

**В.И. Мазуров¹, А.Л. Маслянский², К.Е. Зоткина², С.С. Беневоленская², Д.В. Моторин²,
А.Ю. Зарицкий², Е.А. Василенко¹, А.А. Василенко³, А.М. Титова²**

Поступила 09.11.2021
Принята 23.05.2022

Для цитирования: Мазуров ВИ, Маслянский АЛ, Зоткина КЕ, Беневоленская СС, Моторин ДВ, Зарицкий АЮ, Василенко ЕА, Василенко АА, Титова АМ. Опыт успешного применения аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у пациенток с неблагоприятным прогнозом течения диффузной формы системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):381–387.

doi: 10.47360/1995-4484-2022-381-387

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) является одной из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных органных патологий при ССД. Легочные изменения (как легочная гипертензия, так и ИПЛ) в настоящее время являются основной причиной смерти при ССД [1].

Обсуждается возможность назначения пациентам с ССД ингибитора рецептора интерлейкина 6 тоцилизумаба [4]. В 2019 г. диапазон используемых в терапии ССД лекарственных средств был расширен в связи с регистрацией в Российской Федерации антифибротического препарата нинтеданиб для лечения идиопатического легочного фиброза, хронических фиброзирующих интерстициальных

заболеваний легких, а также ИПЛ с прогрессирующим течением при ССД [5].

Альтернативным методом лечения тяжелых форм ССД является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (ауто-ТСК).

В статье описано применение ауто-ТСК у двух пациентов с диффузной формой ССД. В обоих случаях показанием к ауто-ТСК являлись высокая активность основного заболевания, высокий кожный счет, ранняя стадия ССД с высоким риском прогрессирования ИПЛ. Динамическое наблюдение за этими пациентками продолжалось в течение 10–11 лет, что позволило оценить отдаленные результаты воздействия ауто-ТСК на клинико-иммунологические проявления диффузной формы ССД.

Материалы и методы

Ауто-ТСК выполнялась с использованием миелоаблативного режима кондиционирования.

Процедура проводилась в два этапа:

1. Мобилизация, обработка и аферез стволовых клеток крови (СКК).

Вводился ЦФ в дозе 4 г/м², а затем гранулоцитарный колонистимулирующий фактор роста (Г-КСФ), после чего проводился аферез СКК с последующей криоконсервацией.

2. Фаза кондиционирования (режим Атгам – ЦФ – преднизолон (ПЗ)) и трансплантации.

В течение 4 дней вводился ЦФ по 50 мг/кг, затем антилимфоцитарный/антиtimoцитарный иммуноглобулин (Атгам, 40 мг/кг/сут.) и выполнялась реинфузия СКК.

Дни до реинфузии костного мозга или СКК периферической крови обозначаются со знаком «минус» (Д–7, Д–6 и т. д.), день реинфузии – как Д=0, дни после трансплантации – со знаком «плюс» (Д+1, Д+2 и т. д.). Для уменьшения неблагоприятных реакций высокодозной терапии во время кондиционирования проводилась инфузия кристаллоидных растворов (в среднем 4–5 л в сутки) [6]. Вскоре после окончания кондиционирования и реинфузии СКК на Д+5–10 у пациента развивалась аплазия костного мозга, которая проявлялась глубокой панцитопенией периферической крови.

Восстановление гранулоцитопоза происходило на Д+13–14. В период аплазии костного мозга все больные находились в гнотобиотических условиях (ламинарный поток). После проведения мобилизации СКК в результате иммуносупрессивного действия высокой дозы ЦФ у всех пациентов отмечено быстрое и выраженное

снижение иммуновоспалительной активности. Это позволило с целью минимизации риска инфекционных осложнений в периоде трансплантации быстро отменить иммуносупрессивные препараты и снизить суточную дозу глюкокортикоидов (ГК) до заместительной, эквивалентной 5 мг/сут. в пересчете на преднизолон.

Клинический случай 1

Пациентка Г., 1980 года рождения, в возрасте 27 лет (в 2007 г.) отметила появление плотного отека кистей, трехфазного синдрома Рейно, артралгий, а также дисфагию. Через 2 года присоединились одышка, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, поражение кожи дистальных фаланг в виде «крысиных укусов», уплотнение кожи бедер, голеней, предплечий, лица. Предпринималась попытка лечения ПЗ по 40 мг/сут. с постепенным снижением дозы, азатиоприном 100–150 мг/сут., метотрексатом (МТ) 10–15 мг в неделю, антагонистами кальция.

В феврале 2010 г. была обследована в отделении ревматологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, где подтвержден диагноз диффузной формы ССД (кожный счет Родмана – 24 балла) с ИПЛ. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки отмечалось неравномерное полисегментарное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла».

При иммунологическом обследовании выявлен антинуклеарный фактор (АНФ 1:1000), антитела к nRNP/Sm++, Ro-52+, РНК полимеразе III (RP11, RP155). Данные лабораторного и инструментального обследований представлены в таблице 1. Пациентке была проведена пульс-терапия ГК (250 мг метилпреднизолона, № 3) и ЦФ (1 г ЦФ 1 раз в месяц внутривенно, № 3). Далее больная получала ПЗ по 10 мг в сутки. На фоне проводимого лечения клинически значимой положительной динамики не наблюдалось. Отмечена отрицательная динамика ИПЛ. По данным МСКТ наблюдалось увеличение объема поражения легких. В связи с прогрессированием основного заболевания и неблагоприятным прогнозом принято решение о проведении ауто-ТСК.

В ноябре 2010 г. в отделении гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова выполнено введение ЦФ (всего 6,8 г), мобилизация СКК. На данном этапе лечения отмечалась значительная положительная динамика – уменьшение одышки, плотного отека кистей, синдрома Рейно. В декабре 2010 г. выполнено кондиционирование по схеме ЦФ 50 мг/кг/сут. (всего 12,2 г), Атгам 40 мг/кг/сут.

Таблица 1. Динамика лабораторных и инструментальных изменений пациентки Г. после ауто-ТСК

Показатели	До ауто-ТСК	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 года
ОЕЛ	3,4 л (70% Д)	4,4 л (90% Д)	3,91 л (78% Д)	4,66 л (94% Д)	4,86 л (98% Д)
ЖЕЛ	2,4 л (72% Д)	3,14 л (90% Д)	2,9 л (85% Д)	3,4 л (100% Д)	3,47 л (100% Д)
ООЛ	1,0 л (64% Д)	1,18 л (84% Д)	1,0 л (64% Д)	1,29 л (82% Д)	1,34 л (89% Д)
ОФВ1	2,3 л (69% Д)	2,55 л (90% Д)	2,3 л (69% Д)	2,93 л (102% Д)	2,7 л (94% Д)
Индекс Тиффно	81%	80%	78%	80%	81%
Антинуклеарный фактор	1:1000	–	1:320	–	1:320
Счет Родмана	24 балла	–	18 баллов	–	14 баллов

Примечание: ауто-ТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха; Д – должный объем



Рис. 1. Пациентка Г до ауто-ТСК

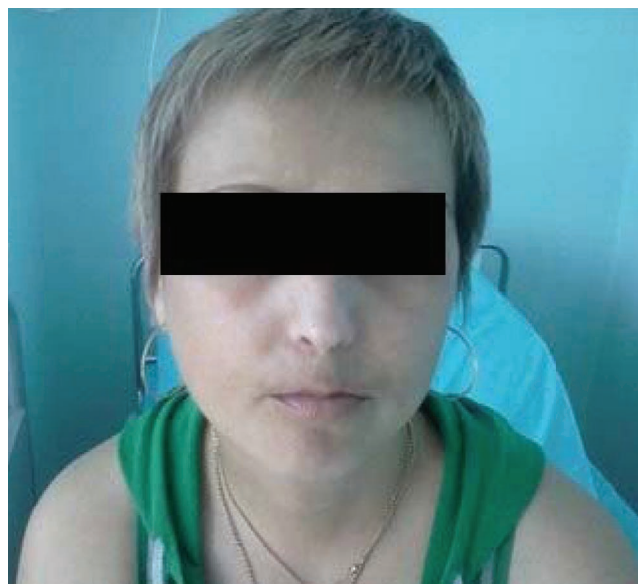


Рис. 2. Пациентка Г. после ауто-ТСК

(всего 9,6 г), метилпреднизолон 250 мг/сут.; проведена ауто-ТСК. Переносимость была удовлетворительной. На Д+5 уровень лейкоцитов составил $0,1 \times 10^9/\text{л}$. Восстановление гранулоцитопоеза произошло на Д+13. Терапия в период проведения ауто-ТСК включала ПЗ в дозе 5 мг/сут. Данные лабораторного обследования через 3 месяца после ауто-ТСК представлены в таблице 1. На рисунках 1 и 2 представлены фотографии пациентки до и после ауто-ТСК.

После ауто-ТСК наблюдалось дальнейшее улучшение со стороны кожных и сосудистых проявлений заболевания (уменьшение плотного отека кожи, выраженности синдрома Рейно, регресс суставного синдрома).

Через 6 мес. в связи с необходимостью сохранить достигнутый эффект, удержать стабильное состояние и предупредить возможное обострение принято решение

о проведении анти-В-клеточной терапии; к лечению добавлен МТ 20 мг в неделю. В июле 2011 г. выполнено введение РТМ 1000 мг, а в феврале 2012 г. проведен повторный курс. Отмечалась удовлетворительная переносимость терапии, статистически значимая положительная динамика – увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей функции внешнего дыхания и бодиплетизмографии. В 2013–2014 гг. была продолжена терапия РТМ в редуцированном режиме 500 мг 1 раз в год.

С 2013 г. пациентка самостоятельно прекратила прием ПЗ и МТ. На данный момент она чувствует себя удовлетворительно, клиническая картина исчерпывается легкими проявлениями синдрома Рейно и склеродактилией.

Данные МСКТ легких представлены на рисунках 3 (2010 г., до ауто-ТСК) и 4 (2021 г.).

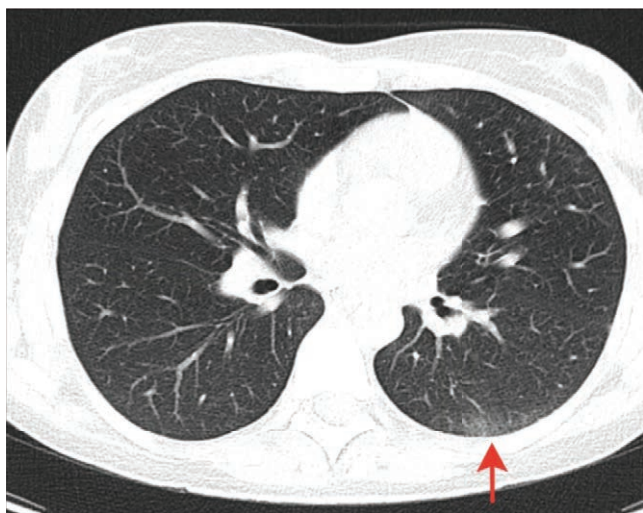


Рис. 3. МСКТ легких пациентки Г., 2010 г. (до ауто-ТСК). В нижней доле левого легкого выявляются субплеврально расположенные зоны интерстициальных изменений по типу «матового стекла» (стрелка)

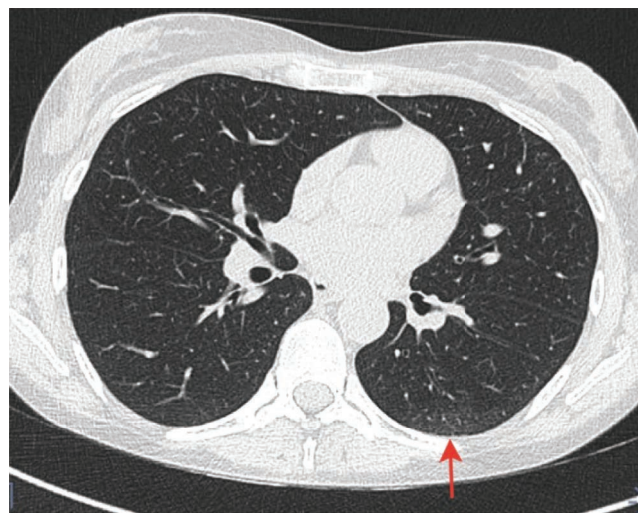


Рис. 4. МСКТ легких пациентки Г., август 2021 г. Уменьшение степени выраженности субплеврально расположенных интерстициальных изменений по типу «матового стекла» в нижней доле левого легкого с формированием на этом фоне немногочисленных фиброзных очагов (стрелка)



Рис. 5. Пациентка Л. до ауто-ТСК



Рис. 6. Пациентка Л. после ауто-ТСК

Клинический случай 2

Пациентка Л., 1984 года рождения, в возрасте 24 лет отметила появление прогрессирующей общей и мышечной слабости, болей в суставах, повышение температуры тела до 39°C, диффузное выпадение волос, плотный отек пальцев кистей и кожи лица. Пациентка получала ПЗ в дозе 40 мг. В январе 2009 г. госпитализирована в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

При поступлении выявлены признаки ИПЛ, синдром Рейно, склеродактилия, АНФ в титре 1:10240, анти-тела к nRNP/Sm+++, Sm++, Ro-52+++, SSA+++, а также к двуспиральной ДНК – более 200 ед./мл. Установлен диагноз ССД.

Данные лабораторного и инструментального обследования в динамике представлены в таблице 2. Назначен ЦФ в дозе 200 мг в неделю (до накопления кумулятивной дозы 3 г) и ПЗ в дозе 10 мг в сутки. Далее в качестве базисного препарата получала азатиоприн в дозе 100 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, усилились жалобы на одышку, нарастал плотный отек кистей (счет Роднана – 25 баллов), по данным бодиплятизмографии на 2010 г. общая емкость легких составляла 64% от должного, жизненная емкость легких – 68% от должного, диффузионная способность

легких – 33% от должного. В связи с неблагоприятным прогнозом принято решение о проведении ауто-ТСК.

В декабре 2010 г. пациентка переведена в отделение гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, проведена мобилизация гемопоэтических СКК с их последующим аферезом. После введения ЦФ (всего 6,6 г) наблюдался регресс плотного отека кистей. Пациентка получала 5 мг ПЗ в сутки.

В феврале 2011 года выполнено кондиционирование по схеме ЦФ 50 мг/кг/сут. (всего 12 г), Атгам 40 мг/кг/сут. (всего 9,6 г), метилпреднизолон 250 мг/сут. Проведена ауто-ТСК. Ранний посттрансплантационный период осложнился двусторонней нозокомиальной пневмонией, развившейся на Д+4. Была проведена антибактериальная терапия с положительным эффектом. Восстановление гемопоэза произошло на Д+14.

После проведения ауто-ТСК сохранялась положительная клиническая динамика плотного отека, отмечено уменьшение проявлений синдрома Рейно, снижение титра АНФ (табл. 2). Выявлено уменьшение выраженности интерстициальных изменений легких по данным МСКТ, уменьшение размеров внутригрудных лимфоузлов. Фотографии пациентки до и после АТКМ представлены на рисунках 5 и 6. По данным МСКТ уменьшился объем

Таблица 2. Динамика лабораторных и инструментальных изменений пациентки Л. после ауто-ТСК

Показатели	До ауто-ТСК	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 года
ОЕЛ	3,2 л (63,5% Д)	2,79 л (56% Д)	–	3,85 л (77% Д)	4,18 л (83% Д)
ЖЕЛ	2,4 л (68% Д)	2,15 л (61% Д)	–	3,26 л (94% Д)	3,6 л (100% Д)
ООЛ	0,63 л (45% Д)	0,62 л (45% Д)	–	0,58 л (42% Д)	0,56 л (39% Д)
ОФВ1	2,34 л (73% Д)	2,09 л (66% Д)	–	3,15 л (100% Д)	3,27 л (104% Д)
Индекс Тиффно	92%	93%	–	91%	91%
Антинуклеарный фактор	1:10240	–	1:1000	1:320	1:320
Антитела к двуспиральной ДНК, ед./мл	более 200	75	109	95	160
Счет Роднана	25 баллов	–	14 баллов	–	4 балла

Примечание: ауто-ТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга; ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха; Д – должный объем

интерстициальных изменений в обоих легких по типу утолщения междольковых и внутридольковых перегородок. Уменьшилось диффузное снижение пневматизации легочной ткани обоих легких по типу «матового стекла».

В связи с сохранением лабораторной активности и сниженных легочных объемов с целью предупреждения возможного обострения принято решение о проведении анти-В-клеточной терапии. С мая 2011 г. по апрель 2014 г. пациентка получала РТМ в дозе 1000 мг 1 раз в 6 месяцев, а также ПЗ 5 мг в сутки, МТ 20 мг в неделю, гидроксихлорохин 200 мг в сутки. Отмечалось увеличение дыхательных объемов.

В дальнейшем клинической активности заболевания не отмечено, сохранялись проявления синдрома Рейно, а также иммунологическая активность. В 2018 г. в связи с планируемой беременностью пациентка прекратила базисную терапию, в 2019 г. родила здорового ребенка.

До 2021 г. наблюдалась стойкая ремиссия. По данным контрольной МСКТ органов грудной клетки от 19.07.2021 по легочным полям с обеих сторон субплеврально, в средних и нижних отделах отмечены диффузные сетчатые изменения легочной ткани за счет усиления периферического легочного интерстиция (утолщение стенок вторичных легочных долек и внутридольковых перегородок). Пациентка отметила нарастание одышки. Был проведен курс терапии ритуксимабом 1000 мг.

На рисунках 7 и 8 представлены срезы МСКТ легких соответственно до ауто-ТСК, в 2010 г. и в июле 2021 г. Несмотря на повышение активности заболевания в 2021 г., при сравнении МСКТ легких от 2010 г до ауто-ТСК и от 2021 г. отмечаются усиление пневматизации и локализация фиброзных изменений.

Обсуждение

На 2021 г. в регистре Европейского общества по трансплантации костного мозга зарегистрировано более 3000 пациентов с ревматическими заболеваниями, которым была проведена ауто-ТСК [7].

Первоначальный энтузиазм сменился пониманием, что достигнутое снижение активности иммуновоспалительного процесса после ауто-ТСК оказывается нестойким у пациентов с ревматоидным артритом, ювенильным артритом. Зачастую у больных ССД ранние результаты были более обнадеживающими, что позволило выполнить 3 рандомизированных клинических исследования (РКИ).

В РКИ ASSIST [8] включено 19 пациентов с ССД. У 10 из них была проведена ауто-ТСК, и наблюдалось улучшение клинических проявлений заболевания в течение последующих 12 месяцев, в то время как у 9 пациентов из группы сравнения, получавших ЦФ, снижения активности ССД и замедления прогрессирования изменений легких не наблюдалось (отношение шансов — 110; 95% ДИ: 14,04; $-\infty$; $p=0,00001$).

В РКИ ASTIS было включено 156 пациентов с ССД. В первую группу вошли 79 больных, которым была проведена ауто-ТСК, а во вторую — 77 пациентов, получавших ЦФ [9]. В течение первого года наблюдения в группе ауто-ТСК отмечалось статистически значимое увеличение числа летальных исходов по сравнению с группой пациентов, получавших ЦФ — соответственно 8 и 0 ($p=0,007$). Однако при использовании ауто-ТСК отмечалось повышение долгосрочной ($p=0,006$; с 3-го по 10-й годы наблюдения) и общей ($p=0,002$; с 3-го по 10-й годы наблюдения) выживаемости.

В РКИ SCOT [10] рандомизировали 36 участников в группу ауто-ТСК и 39 — в группу контроля. Показатели выживаемости в течение 54 месяцев составили 79% в группе ауто-ТСК и 50% — в группе ЦФ ($p=0,02$). Смертность, связанная с лечением, в группе ауто-ТСК составила 3% за 54 месяца и 6% за 72 месяца по сравнению с 0% в группе ЦФ.

Причины смерти, связанной с лечением, при ауто-ТСК включали реактивацию вируса Эпштейна — Барр, лимфому, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и острый респираторный дистресс-синдром. Ауто-ТСК также была связана с более высоким риском вирусных



Рис. 7. МСКТ легких пациентки Л., 2010 г. (до ауто-ТСК). Преимущественно в нижних долях обоих легких прослеживаются интерстициальные изменения в виде утолщения внутри- и междольковых перегородок, диффузное снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с наличием на этом фоне единичных воздушных полостей (стрелки)



Рис. 8. МСКТ легких пациентки Л., 19.07.2021. Уменьшение степени выраженности и площади распространения интерстициальных изменений в легких, частичное восстановление пневматизации легочной ткани, увеличение количества мелких воздушных полостей в нижних долях обоих легких (стрелки)

инфекций (27,8% в группе ауто-ТСК, 1,3% — в контрольной группе; $p < 0,001$).

В метаанализе, проведенном D. Farge в 2020 г. [11], показано, что ауто-ТСК способствует быстрому достижению контроля активности и тормозит прогрессирование поражения органов-мишеней (кожа и легкие). На протяжении 1-го года наблюдается небольшой подъем смертности, связанный с риском инфекционных и токсических осложнений. Однако у переживших 1-й год наблюдения выживаемость лучше, чем у получавших ЦФ.

Согласно рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению ССД, ауто-ТСК рассматривается как возможная терапевтическая опция [12]. Однако этот метод имеет серьезные ограничения из-за высокой летальности (до 10%) и может применяться лишь у определенных пациентов.

В нашем наблюдении проведение ауто-ТСК с последующей терапией ритуксимабом позволило достичь быстрого контроля активности заболевания у обеих пациенток. Понятие ремиссии при ССД на данный момент отсутствует, как и валидированные количественные индексы активности, поэтому в клинических исследованиях для оценки эффекта терапии используются различные суррогатные подходы. Однако состояние пациентки Г. до настоящего момента можно расценить как клиническую ремиссию.

У пациентки Л. в течение 10 лет после ауто-ТСК не появлялось новых жалоб, что позволило родить здорового ребенка. Несмотря на повышение активности заболевания в 2021 г., при сравнении МСКТ легких от 2010 г. (до ауто-ТСК) и от 2021 г. можно видеть уменьшение степени выраженности и площади распространения интерстициальных изменений в легких, частичное восстановление пневматизации легочной ткани. Это свидетельствует о том, что в данном случае проведенную терапию можно считать успешной.

Необходимо отметить, что в обоих случаях для формирования стойкой длительной ремиссии потребовалось проведение 2-го этапа терапии — введение ритуксимаба.

В настоящее время остается открытым вопрос о необходимости поддерживающей терапии после ауто-ТСК. С учетом особенностей патогенеза ССД представляется заманчивой идея использования анти-В-клеточных препаратов, что объясняется рядом соображений. Патогенная роль В-клеток при аутоиммунных заболеваниях реализуется различными путями. Они продуцируют аутоантитела и выступают в качестве антиген-презентирующих клеток, тем самым способствуя возникновению и персистенции аутореактивных Т-клеточных клонов [13]. Кроме того, имеются указания на участие В-клеток в патогенезе фиброза, в том числе посредством продукции профиброгенных цитокинов. Методология ауто-ТСК предусматривает реинфузию концентрата СКК, полученных методом лейкофоре-за. В состав концентрата могут попасть аутореактивные В-клетки, которые сохранились при проведении высокодозной химиотерапии. Ввиду этого представляется обоснованным продолжение терапии РТМ в посттрансплантационном периоде (так называемая очистка трансплантата *in vivo*) [6].

Выводы

Проведение комплексного лечения, включающего ауто-ТСК, является возможной терапевтической опцией в лечении пациентов с диффузной формой ССД с неблагоприятным прогнозом. Использование РТМ в посттрансплантационном периоде позволяет закрепить эффект терапии и привести к возникновению ремиссии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940–944. doi: 10.1136/ard.2006.066068
2. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, Volkmann E, Furst D, Clements P, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(11):1286–1295. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-079OC
3. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(11):1072–1078. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
4. Zacey G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):563–571. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.011
5. Авдеев СН, Ананьева ЛП, Жилиев ЕВ, Зоннова ЕВ, Клименко АА, Конева ОА, и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология*. 2020;14(1):125–128.
6. [Avdeev SN, Ananyeva LP, Zhilyaev EV, Zonova EV, Klimenko AA, Koneva OA, et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):125–128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128
7. Новик АА, Богданов АН. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. СПб.: Военно-медицинская академия; 2001. [Novik AA, Bogdanov AN. Principles of bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. Saint Petersburg: Voennno-meditsinskaya akademiya; 2001 (In Russ.)].
8. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Transplant activity survey. URL: <https://www.ebmt.org/registry/transplant-activity-survey> (Accessed: DD Month 2022).
9. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3

9. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al.; EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. 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
10. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al.; SCOT Study Investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(1):35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327
11. Farge D. Stem cell transplantation for systemic sclerosis in Israel: A new star is rising. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(2):116-118.
12. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
13. Маслянский АЛ, Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Иливанова ЕП, Тотолян АА. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2007;9(1):15-34. [Masliansky AL, Mazurov VI, Zotkin EG, Ilivanova EP, Totolian AA. Anti-B cell therapy of autoimmune diseases. *Medical Immunology (Russia)*. 2007;9(1):15-34 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2007-1-15-34

Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Зоткина К.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8188-1289>

Беневоленская С.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-1750>

Моторин Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5189-6722>

Зарицкий А.Ю. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7682-440X>

Василенко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>

Василенко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-2576>

Титова А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6605-0663>