



в составе которых имеется соединительная ткань, варианты течения варьируются от относительно благоприятных до быстро прогрессирующих и фатальных. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и интерстициальное поражение легких (ИПЛ) являются одними из характерных признаков и лидирующих причин смерти при ССД [2]. Хотя дисрегуляция иммунной системы и воспаление играют важную роль в патогенезе ССД [3], эффективность глюкокортикоидов и циклофосфида (ЦФ), оказывающих выраженное иммунодепрессивное и противовоспалительное действие, недостаточна при ССД [4, 5]. Пациенты с диффузной формой заболевания и/или тяжелым поражением внутренних органов имеют плохой прогноз, а их 5-летняя выживаемость составляет примерно 50% [6, 7].

Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) для лечения пациентов с ССД впервые была применена в 1996 г. С этого времени количество пациентов, получивших лечение данным методом, постоянно увеличивается [8]. АутоТГСК – единственный вид болезнь-модифицирующего лечения пациентов с диффузной формой ССД и плохим прогнозом. Эффективность его доказана в трех контролируемых клинических исследованиях – ASSIST (American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial), ASTIS (The Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma) и SCOT (Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation) [9–11].

В этих исследованиях было показано, что аутоТГСК превосходит по эффективности ЦФ, однако высокая летальность (около 10%), наблюдаемая на фоне применения данного метода, сдерживает его более широкое внедрение в практику. К доказанным факторам неблагоприятного исхода, связанного с трансплантацией (риск смерти от терапии – РСТ), относят: мужской пол и курение, обсуждаются и другие параметры. Несмотря на неудовлетворительное соотношение польза/риск, аутоТГСК пока остается единственной терапевтической возможностью, позволяющей изменить течение ССД в тяжелых случаях.

Следует отметить, что внедрение аутоТГСК как интенсивного метода лечения ССД в большинстве стран происходит медленно. Проведение трансплантации может осуществляться только в специализированных центрах, обладающих достаточным клиническим опытом. По данным мультивариантного анализа, 100-дневный РСТ был ниже в центрах, имеющих больший опыт такого лечения, по сравнению с центрами с меньшим опытом ( $p=0,003$ ). В центрах с большим опытом аутоТГСК также была выше общая выживаемость ( $p<0,0001$ ) [12]. Вопросы, связанные с переносимостью метода, являются важной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Решение о проведении аутоТГСК должно приниматься на основании консенсуса врачом и пациентом, а также его семьей после тщательного обсуждения потенциальных выгод и возможных рисков данной терапии. По мере накопления опыта безопасность аутоТГСК увеличивается, а РСТ снижается благодаря более строгому отбору больных и улучшению последующего поддерживающего лечения.

### Безопасность аутоТГСК

В настоящее время преимущества аутоТГСК перед стандартной терапией ССД подтверждены результатами доклинических испытаний, описаниями серий случаев и дан-

ными недавно проведенных трех рандомизированных клинических исследований (РКИ). Применение аутоТГСК при ССД получило развитие, особенно в последние 10 лет, как специфическое лечение пациентов с тяжелой, быстро прогрессирующей формой заболевания [4, 13]. В то же время при ССД отмечен самый высокий РСТ по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями с тяжелым течением, при которых использовалась аутоТГСК. Это связывают с более тяжелым поражением жизненно важных органов при ССД, что приводит к плохой переносимости аутоТГСК [13]. Однако за последние годы РСТ у пациентов ССД значительно снизился.

Проведенные исследования подтверждают представление об аутоТГСК как эффективной и относительно безопасной терапии тяжелой формы ССД. Потенциальная способность аутоТГСК подавлять или как минимум существенно улучшать проявления ССД может быть использована в большей мере, если будут усовершенствованы ее методика и подбор кандидатов для данного вида лечения.

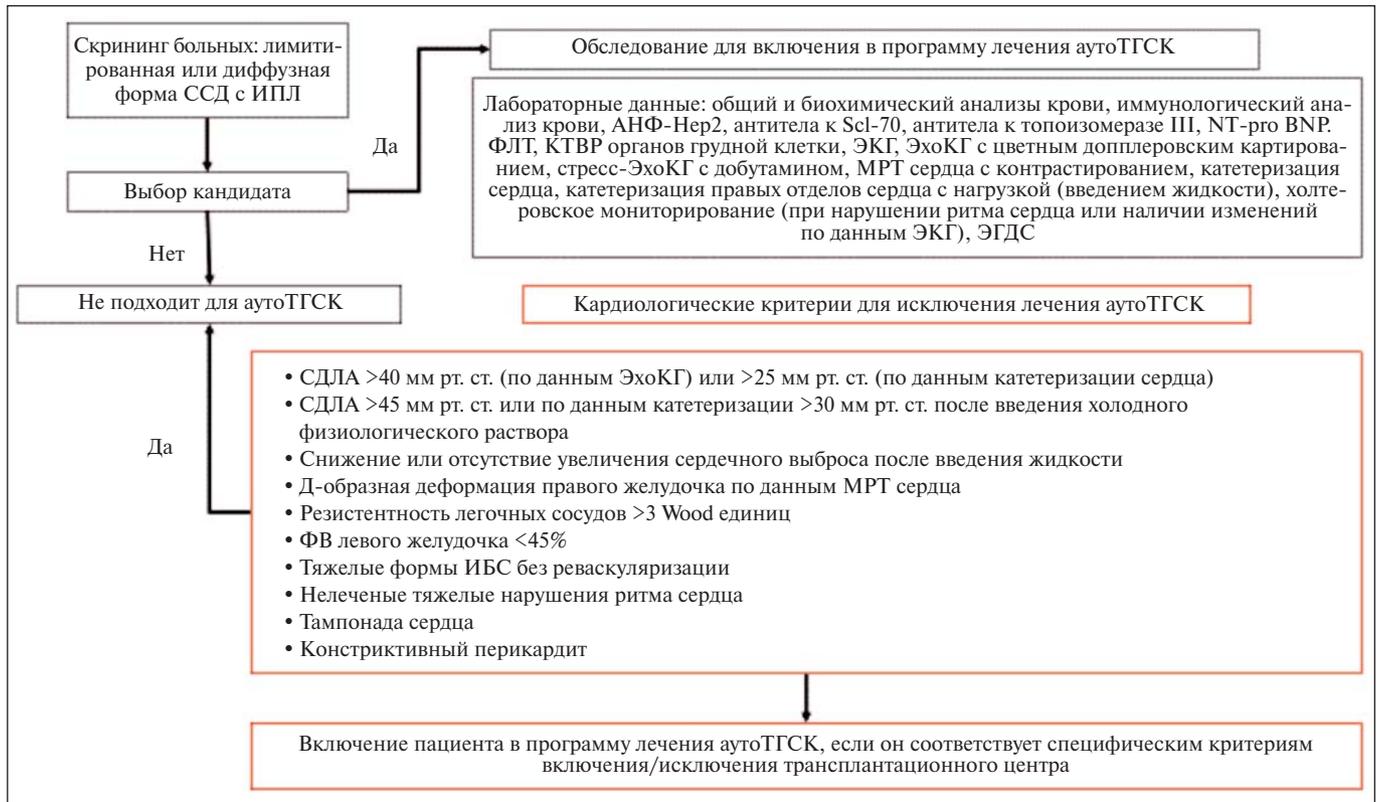
### Критерии отбора пациентов и сроки

Критерии отбора пациентов и сроки проведения аутоТГСК крайне важны для прогноза, но пока недостаточно изучены при ССД. Ключевым моментом для аутоТГСК является идентификация пациента с высокой вероятностью улучшения состояния после процедуры трансплантации и минимальным риском развития осложнений. РСТ может быть связан с процедурой трансплантации. Выявлено большое количество факторов, влияющих на снижение выживаемости в отдаленном периоде [14–16]: мужской пол, пожилой возраст, диффузная форма ССД, поражение сердца, легких, почек, а также кожный счет. Известно, что при диффузной форме ССД поражение внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта и почек) происходит рано – уже в первые 3–4 года заболевания. Имеющиеся данные позволяют полагать, что пациенты с ранней, быстро прогрессирующей диффузной формой ССД с признаками поражения внутренних органов начальной, легкой степени являются лучшими кандидатами для аутоТГСК (см. таблицу).

### Основные показания и противопоказания для аутоТГСК при ССД [17, в модификации] Main indications for and contraindications to auto-HSCT in SSC [17, in the modification]

Показания	Противопоказания
Острое начало, ранняя стадия, давность заболевания $\leq 4$ лет	Длительно болеющие, давность заболевания $>4$ лет
Быстрое прогрессирование заболевания, невосприимчивое к стандартной терапии	Хроническое течение заболевания
Повреждения внутренних органов легкой степени	Необратимые повреждения внутренних органов тяжелой степени

Перед направлением пациента на аутоТГСК важна тщательная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), так как кардиальная патология наряду со стандартными схемами лечения ССД является главной причиной смерти [18]. Наличие тяжелого поражения



**Схема отбора пациентов для проведения аутоТГСК [19]**

ФЛТ – функциональные легочные тесты; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭГДС – эзофагогастроудоденоскопия; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФВ – фракция выброса; ИБС – ишемическая болезнь сердца

**The scheme for selection of patients for auto-HSCT [19]**

ФЛТ – pulmonary function tests; КТВР – high-resolution computed tomography; ЭКГ – electrocardiography; ЭхоКГ – echocardiography; ЭГДС – esophagogastroduodenoscopy; СДЛА – mean pulmonary artery pressure; ФВ – ejection fraction; ИБС – coronary heart disease

сердца или нарушение функции легких, как и прямая кардиотоксичность препаратов, может увеличить риск плохого прогноза или развития лихорадки, инфекции на фоне нейтропении, плеврита, перикардита, асцита, которые в совокупности приводят к увеличению риска смерти. Для уменьшения осложнений необходима углубленная оценка состояния ССС до лечения. При этом лучшими диагностическими инструментами являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и катетеризация правых отделов сердца с нагрузкой [12]. Доказано, что исключение ЛАГ, первичного или вторичного поражения сердца на фоне ССД или констриктивного перикардита до лечения существенно снижало РСТ. Следует отметить, что низкий уровень РСТ, представленный в недавно опубликованных исследованиях, может быть объяснен исключением пациентов с тяжелым поражением внутренних органов, в том числе с выраженным поражением сердца и легких, поэтому эти данные нельзя считать достаточно убедительными. В то же время исключение из протокола таких больных было сделано сознательно, чтобы не подвергать излишнему риску пациентов с тяжелым поражением внутренних органов и минимизировать инфекционные осложнения, связанные с различными иммуносупрессивными препаратами, используемыми на этапе мобилизации и кондиционирования при аутоТГСК.

Ниже приведена одна из последних схем отбора больных для аутоТГСК (см. рисунок).

**Осложнения**

При аутоиммунных заболеваниях ожидаемые осложнения встречаются в основном в первый месяц после лечения и связаны с выраженной иммуносупрессией на фоне аутоТГСК, а также с увеличением частоты оппортунистических инфекций, бактериальных инфекций мочеполовой системы, нейтропенической и вирусной лихорадки [20, 21]. В исследовании ASTIS после аутоТГСК вирусные инфекции встречались в 27,8% случаев, а в контрольной группе – в 1,3% [9]. Частота инфекций, по данным исследования SCOT, в группе активного лечения и в контроле была одинаковой за исключением *Herpes zoster*, который развился на фоне аутоТГСК у 12 (36%) из 33 пациентов [11].

Кроме инфекционных осложнений, к рискам, связанным с применением аутоТГСК, относятся: азооспермия, аменорея, преждевременная менопауза и др. [22]. В 2015 г. был проведен многоцентровой ретроспективный анализ, в котором оценивали течение беременности после аутоТГСК у пациенток с различными аутоиммунными заболеваниями, включая ССД, и состояние новорожденных. В 68% случаев беременности закончились рождением здоровых детей. Не зафиксировано увеличения частоты внутриутробной гибели

плода или перинатальной смертности [23]. Таким образом, был сделан вывод, что аутоТГСК не оказывает неблагоприятного влияния на течение беременности и развитие плода.

Важный аспект аутоТГСК — безопасность режима кондиционирования (абляции). Для подавления гемопоэза и клеток иммунной системы применяют химиотерапию или химиорадиотерапию, которая способствует частичному (немиелоаблативный режим) или полному (миелоаблативный режим) подавлению клеток костного мозга. Во время проведения миелоаблативного режима (полное облучение тела) экранируют области легких и почек пациента. Показано, что после полного облучения значительно увеличивается риск развития вторичных опухолей, частичной миелодисплазии/острой миелоидной лейкемии и в позднем периоде — солидных опухолей, которые описаны в исследованиях с длительностью наблюдения более 10 лет [24–26]. Продолжительные наблюдения пациентов с ССД, перенесших трансплантацию, подтверждают увеличение риска развития онкологических заболеваний после полного облучения тела. По данным исследований ASTIS и SCOT, они встречались у 2,5% (2 случая возникновения лимфом, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр) и 9% (2 случая миелодиспластического синдрома и 1 случай медуллярного рака щитовидной железы) больных соответственно [9, 11]. Необходимо подчеркнуть, что пациенты с ССД исходно имеют высокий риск развития онкологических заболеваний по сравнению с таковым в общей популяции, у них чаще встречаются рак легкого, неходжкинские лимфомы и рак крови [27–29].

В некоторых работах описано индуцирование вторичного аутоиммунного заболевания у пациентов, которым проведена аутоТГСК по разным показаниям [30]. Основной целью аутоТГСК при аутоиммунных заболеваниях является достижение деплеции лимфоцитов с последующим восстановлением нормального функционирования иммунной системы. Однако во время восстановления и реконструкции поврежденной иммунной системы могут появляться аутореактивные клоны, индуцирующие новое аутоиммунное заболевание [31, 32]. По данным регистра Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (The European Society of Blood & Marrow Transplantation, EBMT), в 2011 г. вторичные аутоиммунные заболевания были зарегистрированы в 9,8% случаев, из них наиболее часто встречались: аутоиммунный тиреоидит, гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения и миастения Гравис [32].

#### Летальность на фоне терапии аутоТГСК

Несмотря на достигнутые хорошие результаты применения аутоТГСК при ССД, острой проблемой остается высокий риск летальных осложнений. В связи с этим в настоящее время аутоТГСК не используется в рамках стандартной терапии ССД, а круг показаний для ее проведения все еще достаточно узок — ранняя стадия быстро прогрессирующей ССД с очевидными признаками неблагоприятного прогноза.

По данным исследования ASSIST, в первые 2 года после начала применения аутоТГСК не зафиксировано ни одного случая смерти или серьезного осложнения [10]. В других исследованиях не отмечено столь высокого уровня безопасности [33, 34]. В ретроспективном анализе большой когорты пациентов с ССД, леченных аутоТГСК с использованием немиелоаблативного режима, РСТ составил 6% [35] и был

связан в основном с кардиоваскулярными осложнениями. В исследовании ASTIS в течение первого года зафиксирован 10% РСТ также из-за кардиоваскулярных осложнений [9]. В то же время в РКИ SCOT РСТ был более низким: за 54 мес наблюдения — 3% и за 72 мес наблюдения — 6%, при этом в течение первого года не выявлено ни одного случая смерти [11]. Различия в РСТ могут объясняться многими причинами, но в первую очередь обращает на себя внимание ключевая роль функционального состояния сердца в выживаемости на фоне аутоТГСК. Высокие дозы ЦФ ассоциируются с кардиотоксичностью, поэтому правильная оценка функционального состояния сердца крайне важна для включения пациентов в клинические исследования, в которых применяются высокие дозы химиотерапии [36]. Для немиелоаблативного режима используется высокодозный режим ЦФ (4 г/м<sup>2</sup> в фазу мобилизации и 200 мг/кг в фазу кондиционирования), что может быть очень токсичным для пациентов с тяжелой формой ССД, особенно с вовлечением сердца. Следует отметить, что в исследовании SCOT использовались низкие дозы ЦФ, поэтому в нем не выявлено тяжелых кардиоваскулярных осложнений. В работах R.K. Vurt и соавт. [10, 35] отмечен низкий РСТ, что может быть связано с более жестким отбором пациентов по показателям ССС при включении в исследование, как и в РКИ SCOT, в которое не вошло ни одного пациента с поражением сердца или ЛАГ. При отборе пациентов в исследование ASTIS для выявления ЛАГ проводилась ЭхоКГ, в случае обнаружения ЛАГ — катетеризация правых отделов сердца. В настоящее время катетеризация правых отделов сердца является «золотым стандартом» для оценки ЛАГ, обеспечивающим точную оценку гемодинамики [37]. Более того, катетеризация правых отделов сердца с нагрузкой дает дополнительную информацию о сердечно-легочном ответе на объемную нагрузку жидкостью, которая весьма значительна при аутоТГСК. Дополнительные пробы позволяют идентифицировать пациентов ССД с субклиническими признаками поражения сердца или сосудов легких [35]. Важная информация может быть получена с помощью МРТ сердца. МРТ является эталоном оценки миокарда левого и правого желудочков, объемов и функции [38] и необходимым исследованием для определения поражения сердца при ССД [39]. Опыт, полученный в перечисленных выше исследованиях, нашел отражение в текущих рекомендациях EBMT по корректной и углубленной оценке сердечно-легочной системы перед аутоТГСК. Данные рекомендации включают в себя обязательный комплекс обследований: функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, МРТ сердца и другие инвазивные тесты для оценки гемодинамики [19]. Согласно этим рекомендациям, только пациенты без признаков ЛАГ (что подтверждено катетеризацией правых отделов сердца с нагрузкой) и с хорошей сердечно-легочной функцией могут считаться подходящими кандидатами для аутоТГСК.

В исследованиях ASTIS и SCOT статус курильщика был важным фактором, который влиял на исход аутоТГСК [9, 11]. При сравнении никогда не куривших пациентов, куривших в прошлом и курящих в настоящее время установлено, что курящие пациенты имели в целом худшую выживаемость. Этот факт отмечен ранее у пациентов, которым проводили аутоТГСК при других заболеваниях [40]. Курение способствует нарушению активности НК-клеток, которое приводит к дисбалансу между про- и противовоспалитель-

тельными цитокинами [40, 41], что может увеличить риск возникновения респираторных и системных инфекций у пациентов с уже скомпрометированным иммунитетом. Более того, различными исследованиями подтверждено отрицательное действие курения на функцию легких при ССД вследствие усиления изменений, связанных с ИПЛ [41–43].

В 2018 г. была опубликована статья польских ученых, посвященная безопасности применения аутоТГСК. В оригинальное исследование с 2003 по 2016 г. было включено 18 пациентов с ССД, средний возраст которых на момент проведения аутоТГСК составил 52 года (от 24 до 68 лет), средняя длительность заболевания – 14 мес (от 2 до 85 мес). Мобилизация стволовых клеток проводилась ЦФ и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Режим кондиционирования в 11 случаях включал ЦФ в дозе 200 мг/кг и алемтузумаб в средней дозе 60 мг; в 2 – мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> и алемтузумаб; в 4 – ЦФ и кроличий антицитотоксический иммуноглобулин 7/5 мг/кг и в 1 – только ЦФ. Вскоре после проведения процедуры 4 пациента умерли соответственно в 1-й, на 4-й, 9-й и 15-й день. Трое пациентов умерли от двусторонней пневмонии и 1 от инфаркта миокарда. Еще 3 пациента умерли через 4, 21 и 42 мес после аутоТГСК, причинами смерти были: прогрессирование ССД (у 2) и сердечный приступ (у 1). У 11 выживших пациентов через 12 мес зафиксировано достоверное снижение кожного счета Роднана, изменений функции легких не обнаружено. Прогрессирование заболевания, потребовавшее назначения иммуносупрессивной терапии, отмечено у 5 больных. В данном исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, продемонстрированы основные дискуссионные проблемы аутоТГСК [44].

Как и при других ревматических заболеваниях, при ССД наблюдается чередование ремиссий и обострений, поэтому терапевтическое окно для использования аутоТГСК следует рассматривать с учетом фазы заболевания.

Последний ретроспективный анализ ЕВМТ подтвердил значение центров, имеющих опыт проведения аутоТГСК, в исходах такого лечения при аутоиммунных заболеваниях, особенно при ССД [13]. Сложность применения аутоТГСК при ССД обусловлена малым числом пациентов с тяжелыми формами, трудностями идентификации больных с плохим прогнозом на ранней стадии заболевания и корректной оценки пораженных органов. Решение данной проблемы может быть достигнуто при тесном взаимодействии гематологов, ревматологов, кардиологов и пульмонологов.

### Заключение

В настоящее время аутоТГСК – единственная болезнью-модифицирующая стратегия лечения ССД, имеющая уровень доказательности А, которая улучшает долгосрочный прогноз, предупреждает органное поражение, уменьшает кожный счет и улучшает функцию легких. Однако метод имеет ограничения и не может применяться у пациентов с выраженными или необратимыми органами повреждениями. К наиболее перспективным для аутоТГСК можно отнести больных с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения, с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни до развития недостаточности функций жизненно важных органов. Пациенты ССД имеют высокий риск осложнений и РСТ на фоне аутоТГСК, который зависит от правильности отбора больных и интенсивности режимов трансплантации (доза и препарат). Эти два фактора напрямую связаны между собой. На токсичность режима кондиционирования влияют выраженность поражения внутренних органов, стадия и активность заболевания. В перспективе работа центров, имеющих большой опыт трансплантации стволовых клеток, и тесное взаимодействие между различными специалистами на всех этапах курации больного могут обеспечить значительное улучшение исходов терапии ССД [13].

### Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993. 267 с. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993. 267 p.]
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940–4. doi: 10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28.
3. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Immunotargets Ther.* 2016 Apr 11;5:21–35. doi: 10.2147/ITT.S82037. eCollection 2016.
4. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
5. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and GHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Oct;55(10):1906–10. doi:10.1093/rheumatology/kew224. Epub 2016 Jun 9.
6. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov; 43(11):2437–44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U.
7. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):1788–92. doi:10.1136/ard.2010.144360. Epub 2011 Jul 21.
8. Kelsey PJ, Oliveira MC, Badoglio M, et al. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune disease: from basic science to clinical practice. *Curr Res Transl Med.* Apr-Jun 2016;64(2):71–82. doi:10.1016/j.retram.2016.03.003. Epub 2016 May 31.
9. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous haemopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun 25;311(24):2490–8. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
10. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open label. Randomized phase 2 trial. *Lancet.* 2011 Aug 6;378(9790):498–506. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3. Epub 2011 Jul 21.
11. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):35–47. doi: 10.1056/nejmoa1703327.
12. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica.* 2010

- Feb;95(2):284-92. doi: 10.3324/haematol.2009.013458. Epub 2009 Sep 22.
13. Snowdon JA, Badoglio M, Labopin M, et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017 Dec 20;1(27):2742-2755. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010041. eCollection 2017 Dec 26.
14. Domsic RT, 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 Jan;70(1):104-9. doi:10.1136/ard.2009.127621. Epub 2010 Aug 2.
15. Maurer B, Graf N, Michal BA, et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1124-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205226. Epub 2014 Jun 30.
16. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2828-35. doi:10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u.
17. 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 Jan;52(1):53-8. doi: 10.1038/bmt.2016.211. Epub 2016 Aug 22.
18. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Влияние ритуксимаба на поражение сердца при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):709-15. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Effect of rituximab on heart involvement in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2018;56(6):709-15. (In Russ.)].
19. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplantation.* 2017 Nov;52(11):1495-503. doi: 10.1038/bmt.2017.56. Epub 2017 May 22.
20. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune disease. *Pediatr Res.* 2012 Apr;71(4 Pt 2):439-44. doi: 10.1038/pr.2011.57. Epub 2012 Feb 8.
21. Storek J, Zhao Z, Lin E, et al. Recovery from and consequences of severe iatrogenic lymphopenia (induced to treat autoimmune diseases). *Clin Immunol.* 2004 Dec;113(3):285-98. doi: 10.1076/j.clim.2004.07.006.
22. Maciejawska M, Snarski E, Wiktor-Jedrzejczak W. A preliminary online study on menstruation recovery in women after autologous hematopoietic stem cell transplant for autoimmune diseases. *Exp Clin Transplant.* 2016 Dec;14(6):665-9. doi: 10.6002/ect.2015.0336. Epub 2016 Jun 15.
23. Snarski E, Snowden JA, Oliveria MC, et al. Onset and outcome of pregnancy after autologous haematopoietic SCT (AHSCT) for autoimmune diseases: a retrospective study of the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP). *Bone Marrow Transplant.* 2015 Feb;50(2):216-20. doi: 10.1038/bmt.2014.248. Epub 2014 Nov 10.
24. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, et al. Increasing incidence for late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2208-14. doi: 10.1200/JCO.2005.05.158. Epub 2005 Mar 7.
25. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 1;21(5):897-906. doi: 10.1200/JCO.2003.07.113
26. Vaxman J, Ram R, Gafner-Gvili A, et al. Secondary malignancies following high dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation-systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2015 May;50(5):706-14. doi: 10.1038/bmt.2014.325. Epub 2015 Feb 9.
27. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):143-54. doi: 10.1093/rheumatology/kes303. Epub 2012 Nov 22.
28. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1913-21. doi: 10.1002/art.37969.
29. Zhang IQ, Wan YN, Peng WJ, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct;37(5):523-7. doi: 10.1016/j.canep.2013.04.014. Epub 2013 May.
30. Daikeler T, Tyndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 Jun;20(2):349-60. doi: 10.1016/j.beha.2006.09.008.
31. Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune disease. *Pediatr Res.* 2012 Apr;71(4 Pt 2):439-44. doi: 10.1038/pr.2011.57. Epub 2012 Feb 8.
32. Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, et al. Secondary autoimmune disease occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 2011 Aug 11;118(6):1693-8. doi: 10.1182/blood-2011-02-336156. Epub 2011 May 19.
33. Nash RA, McSwenney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood.* 2007 Aug 15;110(4):1388-96. doi: 10.1182/blood-2007-02-072389. Epub 2007 Apr 23.
34. Henes JC, 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 Feb;39(2):269-75. doi: 10.3899/jrheum.110868. Epub 2012 Jan 15.
35. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet.* 2013 Mar 30;381(9872):1116-24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62114-X. Epub 2013 Jan 28.
36. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Feb;35(4):323-34. doi: 10.1038/sj.bmt.1704763.
37. Shah SJ. Pulmonary hypertension. *JAMA.* 2012 Oct 3;308(13):1366-74. doi: 10.1001/jama.2012.12347.
38. Krishnamurthy R, Cheong B, Muthupillai R. Tools for cardiovascular magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014 Apr;4(2):104-25. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.06.
39. Mavrogeni SI, Schwitler J, Gargani L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in systemic sclerosis «Pearls and pitfalls». *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):79-85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.020. Epub 2017 Mar 31.
40. Ehlers SL, Gastineau DA, Patten CA, et al. The impact of smoking on outcomes among patients undergoing hematopoietic SCT for the treatment of acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Feb;46(2):285-90. doi: 10.1038/bmt.2010.113. Epub 2010 May 17.
41. Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, et al. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Sep;46(8):959-64. doi: 10.1038/j.1399-6576.2002.460806.x.
42. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1985 Jul;28(7):759-67. doi: 10.1002/art.1780280706.
43. Quadrelli SA, Molinari L, Ciallrella LM, et al. Patterns of pulmonary function in

smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2009 Jul;29(9):995-9. doi: 10.1007/s00296-008-0824-0. Epub 2009 Jan 8.

44. Helbig G, Widuchowska M, Koclega A, et al. Safety profile of autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation in patients with systemic sclerosis. *Clin*

*Rheumatol.* 2018 Jun;37(6):1709-14. doi: 10.1007/s10067-017-3954-5. Epub 2017 Dec 18.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.08.2020/20.10.2020/23.10.2020

#### **Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>