти состояния имеют некоторые общие иммунопатологические механизмы [1-3], что, в свою очередь, позволяет ожидать эффекта от одного метода лечения, который рассматривается в данной работе.

Влияние рефрактерного течения аутоиммунной патологии на качество жизни пациента обусловлено не только продолжительностью и выраженностью симптомов, но и наличием многочисленных побочных эффектов проводимой терапии. С тех пор, как с середины двадцатого века в терапии данных нозологий стали широко применяться препараты, модифицирующие развитие болезни (болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) и т.п.), они, в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС), стали краеугольным камнем в лечении большого числа аутоиммунных заболеваний. Однако данные препараты неспецифичны и могут вызывать серьезные, в том числе жизнеугрожающие осложнения, а их эффективность зачастую не соответствует заявленной [4].

В последние годы становится очевидным, что только эрадикация клеток, секретирующих медиаторы воспаления, а не блокада секретируемых цитокинов, способна обеспечить длительную ремиссию заболевания [5]. Это способствовало появлению методов клеточной терапии, направленных на восстановление толерантности к собственным антигенам. Среди них – высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) [1, 2, 6].

ВИСТ-АТГСК традиционно входит в стандарты лечения онкологической и гематологической патологии, неопластических заболеваний, а также тяжелых иммунодефицитных состояний [7, 8]. В то же время для лечения тяжелых АИЗ, рефрактерных к традиционной терапии, ВИСТ-АТГСК впервые (в том числе и в нашей стране) была применена еще в 1990-х гг. [9-14].

На протяжении последних 20 лет было показано, что ВИСТ-АТГСК позволяет эффективно достичь стабилизации заболевания, прежде всего при таких нозологиях, как рассеянный склероз и системная склеродермия. А благодаря тщательному отбору пациентов, редукции токсичности протоколов цитостатической терапии, процедура ВИСТ-АТГСК стала более безопасной

и насчитывает уже более 15000 случаев в мире. При корректной селекции пациентов метод способствует развитию стойкой ремиссии без последующей иммуносупрессивной терапии [15-17]. Воздействие ВИСТ-АТГСК на иммунную систему включает коррекцию врожденного и приобретенного иммунитета с последующим формированием обновленного аутоотолерантного иммунного контроля, функциональным обновлением регуляторных Т- и В-клеток, в результате чего и происходит своеобразная «перезагрузка иммунной системы» [1, 2, 18]. Более подробно этапы ВИСТ-АТГСК и возможные нежелательные явления были описаны в других работах [19, 20].

ВИСТ-АТГСК при системной склеродермии (ССД) – редкого системного заболевания соединительной ткани, характеризующегося обширным, прогрессирующим фиброзным поражением кожи, а также внутренних органов.

Патофизиология ССД представляет собой прогрессирующий процесс, связанный, в первую очередь, с микрососудистым повреждением. Следствием васкулопатии является активация клеток иммунной системы (ТК, В-клетки, плазмоцитоподобные дендритные клетки), прежде всего, за счет выработки эндотелиоцитами моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) и VCAM-1. В результате этого происходит увеличение числа воспалительных клеток, секретирующих ИЛ-3 и ИЛ-13, а также снижение количества и функциональной способности свободно циркулирующих Т-регуляторных клеток. С другой стороны, активация В-клеток приводит к выработке специфических аутоантител к ядерным, цитоплазматическим и внеклеточным антигенам [21, 22].

Несмотря на то, что дисфункция иммунной системы и воспаление играют ключевую роль в патогенезе ССД, эффективность используемой иммуносупрессивной терапии, прежде всего ГКС и циклофосфида, весьма ограничена. Традиционная терапия при диффузной склеродермии дает лишь кратковременный положительный эффект, но не улучшает прогноз заболевания [23].

ВИСТ-АТГСК впервые была применена для лечения ССД в 1997 году и на сегодняшний день рассматривается в качестве последней терапевтической линии. К настоящему времени проведено большое число исследований (из них 3 рандомизированных), показавших, что ВИСТ-АТГСК приводит к лучшей выживаемости, улучшению качества жизни, уменьшению поражения кожи и стабилизации функции легких и легочной гипертензии при сравнении с традиционной иммуносупрессивной терапией [24].

В течение двухлетнего периода наблюдения в исследовании ASSIST у всех (10) пациентов после ВИСТ-АТГСК отмечалось уменьшение

кожных изменений и улучшение функции легких. У 8 из 9 пациентов, получавших традиционную терапию ЦФ, выявлялась прогрессия заболевания [25]. В исследовании ASTIS (156 пациентов с диффузной ССД) была проведена сравнительная оценка ВИСТ-АТГСК и терапии циклофосфамидом (ЦФ) с ежемесячным введением в течение 12 месяцев. Клинический ответ в группе ВИСТ-АТГСК был значимо выше, что позволило добиться более высоких показателей выживаемости в целом в течение последующих 10 лет при сравнении с контрольной группой [26]. По результатам исследования SCOT также было продемонстрировано преимущество метода в долгосрочной бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с ССД при сравнении с терапией ЦФ [23].

Таким образом, ВИСТ-АТГСК следует рассматривать для пациентов с тяжелым, прогрессирующим течением ССД с высоким риском развития органной недостаточности, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, после детального обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Основной задачей дальнейших исследований является разработка и усовершенствование немиелоаблативного режима кондиционирования (РК) при ВИСТ-АТГСК с целью уменьшения возможных токсических эффектов [1, 27, 28].

ВИСТ-АТГСК при системной красной волчанке (СКВ). СКВ является мультифакторным заболеванием. В настоящее время идентифицировано более 50 генов или локусов генома, ассоциированных с СКВ, большинство из которых кодируют белки, так или иначе связанные с функционированием иммунной системы. Данные гены связаны с образованием аутоантигенов, активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа [29]. В результате взаимодействия Т-лимфоцитов с антигенами на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК) происходит снижение выработки Т-лимфоцитами ИЛ-2 и увеличение продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-23, приводящее к образованию мононуклеарных клеток, тогда как ИЛ-17 и ИЛ-21 – Т-лимфоцитов. Кроме того, в результате взаимодействия Т-лимфоцитов посредством CD40 лиганда (CD154) с В-лимфоцитами происходит активация последних и выработка ими определенных аутоантител и цитокинов.

Несмотря на значительные достижения в подходах к лечению СКВ, терапия данного заболевания является сложной задачей как ввиду рефрактерного течения, так и наличия большого числа побочных эффектов стандартных методов. Ввиду данных обстоятельств, в качестве альтернативного терапевтического подхода при рефрактерном течении СКВ в 1997 году в Италии была успешно проведена ВИСТ-АТГСК [30].

С тех пор проведено большое число исследований, (фаза I/II) охватывающих порядка 300 пациентов по всему миру [31]. Примечательно, что у ответивших на данный вид лечения пациентов, полностью исчезли проявления заболевания, а уровень специфических антител преимущественно нормализовался. Вероятность пятилетней безрецидивной выживаемости составила 50%, что также подтверждается и результатами пилотных исследований [26, 32-34].

В дальнейшем были опубликованы данные 10-летнего периода наблюдения пациентов с СКВ после ВИСТ-АТГСК в сравнении с традиционной терапией, согласно которым выживаемость без прогрессии заболевания составила 68%-86%, а смертность, ассоциированная с ВИСТ-АТГСК, не превышала 2%. В группе пациентов, ответивших на терапию, отмечалось отсутствие клинических проявлений заболевания, нормализация уровня антител к дсДНК, регресс протеинурии у пациентов с волчаночным нефритом, уменьшение отложений иммунных комплексов в контрольных нефробиопсиях [35, 36].

Основываясь на имеющемся опыте, предполагаем, что кандидатами для проведения ВИСТ-АТГСК при СКВ следует рассматривать пациентов с сохраняющейся высокой активностью заболевания с частыми рецидивами (BILAG категория А), со стойкой стероидной зависимостью, по крайней мере в течение 6 месяцев, несмотря на проводимую терапию с использованием микрофенолата мофетила или циклофосфамида в сочетании или без анти-CD20 препаратами или другими моноклональными антителами, с подтвержденным органным поражением или СКВ с рефрактерным течением заболевания [1].

ВИСТ-АТГСК при ревматоидном артрите (РА). РА по праву считается иммунно- и, вероятно, генноопосредованным заболеванием. Безусловный вклад вносят Т-клетки в антиген-зависимую инициацию и поддержание патологического процесса. Т-клетки (CD45RO) в большом количестве присутствуют в синовиальной оболочке в активированном состоянии. Тесный контакт Т-клеток-памяти с богатой цитокинами (ИЛ-15, ИЛ-7, ИЛ-6) синовиальной средой может индуцировать взаимодействие между CD45RO⁺ Т-клетками памяти и макрофагами, приводя к последующему высвобождению последними цитокинов и хемокинов. Высказываются предположения, что стадии пре-РА могут быть иницированы Т-хелперами 17 типа. Однако с учетом результата некоторых исследований таргетная терапия против ИЛ-17 оказалась не столь эффективна, как при псориазе и спондилоартритах. Существуют данные, указывающие на то, что неадекватная функция Т-регуляторных клеток при РА, как раз и может корректироваться терапией блокаторами ФНО [34, 37].

К основным видам терапии РА в настоящее время можно отнести нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), БМАРП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) блокаторы янус-киназы, а также биологические препараты (блокаторы ФНО, ИЛ-6, CD19, CD20, блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов). Однако отсутствие должного ответа на терапию, побочные эффекты данных препаратов могут ограничивать их применение, в связи с чем в качестве альтернативного метода лечения может рассматриваться ВИСТ-АТГСК.

Согласно данным нескольких ранних исследований (опубликованных до появления биологических препаратов, в том числе блокаторов ФНО), включенных в регистры EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) и ABMTR (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry) (76 пациентов из 15 центров), было установлено, что после ВИСТ-АТГСК отмечалась высокая частота персистирующего течения заболевания или его рецидивы в течение 6 месяцев. Однако повторное назначение ранее использованных или новых БМАРП приводило в большинстве случаев к контролю заболевания, причем у 67% пациентов данный ответ на лечение сохранялся в течение 18 месяцев. Интересно отметить, что пациенты с серонегативным РА имели значительно лучший ответ при сравнении с группой с серопозитивным РА [38].

В одном из исследований после ВИСТ-АТГСК достоверно отмечалось замедление прогрессирования поражения суставов в течение 1-2 лет. Была отмечена довольно низкая смертность в группе после ВИСТ-АТГСК, не превышающая 2,8%, а клиническое улучшение после ВИСТ-АТГСК ассоциировалось с уменьшением макро- и микроскопических признаков синовита [39]. На фоне инвазии суставов CD4 клетками в конечном итоге можно ожидать рецидив заболевания, однако, по данным исследования Verburg R.J. et al., пациенты, ответившие на ВИСТ-АТГСК, имели исходно более высокий уровень маркеров Т-клеток в синовиальной оболочке [40].

Имеющиеся данные подтверждают представление об относительной безопасности и низкой смертности, ассоциированной с лечением среди пациентов с РА после ВИСТ-АТГСК, в сравнении с другими аутоиммунными заболеваниями, а также о большей эффективности данного вида лечения при серонегативном РА.

ВИСТ-АТГСК при сахарном диабете 1 типа – полигенное заболевание, для лечения которого пожизненно используется инсулинотерапия [41]. СД 1 типа является органоспецифическим АИЗ с преимущественным вкладом нарушений клеточного иммунитета. В патогенезе первичным триггером являются цитотоксические Т-лимфоциты, в результате активации

которых возникает выборочная аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной железы (ПЖ), в результате чего возникает дефицит выработки инсулина. Как правило, у пациентов в дебюте СД 1 типа (около 5 недель от постановки диагноза) обнаруживается поражение порядка 30-40% островковых клеток. Объем сохранных β -клеток в дебюте имел бы большое клиническое значение при остановке прогрессирования заболевания [42].

Результаты ряда исследований показали, что ВИСТ-АТГСК является эффективным методом лечения недавно манифестировавшего СД 1 типа [43]. В результате применения метода иммунной реконституции снижается аутоагрессивность иммунной системы против собственных β -клеток [44]. При этом в случае прекращения их разрушения на ранней стадии возможно достижение ремиссии на неопределенный период.

По данным исследования DCCT, у пациентов с более высокими уровнями С-пептида, переживших фазу «медового месяца», выявлено уменьшение рисков микроциркуляторных осложнений [45]. С учетом потенциально большей эффективности ВИСТ-АТГСК в сравнении со стандартной терапией можно ожидать аналогичный эффект от длительного периода инсулинонезависимости.

Первый опыт применения метода трансплантации при диабете 1 типа был показан в 2007 г. в Бразилии [46-50]. За последующие годы была показана эффективность ВИСТ-АТГСК в отношении улучшения гликемического контроля пациентов с СД 1 типа, а также достижения временной полной инсулинонезависимости на определенный срок [51, 52]. Показано, что в случае недостижения полной инсулинонезависимости, пациенты, вынужденные вернуться к инъекциям после прекращения ремиссии, применяли значимо более низкие дозы инсулина. Также отмечено снижение уровня AT-GAD и HbA_{1c} < 7% (минимум на 6 месяцев) и нарастание уровня С-пептида, являющегося наиболее важным параметром успешной трансплантации (в свою очередь, предиктором потенциальной неудачи рассматривается диабетический кетоацидоз в анамнезе). С более короткой ремиссией потенциально ассоциированы два анамнестических фактора – высокий уровень фактора некроза опухолей- α и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Поэтому вероятным кандидатом для проведения ВИСТ-АТГСК с потенциально высоким эффектом от метода будет пациент с СД 1 типа, диагностированным не более чем за 1,5 мес. до процедуры, с высоким уровнем С-пептида и без диабетического кетоацидоза в анамнезе [53]. Наибольший период инсулинонезависимости наблюдался у пациентов младше 16 лет и при

уровне С-пептида $<1,5$ нг/мл и ФНО- α $<3,5$ пг/мл [49].

Таким образом, применение ВИСТ-АТГСК обосновано и потенциально эффективно в лечении СД 1 типа [54, 55]. Поддержание собственной секреторной активности ПЖ после иммунной реконституции способствует удовлетворительному гликемическому контролю, а также остановке и профилактике отдаленных осложнений. Применение метода может быть экономически выгоднее, чем длительное применение инсулинотерапии и средств контроля гликемии, а также лечение осложнений диабета [56].

ВИСТ-АТГСК при болезни Крона. Современные данные подтверждают увеличение частоты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), также отмечается более агрессивное течение болезни Крона (БК) [57-59]. Несмотря на успехи ГИБТ и малых молекул в лечении тяжелой БК, их эффективность сохраняется в течение 12 мес. у 25%-50% [60-63]. При переходе на вторую линию терапии частота ответа снижается, и в итоге 80% пациентов вынуждены подвергаться хирургическому вмешательству [60-62], однако повторное вмешательство требуется 30% из них [64].

БК является заболеванием с генетической предрасположенностью, вследствие чего иммунная перезагрузка за счет аллогенной ТГСК выглядела бы логичной, однако применение ВИСТ-АТГСК представляется более целесообразным в отношении «риск-польза» [65, 66].

Влияние иммунной реконституции на систему приобретенного иммунитета при БК сводится к удалению $CD4^+$ ($Th17/Th1$) и восстановлению регуляторных Т-лимфоцитов, в том числе $Foxp3^+$ Treg, из реинфузированных ГСК [67]. Так, у пациентов с рефрактерной к стандартной терапии БК до процедуры наблюдали доминирующую экспансию отдельных клонов Т-лимфоцитов в слизистой оболочке кишки с формированием поликлонального репертуара Т-клеточных рецепторов после реконституции [68]. Обновление популяции В-лимфоцитов может быть связано с восстановлением аутоотолерантности как результат обновления репертуара рецепторов В-лимфоцитов и увеличение продукции ИЛ-10 В-регуляторными клетками [69]. У пациентов, ответивших эндоскопической ремиссией на трансплантацию, в слизистой оболочке кишки происходит значительное снижение общего содержания Т-клеток памяти, нейтрофилов и макрофагов [70]. ВИСТ-АТГСК имеет дополнительное значение в регенерации слизистой оболочки кишки [18, 71, 72].

Согласно регистра ЕВМТ, в период с 1994 по 2021 гг. доля трансплантаций при БК составила 6,13% от общего количества всех выполненных процедур [43, 73-84].

Рандомизированное многоцентровое исследование ASTIC показало большую эффективность с точки зрения эндоскопической ремиссии (заживление язв): 34,8% против 9,1% в контрольной группе. Более 60% пациентов после ВИСТ-АТГСК, по сравнению с 23% ($n=5$), не требовали приема поддерживающей терапии в течение последующих 12 недель [85]. Большинству пациентов из группы сравнения после завершения исследования ASTIC была проведена ВИСТ-АТГСК [86]. В исследовании по оценке эффективности и безопасности трансплантации при БК у 68% наблюдалась полная ремиссия или значительное улучшение симптомов при медиане наблюдения в 41 месяц (6-174 месяцев), а после ТГСК 27% не потребовали специфической терапии [87].

ВИСТ-АТГСК при БК способен индуцировать клиническую и эндоскопическую ремиссию. Однако в связи с отсутствием полной абляции иммунной системы сохраняется риск обострения в различные сроки после трансплантации. Тем не менее в случаях рецидива БК после ВИСТ-АТГСК наблюдается ответ на стандартные схемы терапии, на которые ранее пациент не отвечал или потерял ответ.

Показаниями к применению ВИСТ-АТГСК при БК являются тяжелое течение болезни Крона с отсутствием ответа на иммуносупрессивные препараты; сохраняющаяся активность заболевания: $CDAI > 250$ в течение 3 мес. до включения в исследование; отсутствие показаний и/или неприемлемость хирургического лечения болезни Крона [88].

ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе приводит к деплеции циркулирующих в крови субпопуляций клеток с фенотипами Th_{17} и $drTh_{17}/Th_{17}$ [89], являющихся главными индукторами последующей демиелинизации после разрушения гематоэнцефалического барьера. Также известно, что аутологичные $CD34^+$ клетки (непосредственно АТГСК) могут участвовать в дифференцировке GFAP-продуцирующих реактивных астроцитов. Через 1-2 года происходит экспансия наивных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, имеющих тимическое происхождение, с более широким клональным разнообразием. Наблюдается увеличение пула регуляторных $CD4^+CD25^+CD127^-FoxP3^+$ Т-лимфоцитов, способствующих развитию иммунологической толерантности [90]. Особенностью реконституции В-клеток является преобладание «наивного» фенотипа ($CD27^-$), тогда как до лимфодеплеции имеет место дисбаланс в сторону провоспалительного профиля. Также наблюдается уменьшение секреции провоспалительных цитокинов: ФНО, ИЛ-6, ГМ-КСФ и увеличение уровня ИЛ-10. Эти изменения способствуют восстановлению иммунологической аутоотолерантности, которая может быть долговременной и при

воспалительных заболеваниях нервной системы [91].

По данным исследования HALT-MS, у пациентов с активной формой ремиттирующего РС (PPC) наблюдалась стойкая клиническая ремиссия в 77% случаев в течение 5-летнего наблюдения [92]. По результатам исследования ASTIMS, количество Т₂-очагов уменьшилось у 79% пациентов в течение 4-летнего наблюдения после ВИСТ-АТГСК [93]. Высокоинтенсивный РК с бусульфаном показал полную клиническую и радиологическую ремиссию у 84% пациентов при долговременном наблюдении 6,7 (от 3,9 до 12,7) лет [94].

Данные по эффективности ВИСТ-АТГСК по критериям NEDA (No Evidence of Disease Activity) в разных исследованиях указывают на отсутствие клинических обострений, прогрессирования инвалидизации и активности по данным МРТ в течение трехлетнего наблюдения у 70-94% пациентов в сравнении с 22-48% на фоне стандартной терапии [95-97]. По данным Центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, при PPC метод имеет 100% эффективность при 24-месячном сроке наблюдения после ВИСТ-АТГСК.

В исследовании MIST показано, что с точки зрения безрецидивного/безпрогрессирующего течения РС ВИСТ-АТГСК в 11 раз эффективнее стандартной терапии при оценке через 12 месяцев после инициации лечения [98].

При своевременном применении метода иммунной реконституции и соответствии критериям «вероятного кандидата» для его проведения, ВИСТ-АТГСК может привести к долгосрочной (более 20 лет) ремиссии РС и торможению прогрессии заболевания при конверсии в прогрессирующий тип течения без потребности в применении препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) [99-101].

Таким образом, анализ мирового опыта применения ВИСТ-АТГСК при АИЗ позволяет отнести этот метод к высокоэффективной терапии при условии своевременного его применения – на этапе преобладания активного аутоиммунного воспаления над процессами поражения органов и систем-мишеней. В результате тотальной лимфодеплеции и последующей иммунной реконституции возможно подавление воспалительного процесса и, следовательно, профилактика дальнейшего повреждения систем и органов. Последующие исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при аутоиммунных заболеваниях помогут расширить терапевтические возможности лечения пациентов с fulminantными формами АИЗ или рефрактерных к стандартной терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Полушин А.Ю. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по неврологии и коррекция по всем нозологиям; Саганова Е.С. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по ревматологии; Черная М.Е. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по эндокринологии; Ганич Е.Г. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по гастроэнтерологии; Залылов Ю.Р. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по методу лечения; Щукина О.Б. – анализ литературы; подготовка черновика рукописи по гастроэнтерологии; Куликов А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания; Халимов Ю.Ш. – проверка, коррекция, окончательное утверждение для публикации рукописи; Кулагин А.Д. – проверка, коррекция, окончательное утверждение для публикации рукописи; Багненко С.Ф. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alexander T., Farge D., Badoglio M., Lindsay J.O., Muraro P.A., Snowden J.A.; Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases - Clinical experience and mechanisms. *J Autoimmun.* 2018;92:35-46. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.06.002.
2. Alexander T., Greco R., Snowden J.A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med.* 2021;72:215-228. DOI: 10.1146/annurev-med-070119-115617.
3. 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. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.008.
4. Swart J.F., Delemarre E.M., van Wijk F., Boelens J.J., Kuball J., van Laar J.M., Wulfraat N.M. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):244-256. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.7.
5. Smilek D.E., Ehlers M.R., Nepom G.T. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease. *Dis Model Mech.* 2014;7(5):503-513. DOI: 10.1242/dmm.015099.
6. Polushin A.Y., Lopatina E.I., Zalyalov Y.R., Tsynchenko A.A., Totolyan N.A., Kulagin A.D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation for multiple sclerosis: current view. *Cell Ther Transplant* 2022;11(2):6-15. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-6-15.
7. Duarte R.F., Labopin M., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Chabannon C., Corbacioglu S., Dreger 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. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
8. Афанасьев Б.В., Афанасьева К.С., Барабанщикова М.В., Бондаренко С.Н., Быкова Т.А., Власова Ю.Ю., Геворгян А.Г., Голубовская И.К. и др. Показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. 2-е издание. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2019;8(4):101-145. [Afanasyev B.V., Afanasyeva K.S., Barabanshchikova M.V., Bondarenko S.N., Bykova T.A., Vlasova Y.Y., Gevorgian A.G., Golubovskaya I.K., et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. Based on EBMT Recommendations of 2019. 2019;8(4): 101-145. *Cellular Therapy and Transplantation* 8(4):101-145 (in Russ.)]. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145. EDN: DWLMJK.
 9. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., Deryck O., Selleslag D., D'Haeseleer M., De Becker A, Dubois B, 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.
 10. 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. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271.
 11. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Гилевич А.В., Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Коненкова Л.П. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2002;74(7):22-26. [Sizikova S.A., Lisukov I.A., Kulagin A.D., Kryuchkova I.V., Gilevich A.V., Chernykh E.R., Leplina O.Yu, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2002;74(7): 22-26. (in Russ.)]. EDN: NBPLDV.
 12. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., Афанасьев Б.В., Лисуков И.А., Козлов В.А., Мясников А.А., Рукавицын О.А. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии. *Неврологический журнал*. 2008;13(2):11-18 [Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N., Afanasyev B.V., Lisukov I.A., Kozlov V.A., Miasnikov A.A., Rukavicin O.A., et al. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. *Neurological Journal*. 2008;13(2):11-18. (in Russ.)]. EDN: ILJCYP.
 13. Tyndall A., Black C., Finke J, Winkler J, Mertlesmann R., Peter H.H., Gratwohl A. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet*. 1997;349(9047):254. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)64864-7.
 14. Gratwohl A., Tyndall A. Hämatopoietische Stammzelltransplantationen in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten [Hematopoietic stem cell transplantations in treatment of autoimmune diseases]. *Z Rheumatol*. 1997;56(4):173-177 (in Germ.). DOI: 10.1007/s003930050032.
 15. Sykes M., Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature*. 2005;435(7042):620-627. DOI: 10.1038/nature03728.
 16. 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. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02806.x.
 17. Farge D., Marolleau J.P., Zohar S., Marjanovic Z., Cabane J., Mounier N., Hachulla E., Philippe P., 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. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03895.x.
 18. Snowden J.A., Sharrack B., Akil M., Kiely D.G., Lobo A., Kazmi M., Muraro P.A., Lindsay J.O. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):329-334. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
 19. 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: перспективы снижения рисков. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(3):53-64. [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. EDN: OPKPZH.
 20. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2021;28(4):9-21 [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9-21. (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21. EDN: CXTMUV.
 21. Cutolo M., Soldano S., Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):753-764. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1614915.
 22. Slobodin G., Rimar D. Regulatory T Cells in Systemic Sclerosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):194-201. DOI: 10.1007/s12016-016-8563-6.
 23. Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L., McSweeney P.A., Pinckney A., Welch B., Mayes M.D., Nash R.A., et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(1):35-47. DOI: 10.1056/nejmoa1703327.
 24. Ramaswamy S., Jain S., Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic

- diseases. *World J Transplant.* 2016;6(1):199-205. DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.199.
25. Burt R.K., Shah S.J., Dill K., Grant T., Gheorghiade M., Schroeder J., Craig R., Hirano I., et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
26. Van Laar J.M., Farge D., Sont J.K., Naraghi K., Marjanovic Z., Larghero J., Schuerwegh A.J., Marijt E.W., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(24):2490-2498. DOI: 10.1001/jama.2014.6368.
27. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., Becker M., Kulak A., Allanore Y., Distler O., Clements P., et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
28. 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. DOI: 10.1038/nrrheum.2018.34.
29. Deng Y., Tsao B.P. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(5):482-492. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000086.
30. Marmont A.M., van Lint M.T., Gualandi F., Bacigalupo A. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus.* 1997;6(6):545-548. DOI: 10.1177/096120339700600613.
31. Alexander T., Hiepe F. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: time ready for a paradigm shift? *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):359-361.
32. Jayne D., Passweg J., Marmont A., Farge D., Zhao X., Arnold R., Hiepe F., Lisukov I., et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(3):168-176. DOI: 10.1191/0961203304lu525oa.
33. Burt R.K., Traynor A., Statkute L., Barr W.G., Rosa R., Schroeder J., Verda L., Krosnjak N., et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006;295(5):527-535. DOI: 10.1001/jama.295.5.527.
34. Rossetti M., Spreafico R., Consolaro A., Leong J.Y., Chua C., Massa M., Saidin S., Magni-Manzoni S., et al. TCR repertoire sequencing identifies synovial Treg cell clonotypes in the bloodstream during active inflammation in human arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):435-441. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208992.
35. Leng X.M., Jiang Y., Zhou D.B., Tian X.P., Li T.S., Wang S.J., Zhao Y.Q., Shen T., et al. Good outcome of severe lupus patients with high-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: a 10-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):494-499.
36. Cao C., Wang M., Sun J., Peng X., Liu Q., Huang L., Chai Y., Lai K., et al. Autologous peripheral blood haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: the observation of long-term outcomes in a Chinese centre. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):500-507.
37. Benham H., Nel H.J., Law S.C., Mehdi A.M., Street S., Ramnarth N., Pahau H., Lee B.T., et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med.* 2015;7(290):290ra87. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa9301.
38. Snowden J.A., Kapoor S., Wilson A.G. Stem cell transplantation in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2008;41(8):625-631. DOI: 10.1080/08916930802198550.
39. Bingham S., Veale D., Fearon U., Isaacs J.D., Morgan G., Emery P., McGonagle D., Reece R., et al. High-dose cyclophosphamide with stem cell rescue for severe rheumatoid arthritis: short-term efficacy correlates with reduction of macroscopic and histologic synovitis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):837-839. DOI: 10.1002/art.10093.
40. Verburg R.J., Flierman R., Sont J.K., Ponchel F., van Dreunen L., Levarht E.W., Welling M.M., Toes R.E., et al. Outcome of intensive immunosuppression and autologous stem cell transplantation in patients with severe rheumatoid arthritis is associated with the composition of synovial T cell infiltration. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1397-1405. DOI: 10.1136/ard.2004.033332.
41. Magliano D.J., Boyko E.J.; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 10th ed. Brussels: *International Diabetes Federation*; 2021.
42. Ilonen J., Lempainen J., Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):635-650. DOI: 10.1038/s41574-019-0254-y.
43. Alexander T., Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(7):1055-1062. DOI: 10.1038/s41409-022-01702-w.
44. Fiorina P., Voltarelli J., Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocr Rev.* 2011;32(6):725-754. DOI: 10.1210/er.2011-0008.
45. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(7):517-523. DOI: 10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00001.
46. Voltarelli J.C., Couri C.E., Stracieri A.B., Oliveira M.C., Moraes D.A., Pieroni F., Coutinho M., Malmegrim K.C., et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2007;297(14):1568-1576. DOI: 10.1001/jama.297.14.1568.
47. Couri C.E., Oliveira M.C., Stracieri A.B., Moraes D.A., Pieroni F., Barros G.M., Madeira M.I., Malmegrim K.C., et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly di-

- agnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1573-1579. DOI: 10.1001/jama.2009.470.
48. Li L., Shen S., Ouyang J., Hu Y., Hu L., Cui W., Zhang N., Zhuge Y.Z., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves β -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1729-1736. DOI: 10.1210/jc.2011-2188.
49. Xiang H., Chen H., Li F., Liu J., Su Y., Hao L., Wang F., Wang Z., et al. Predictive factors for prolonged remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Cytotherapy*. 2015;17(11):1638-1645. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.07.006.
50. Cantú-Rodríguez O.G., Lavalle-González F., Herrera-Rojas M.Á., Jaime-Pérez J.C., Hawing-Zárate J.Á., Gutiérrez-Aguirre C.H., Mancias-Guerra C., González-Llano O., et al. Long-Term Insulin Independence in Type 1 Diabetes Mellitus Using a Simplified Autologous Stem Cell Transplant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2141-2148. DOI: 10.1210/jc.2015-2776.
51. Ye L., Li L., Wan B., Yang M., Hong J., Gu W., Wang W., Ning G. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):90. DOI: 10.1186/s13287-017-0542-1.
52. Zhang J., Hu M., Wang B., Gao J., Wang L., Li L., Chen S., Cui B., et al. Comprehensive assessment of T-cell repertoire following autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of type 1 diabetes using high-throughput sequencing. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1229-1237. DOI: 10.1111/pedi.12728.
53. van Megen K.M., van 't Wout E.T., Forman S.J., Roep B.O. A Future for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2018;9:690. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00690.
54. Karnell F.G., Lin D., Motley S., Duhen T., Lim N., Campbell D.J., Turka L.A., Maecker H.T., et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(3):268-278. DOI: 10.1111/cei.12985.
55. Massey J.C., Sutton I.J., Ma D.D.F., Moore J.J. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Front Immunol*. 2018;9:410. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00410.
56. Snarski E., Szmurło D., Hałaburda K., Król M., Urbanowska E., Milczarczyk A., Franek E., Wiktor-Jedrzejczak W. An economic analysis of autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in the treatment of new onset type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(5):881-888. DOI: 10.1007/s00592-015-0724-1.
57. Lakatos P.L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102-6108. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102.
58. Windsor J.W., Kaplan G.G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. DOI: 10.1007/s11894-019-0705-6.
59. Kuenzig M.E., Fung S.G., Marderfeld L., Mak J.W.Y., Kaplan G.G., Ng S.C., Wilson D.C., Cameron F., et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147-1159.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282.
60. Meade S., Lubert R.P., Tamilarasan G., Dinneen E., Irving P.M., Samaan M.A. Emerging Treatments for Crohn's Disease: Cells, Surgery, and Novel Therapeutics. *EMJ*. 2021;6(1):49-58.
61. Falloon K.A., Fiocchi C. Current Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Why and How We Need to Change? *EMJ innov*. 2022;6(1):40-49. DOI: 10.33590/emjinnov/21-00134.
62. Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J.O., Peyrin-Biroulet L., Cullen G.J., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
63. Peyrin-Biroulet L., Panaccione R., Louis E., Atreya R., Rubin D.T., Lindsay J.O., Siffrledeen J., Lukin D.J., et al. Upadacitinib Achieves Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease Regardless of Prior Biologic Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(10):2096-2106. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.02.026.
64. Torres J., Mehandru S., Colombel J.F., Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
65. Snowden J.A., Panés J., Alexander T., Allez M., Ardizzone S., Dierickx D., Finke J., Hasselblatt P., et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) in Severe Crohn's Disease: A Review on Behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis*. 2018;12(4):476-488. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx184.
66. Reider S., Binder L., Fürst S., Hatzl S., Blesl A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's Disease: Should It Be Considered? *Cells*. 2022;11(21):3463. DOI: 10.3390/cells11213463.
67. Pockley A.G., Lindsay J.O., Foulds G.A., Rutella S., Gribben J.G., Alexander T., Snowden J.A. Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: Current Status and Future Directions. A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party and the Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory CD-Low Intensity Therapy Evaluation Study Investigators. *Front Immunol*. 2018;9:646. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00646.
68. Le Bourhis L., Corraliza A.M., Auzolle C., Ricart E., Hawkey C.J., Lindsay J.O., Clark M.M., Rogler G., et al. Resetting of the mucosal T cell repertoire after hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S613-S614. DOI: 10.1016/s0016-5085(17)32180-7.
69. Alexander T., Arnold R., Hiepe F., Radbruch A. Resetting the immune system with immunoablation and autologous haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 Suppl 98):53-57.
70. Corraliza A.M., Ricart E., López-García A., Carme Masamunt M., Veny M., Esteller M., Mayorgas A., Le Bourhis L., et al. Differences in Peripheral and Tissue Immune Cell Populations Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2019;13(5):634-647. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy203.

71. Kavanagh D.P., Kalia N. Hematopoietic stem cell homing to injured tissues. *Stem Cell Rev Rep.* 2011;7(3):672-682. DOI: 10.1007/s12015-011-9240-z.
72. DiNicola C.A., Zand A., Hommes D.W. Autologous hematopoietic stem cells for refractory Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(5):555-564. DOI: 10.1080/14712598.2017.1305355.
73. Burt R.K., Traynor A., Oyama Y., Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood.* 2003;101(5):2064-2066. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2122.
74. Kreisel W., Potthoff K., Bertz H., Schmitt-Graeff A., Ruf G., Rasenack J., Finke J. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(3):337-340. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704134.
75. Scimè R., Cavallaro A.M., Tringali S., Santoro A., Rizzo A., Montalbano L., Casà A., Cottone M. Complete clinical remission after high-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe Crohn's disease refractory to immunosuppressive and immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):892-894. DOI: 10.1097/00054725-200411000-00027.
76. Oyama Y., Craig R.M., Traynor A.E., Quigley K., Statkute L., Halverson A., Brush M., Verda L., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(3):552-563. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.051.
77. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S., Onida F., Della Volpe A., Clerici M., Usardi P., Greco S., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(2):211-217. DOI: 10.1136/gut.2007.128694.
78. Burt R.K., Craig R.M., Milanetti F., Quigley K., Gozdzia P., Bucha J., Testori A., Halverson A., et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood.* 2010;116(26):6123-6132. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391.
79. Hommes D.W., Duijvestein M., Zelinkova Z., Stokers P.C., Ley M.H., Stoker J., Voermans C., van Oers M.H., et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):543-549. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.004.
80. Clerici M., Cassinotti A., Onida F., Trabattoni D., Annaloro C., Della Volpe A., Rainone V., Lissoni F., et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43(12):946-952. DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.021.
81. Kountouras J., Sakellari I., Tsarouchas G., Tsiaousi E., Michael S., Zavos C., Anastasiadou K., Stergiopoulos C., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(3):275-276. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.004.
82. Hasselblatt P., Drogitz K., Potthoff K., Bertz H., Kruis W., Schmidt C., Stallmach A., Schmitt-Graeff A., et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(8):725-735. DOI: 10.1111/apt.12032.
83. López-García A., Rovira M., Jauregui-Amezaga A., Marín P., Barastegui R., Salas A., Ribas V., Feu F., et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn's Disease: Efficacy in a Single-Centre Cohort. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1161-1168. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx054.
84. Hernanz N., Sierra M., Volpato N., Núñez-Gómez L., Mesonero F., Herrera-Puente P., García-Gutiérrez V., Albillos A., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(1):16-22. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.08.004.
85. Hawkey C.J., Allez M., Clark M.M., Labopin M., Lindsay J.O., Ricart E., Rogler G., Rovira M., et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(23):2524-2534. DOI: 10.1001/jama.2015.16700.
86. Lindsay J.O., Allez M., Clark M., Labopin M., Ricart E., Rogler G., Rovira M., Satsangi J., et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(6):399-406. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30056-0.
87. Brierley C.K., Castilla-Llorente C., Labopin M., Badoglio M., Rovira M., Ricart E., Dierickx D., Vermeire S., et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease: A Retrospective Survey of Long-term Outcomes From the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1097-1103. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy069.
88. Ганич Е.Г., Шукина О.Б., Полушин А.Ю., Зялялов Ю.Р., Куликов А.Н., Добронравов В.А., Кулагин А.Д. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при болезни Крона: обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2024;(2):11-24. [Ganich E.G., Shchukina O.B., Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Kulikov A.N., Dobronravov V.A., Kulagin A.D. 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.)]. DOI: 10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24. EDN: OXALXM.
89. Darlington P.J., Touil T., Doucet J.S., Gaucher D., Zeidan J., Gauchat D., Corsini R., Kim H.J., et al. Diminished Th17 (not Th1) responses underlie multiple sclerosis disease abrogation after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Neurol.* 2013;73(3):341-354. DOI: 10.1002/ana.23784.
90. Arruda L.C., Lorenzi J.C., Sousa A.P., Zanette D.L., Palma P.V., Panepucci R.A., Brum D.S., Barreira A.A., et al. Autologous hematopoietic SCT normalizes miR-16, -155 and -142-3p expression in multiple sclerosis patients. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(3):380-389. DOI: 10.1038/bmt.2014.277.
91. Mancardi G., Sormani M.P., Muraro P.A., Boffa G., Saccardi R. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation

- as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(3):245-255. DOI: 10.1177/1352458517742532.
92. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K., Popat U., Devine S.M., Griffith L.M., Muraro P.A., Openshaw H., et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):159-169. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3780.
 93. Mancardi G.L., Sormani M.P., Gualandi F., Saiz A., Carreras E., Merelli E., Donelli A., Lugaresi A., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology.* 2015;84(10):981-988. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001329.
 94. Atkins H.L., Bowman M., Allan D., Anstee G., Arnold D.L., Bar-Or A., Bence-Bruckler I., Birch P., et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet.* 2016;388(10044):576-585. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6.
 95. Muraro P.A., Pasquini M., Atkins H.L., Bowen J.D., Farge D., Fassas A., Freedman M.S., Georges G.E., et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):459-469. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.
 96. Zhukovsky C., Sandgren S., Silfverberg T., Einarsdottir S., Tolf A., Landtblom A.M., Novakova L., Axelson M., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(2):189-194. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323992.
 97. Brittain G., Petrie J., Duffy K.E.M., Glover R., Hullock K., Papaioannou D., Roldan E., Beecher C., et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab or cladribine in relapsing remitting multiple sclerosis (StarMS): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2024;14(2):e083582. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-083582.
 98. Burt R.K., Balabanov R., Burman J., Sharrack B., Snowden J.A., Oliveira M.C., Fagius J., Rose J., et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(2):165-174. DOI: 10.1001/jama.2018.18743.
 99. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T., Badoglio M., Burman J., Farge D., Greco R., Jessop H., 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.
 100. Polushin A.Y., Tsynchenko A.A., Zalyalov Y.R., Lopatina E.I., Totolyan N.A., Kulagin A.D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: side effects and the tools of their reduction. *Cell Ther Transplant.* 2022;11(3-4):25-35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-3-4-25-35.
 101. Muraro P.A., Mariottini A., Greco R., Burman J., Iacobaeus E., Inglese M., Snowden J.A., Alexander T., et al. Attendees of the ECTRIMS Focused Workshop on HSCT. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder - recommendations from ECTRIMS and the EBMT. *Nat Rev Neurol.* 2025. DOI: 10.1038/s41582-024-01050-x.

Поступила в редакцию 22.02.2025

Подписана в печать 25.10.2025

Для цитирования: Полушин А.Ю., Саганова Е.С., Черная М.Е., Ганич Е.Г., Залялов Ю.Р., Щукина О.Б., Куликов А.Н., Халимов Ю.Ш. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток как эффективный метод лечения аутоиммунных заболеваний. *Человек и его здоровье.* 2025;28(3):38-49. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/05. EDN: ONBMSX.

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS AN EFFECTIVE METHOD FOR TREATING AUTOIMMUNE DISEASES

© Polushin A.Yu., Saganova E.S., Chernaya M.E., Ganich E.G., Zalyalov Yu.R., Shchukina O.B., Kulikov A.N., Khalimov Yu.Sh., Kulagin A.D., Bagnenko S.F.

First Saint-Petersburg State Medical University named after ac. I.P. Pavlov (ac. I.P. Pavlov FSPbSMU)
6-8, Leo Tolstoy Str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

To date, data have been accumulated indicating the high efficiency of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-AHSCT) and the possibility of maintaining and improving the quality of life of patients with autoimmune diseases (AIDs) after it. The experience of using HDIT-AHSCT in the world by 2025 is 30 years, in our country - 27 years. However, despite this, the method is still considered experimental and is not included in the Clinical Guidelines for the relevant nosologies.

Objective – to present an effective potentially single-use method for the treatment of AIDs; to describe the world experience of using HDIT-AHSCT in the treatment of some AIDs. The article describes the application points and capabilities of the immune reconstitution method for stabilizing and treating severe autoimmune diseases such as systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis.

Thus, HDIT-AHSCT is a highly effective method for treating aggressive and refractory forms of AIDs, provided that it is used in a timely manner - at the stage of predominance of active autoimmune inflammation over the processes of damage to target organs and systems.

Keywords: systemic scleroderma; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; Crohn's disease; type 1 diabetes mellitus; multiple sclerosis; high-dose immunosuppressive therapy; hematopoietic stem cells; transplantation.

Polushin Alexey Yu. – Cand. 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, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8699-2482. E-mail: alexpolushin@yandex.ru (the author responsible for the correspondence)

Saganova Elena S. – Cand. Sci. (Med.), Head of the Nephrological Department No. 1 of the Clinic "Research Institute of Nephrology" of the NCIC, nephrologist, rheumatologist at the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor of the Department of Neurology, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with the clinic, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9850-1107. E-mail: nephrolog1985@gmail.com

Chernaya Maria E. – Assistant at the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology at the Academician G.F. Lang Clinic, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-6567-6990. E-mail: mashaeatworld@gmail.com

Ganich Ekaterina G. – Gastroenterologist at the IBD office of the polyclinic with KDC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1376-4651. E-mail: dr.ganich@yandex.ru

Zalyalov Yuri R. – Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Oncological and Autoimmune Diseases of the NCC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3881-4486. E-mail: yz21@mail.ru

Shchukina Oksana B. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Office of the IBD Polyclinic with KDC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-8402-0743. E-mail: burmao@gmail.com

Khalimov Yuri Sh. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department Department of Faculty Therapy with a course in endocrinology, cardiology with the clinic named after Academician G.F. Lang, Vice-rector for Medical Work, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation, Chief Endocrinologist of the St. Petersburg Medical Center. ORCID: 0000-0002-7755-7275. E-mail: yushkha@gmail.com

Kulikov Alexander N. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with Clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the NCIC, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4544-2967. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Kulagin Alexander D. – Dr. Sci. (Med.), Director of the Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology named after R.M. Gorbacheva, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with a course in Pediatric Oncology of Professor B.V. Afanasyev, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9589-4136. E-mail: kulaginem@rambler.ru

Bagnenko Sergey F. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, ac. I.P. Pavlov FSPbSMU, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6380-137X. E-mail: rector@1spbmgmu.ru

CONFLICT OF INTEREST

The subjects received voluntary informed consent.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Polushin A.Yu. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on neurology and correction for all nosologies; Saganova E.S. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on rheumatology; Chernaya M.E. – literature analysis; preparation of a

draft manuscript on endocrinology; Ganich E.G. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on gastroenterology; Zalyalov Yu.R. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on the treatment method; Shchukina O.B. – literature analysis; preparation of a draft manuscript on gastroenterology; Khalimov Yu.Sh. – verification, correction, final approval for the publication of the manuscript; Kulikov A.N. – verification of critically important intellectual content; Kulagin A.D. – verification, correction, final approval for the publication of the manuscript; Bagnenko S.F. – final approval for the publication of the manuscript.

Received 22.02.2025

Accepted 25.10.2025

For citation: Polushin A.Yu., Saganova E.S., Chernaya M.E., Ganich E.G., Zalyalov Yu.R., Shchukina O.B., Kulikov A.N., Khalimov Yu.Sh., et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation as an effective method for treating autoimmune diseases. *Humans and their health*. 2025;28(3):38–49. DOI: 10.21626/vestnik/2025-3/04. EDN: ONBMSX.