

ОБОЗРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Обзорная статья

УДК [616.344-002-031.84 : 612.119-089.843] : 612.017.1.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е. Г. ГАНИЧ, О. Б. ЩУКИНА, А. Ю. ПОЛУШИН,
Ю. Р. ЗАЛЯЛОВ, А. Н. КУЛИКОВ,
В. А. ДОБРОНРАВОВ, А. Д. КУЛАГИН

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 01.04.2024; одобрена после рецензирования 11.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

В литературном обзоре представлено современное положение метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток в терапии болезни Крона. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости болезнью Крона (БК). Частота ответа БК на ГИБТ составляет 20 – 50%, до 80% пациентов нуждаются в хирургическом лечении. В связи с недостаточной эффективностью терапии ведется активный поиск новых терапевтических возможностей, одной из которых является метод ВИСТ-АТГСК. В РФ имеются данные по использованию мезенхимальных стволовых клеток для лечения БК, исследования по применению ВИСТ-АТГСК при ВЗК отсутствуют. По данным регистра EBMT, в период с 1994 по 2023 гг. было выполнено более 4000 ВИСТ-АТГСК пациентам с аутоиммунными заболеваниями, доля БК составила 6,13% всех протоколов. Процедура ВИСТ-АТГСК состоит из следующих этапов: мобилизации аутологичных ГСК, афереза и криоконсервации ГСК, иммуноаблативного кондиционирования и инфузии ГСК. Большинство публикаций по применению ВИСТ-АТГСК при БК не были универсальными по отбору и ведению пациентов. В настоящее время имеется единственное завершённое РКИ по применению ВИСТ-АТГСК при БК, результаты которого не получили однозначной интерпретации. Однако для когорты пациентов с рефрактерным течением БК необходимо рассмотреть возможность применения данного метода. В обзоре представлены показания и критерии отбора для протокола ВИСТ-АТГСК. Дальнейшие исследования метода ВИСТ-АТГСК при БК помогут расширить терапевтические возможности лечения пациентов, рефрактерных к стандартной и генно-инженерной биологической терапии.

Ключевые слова: рефрактерная болезнь Крона, высокодозная иммуносупрессивная терапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови

Для цитирования: Ганич Е. Г., Щукина О. Б., Полушин А. Ю., Залялов 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;103(2):11 – 24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.

* **Автор для переписки:** Екатерина Георгиевна Ганич, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6 – 8. E-mail: dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>.

Review article

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CROHN DISEASE: LITERATURE REVIEW

EKATERINA G. GANICH, OKSANA B. SHCHUKINA,
ALEXEY YU. POLUSHIN, YURI R. ZALYALOV,
ALEXANDER N. KULIKOV, VLADIMIR A.
DOBRONRAVOV, ALEXANDER D. KULAGIN

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

The article was submitted 01.04.2024; approved after reviewing 11.06.2024; accepted for publication 03.07.2024.

Summary

The literature review presents the current status of the method of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of Crohn's disease. In recent decades, there has been an increase in Crohn's disease. The frequency of CD the response rate to biopreparations ranges from 20 to 50%, up to 80% of patients need surgical treatment. Due to the insufficient effectiveness of therapy, an active research is underway for new therapeutic opportunities, one of which is the method of HDIT-AHSCT. In the Russian Federation, there are data on the use of mesenchymal stem cells for the treatment of CD, there are no studies on the use of HDIT-AHSCT in IBD. According to the EBMT register in the period from 1994 to 2023, more than 4000 HDIT-AHSCT were performed in patients with autoimmune diseases, the proportion of CD was 6.13% of all protocols. The HDIT-AHSCT procedure consists of the following stages: mobilization of autologous HSCs, apheresis and cryopreservation of HSCs, immunoblative conditioning and infusion of HSCs. Most of the publications on the use of HDIT-AHSCT in CD were not universal in the selection and management of patients. Currently, there is the only one completed RCT on the use of HDIT-AHSCT in CD, the results of which have not received a definite outcome. However, for a cohort of patients with refractory CD, it is necessary to consider the possibility of using this method. The review presents the indications and selection criteria for the HDIT-AHSCT protocol. Further studies of the HDIT-AHSCT in CD will help expand the therapeutic opportunities of treating patients with refractory CD to standard and biological therapy.

Keywords: refractory Crohn's disease, high-dose immunosuppressive therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: 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;103(2):11 – 24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.

* **Corresponding author:** Ekaterina G. Ganich, Pavlov University, 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Эпидемиологические данные свидетельствуют об увеличении частоты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1–3]. Отмечается также более агрессивное течение болезни Крона (БК). Воспалительная форма остается преобладающей на момент постановки диагноза, в четверти случаев в течение первого года происходит смена фенотипа на стриктурирующий или пенетрирующий [4]. Несмотря на успехи таргетных препаратов — генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) и малых молекул в лечении тяжелой БК, их эффективность ограничена: ответ сохраняется в течение года у 25% пациентов на терапии инфликсимабом или адалимумабом, у 32% — на ведолизумабе и у 53% на устекинумабе [5–7]. Результаты применения в клинических исследованиях упадацитиниба не превышают 60% [8]. Ответ на биопрепараты колеблется от 20 до 50%. При использовании второй линии терапии частота ответа снижается, и 80% пациентов в итоге нуждаются в хирургическом вмешательстве [5–7]. Хирургическое лечение не является радикальным, повторное оперативное вмешательство потребуется у 30% [9]. В связи с этим ведется поиск новых терапевтических возможностей.

За рубежом активно изучается метод высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) при резистентных к стандартной терапии аутоиммунных заболеваний (АИЗ), таких как рассеянный склероз (РС), системный склероз (СС), сахарный диабет 1 типа (СД1), системная красная волчанка (СКВ), а также при БК [10]. В РФ имеется опыт применения ВИСТ-АТГСК при тяжелых АИЗ, но он ограничен в основном РС и, в меньшей степени, СКВ и ревматоидным артритом [11–15]. В РФ представлены данные по использованию мезенхимальных стволовых клеток для лечения БК [16–18], исследования по применению ВИСТ-АТГСК (CD34+ гемопоэтические клетки) при ВЗК отсутствуют.

В настоящем обзоре рассмотрены данные научных публикаций по оценке эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при БК, а также показания и критерии отбора пациентов для метода.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ВИСТ-АТГСК

Процедура ВИСТ-АТГСК состоит из основных этапов: мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), сбора ГСК, криоконсервации ГСК, иммуноаблативного кондиционирования и инфузии ГСК, схема ее представлена на рис. 1.

1) **Мобилизация аутологичных ГСК крови** представляет собой стимуляцию их выхода из костного мозга в периферическую кровь с последующим сбором для трансплантации. Первоначально

аутологичные ГСК заготавливались путем аспирации костного мозга, но в последние годы основным их источником становится периферическая кровь. Для мобилизации периферических стволовых кроветворных клеток (ПСКК) используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) с или без добавления циклофосфида (ЦФ). Использование циклофосфида в дозе 2–4 г/м² для мобилизации ПСКК основано на концепции более низкого содержания иммунокомпетентных клеток в трансплантате. Тем не менее, нет убедительных данных об увеличении безрецидивной/беспрогрессивной выживаемости у пациентов с аутоиммунными заболеваниями при использовании селекции CD34+ в трансплантате [19–21]. Мобилизация ГСК проводится в условиях стационара под тщательным наблюдением, в случае применения ЦФ требуется антибактериальная профилактика и лечение инфекционных осложнений в период нейтропении [19–22].

2) **Аферез** — сбор необходимого количества ГСК из периферической крови с использованием автоматических сепараторов крови. Согласно рекомендациям EBMT, минимально необходимая доза CD34+ клеток составляет 2×10⁶/кг независимо от манипуляций с трансплантатом, оптимальным для последующего приживления считается объем 3–5×10⁶/кг массы тела CD34+ клеток [19–21, 23]. Заготовленный трансплантат может подвергаться дополнительной ex vivo селекции CD34+ клеток. Теоретически при селекции CD34+ клеток в трансплантате минимизируется количество аутореактивных лимфоцитов. Однако ни в одном из анализов Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)) не было показано преимущество селекции CD34+ клеток при значимо более высоких затратах на процедуру.

3) **Криоконсервация трансплантата**. После добавления криопротектора 10% диметилсульфоксида (ДМСО) полученный трансплантат может длительно храниться в жидком азоте при температуре -180 градусов [19–21].

4) **Режим кондиционирования** — проведение ВИСТ — предполагает иммуноабляцию с истощением аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов и способствует восстановлению иммунорегуляции и формированию нового аутоolerантного иммунного репертуара, уменьшая воспалительную среду и приводя к длительной ремиссии. Эффект ВИСТ-АТГСК основан на иммуноаблативном режиме кондиционирования, что позволяет избегать миелоаблативных доз химиопрепаратов и соответствующих осложнений [19–21].

Таблица 1

Стандартные протоколы ВИСТ-АТГСК при лечении аутоиммунных заболеваний

Table 1

Standard protocols for HDIT-AHSCT in the treatment of autoimmune diseases

Протокол ВИСТ	Препарат	День введения (Д)	Дозировка
Су-АТГ: Cyclophosphamide Anti-Thymocyte Globulin	Циклофосфамид	Д-5,-4,-3,-2	50 мг/кг/сут
	Антитимоцитарный глобулин (АТГАМ или Тимоглобулин)	Д-3,-2,-1 или Д+3,+2,+1	20 мг/кг/сут 2,5 мг/кг/сут
ВЕАМ-АТГ: Bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) Etoposide Ara-C (cytosine Arabinoside) Melphalan	Кармустин Этопозид Цитарабин Мелфалан	Д-7; Д-6,-5,-4,-3 Д-6,-5,-4,-3 Д-2	300 мг/м ² 150 мг/м ² x 2 р/д, 200 мг/м ² x 2 р/д, 140 мг/м ²
Anti-Thymocyte Globulin	Антитимоцитарный глобулин: АТГАМ или Тимоглобулин	Д-3,-2,-1 или Д+3,+2,+1	20 мг/кг/сут 2,5 мг/кг/сут

Примечание: 1. Протокол, помимо ВИСТ, включает сопроводительную терапию на всех этапах процедуры; 2. Д — день относительно дня трансплантации (трансфузии размороженного трансплантата), обозначаемого как Д0.

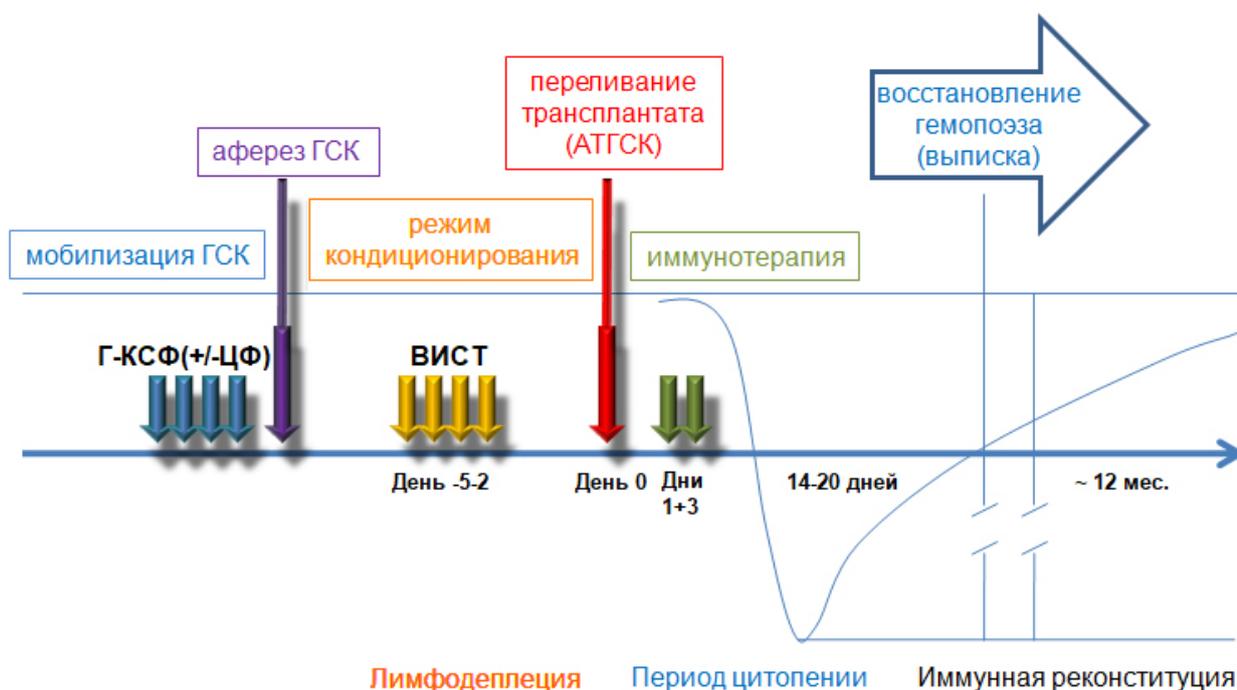


Рис. 1. Схема протокола высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Примечание: Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЦФ — циклофосфамид; ВИСТ — высокодозная иммуносупрессивная терапия; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.

Fig. 1. Schematic of the protocol of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Note: G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor; CP — cyclophosphamide; HIST — high-dose immunosuppressive therapy; HSC — hematopoietic stem cells.

Схемы кондиционирования можно классифицировать как высокоинтенсивные, например, включающие тотальное облучение тела или высокие дозы бусульфана; средней интенсивности (с применением циклофосфида в дозе 200 мг/кг, мелфалана, флударабина) и низкоинтенсивные (с применением ритуксимаба и низких доз циклофосфида) [24]. При лечении АИЗ применяются протоколы средней и низкой интенсивности [25]. Хотя режим высокой интенсивности может обеспечить более эффективный ответ АИЗ, риски потенциальной токсичности могут превышать ожидаемый положительный эффект от вмешательства. На сегодняшний день при лечении АИЗ используются два основных протокола: ВЕАМ-антиtimoцитарный глобулин (АТГ) и циклофосфид-АТГ (табл. 1).

5) АТГСК – размораживание и переливание трансплантата (день 0). Если использование высоких доз иммуносупрессантов для кондиционирования необходимо для устранения аутоиммунного репертуара, то реинфузия аутологичных ГСК позволяет избежать длительной постцитостатической цитопении (осложнение режима кондиционирования) путем более быстрого восстановления как иммунной, так и гематологической систем за счет редиверсификации пула наивных иммунокомпетентных клеток. После АТГСК происходит репопуляция костного мозга, восстанавливается кроветворение и формируется аутоотолерантный иммунитет [26].

В период фазы аплазии кроветворения до приживания трансплантата требуется проведение поддерживающей терапии, которая включает применение антибактериальных препаратов широкого спектра, противогрибковых и противогерпетических агентов, Г-КСФ, трансфузионное сопровождение как минимум в течение 14 дней после трансплантации. Приживание трансплантата определяется днем достижения числа нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней без поддерживающей терапии [20 – 22].

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ВИСТ-АТГСК ПРИ БК

Имуносупрессивные препараты и генно-инженерные биологические агенты могут подавлять аутоиммунные реакции на разных уровнях патогенеза. Концепция ВИСТ-АТГСК заключается в более глубоком влиянии на течение болезни, включая не только деплецию патологических клонов иммуноцитов, но и возможную «перезагрузку» иммунитета в результате уничтожения аутореактивной иммунологической памяти и восстановления аутоотолерантных им-

мунных клеток de novo как основы для достижения устойчивой ремиссии [27, 28]. БК является заболеванием с генетической предрасположенностью, иммунная перезагрузка посредством аутологичной трансплантации представляется более целесообразной в отношении «риск-польза», чем аллогенная с полным обновлением генотипа организма. Последнюю в настоящее время не рекомендуют для лечения БК из-за высокого риска побочных эффектов и смертности, связанных с лечением [20, 29].

Таким образом, воздействие ВИСТ-АТГСК на иммунную систему включает коррекцию врожденного и приобретенного иммунитета с последующим формированием обновленного аутоотолерантного иммунного контроля [21].

После ВИСТ-АТГСК истощаются все компоненты врожденного иммунитета. Первыми восстанавливаются нейтрофильные гранулоциты, далее – НК-клетки и другие лимфоидные клетки, лишенные клонально распределенных антигенспецифических рецепторов. Хронически активированные дендритные клетки и макрофаги, секретирующие провоспалительные цитокины во вторичных лимфоидных органах или слизистой оболочке, также уничтожаются с последующим обновлением из введенных CD34+ гемопоэтических клеток [20].

Влияние ВИСТ-АТГСК на систему приобретенного иммунитета при БК сводится к элиминации CD4+ Th17/Th1 и восстановлению компартмента Т-клеток, в том числе Foxp3+ Treg, из трансплантированных ГСК с обновлением репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR) реактивированным тимусом [27]. Так, у пациентов с рефрактерной БК на этапе до процедуры наблюдали доминирующую экспансию отдельных клонов Т-клеток в слизистой оболочке кишки с формированием после ВИСТ-АТГСК поликлонального репертуара TCR [30]. Обновление В-клеточных популяций может быть связано с восстановлением аутоотолерантности в результате обновления репертуара рецепторов В-клеток и увеличением продукции IL-10 В-регуляторными клетками [28]. В исследовании А. М. Corraliza et al. (2019), изучавшем различия в популяциях иммунных клеток в периферической крови и тканях после ВИСТ-АТГСК при БК, было показано, что у пациентов с БК, ответивших эндоскопической ремиссией на ВИСТ-АТГСК, происходит значительное снижение общего содержания Т-клеток памяти, нейтрофилов и макрофагов в слизистой оболочке кишки. Этот эффект, в отличие от истощения Т-клеток в периферической крови, не наблюдали у пациентов, не ответивших на ВИСТ-АТГСК, что убедительно свидетельствует о том, что истощение Т-клеток в слизистой оболочке связано с эффективностью лечения [31].

Трансплантация костного мозга имеет дополнительное значение в регенерации слизистой оболочки кишки. После восстановления кровотока начинается активное заживление слизистой оболочки ЖКТ [21, 22, 32]. В кишечные крипты поврежденных сегментов ЖКТ интегрируются клетки-предшественники, полученные из трансплантата костного мозга, без промежуточного образования стволовых кишечных клеток. Эти клетки впоследствии делятся и дифференцируются в зрелые эпителиальные клетки [33 – 35].

Таким образом, потенциальные механизмы позитивного влияния ВИСТ-АТГСК на БК представляются разносторонними и множественными, что и предопределяет актуальность рассматриваемого направления.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ БК

По данным регистра ЕВМТ в период с 1994 по 2023 гг. было выполнено более 4000 ВИСТ-АТГСК пациентам с АИЗ. Основными показаниями для ВИСТ-АТГСК были рассеянный склероз, системный склероз, системная красная волчанка, а также БК. При этом доля БК составила 6,13% от общего количества всех выполненных процедур [10].

С начала 1990-х гг. за рубежом стали появляться сообщения о пациентах с ВЗК, перенесших ВИСТ-АТГСК, у которых впоследствии наблюдалось улучшение течения или ремиссия ВЗК (табл. 2) [36 – 41].

Эти данные побудили к исследованию эффективности ВИСТ-АТГСК в качестве специфичной терапии при рефрактерной БК (табл. 2).

Таблица 2

Стандартные протоколы ВИСТ-АТГСК при лечении аутоиммунных заболеваний. Критерии включения и исключения пациентов для применения ВИСТ-АТГСК при болезни Крона

Table 2

Standard protocols for HDIT-AHSCT in the treatment of autoimmune diseases. Inclusion and exclusion criteria patient exclusion criteria for the use of HDIT-AHSCT for Crohn's disease

Источник/ год	Тип исследования	Число пациентов, фенотип БК	Мобилизация ПСКК	Режим кондиционирования	Селекция CD34+ клеток	Эффект терапии
R. K. Burt et al. (2003) [42]	Клинический случай	n = 2 A1B2L3p A1B2 + 3L3 + 4	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + лАТГ	да	Отмена иммуносупрессивной терапии. CDAI <100 через 6 месяцев, сохраняется на протяжении 12 месяцев. Эндоскопическое улучшение через 6 месяцев.
W. Kreisel et al. (2003) [43]	Клинический случай	n = 1 A2B3L3p	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг без АТГ; этап отсрочен на 1 год.	да	Клиническая ремиссия на Преднизолоне 7,5 мг, АЗА 2,5 мг/кг после этапа мобилизации. Ухудшение через 9 месяцев, проведение ВИСТ-АТГСК с достижением безмедикаментозной клинико-эндоскопической ремиссии на протяжении 9 месяцев. Далее эндоскопическое ухудшение, возобновлена терапия Преднизолоном 5 мг/сутки, МТХ 15 мг/неделю.
R. Scime et al. (2004) [44]	Клинический случай	n = 1 A3B1L2	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + лАТГ	да	Безмедикаментозная клиническая ремиссия, эндоскопическое улучшение после этапа мобилизации. Клиническая ремиссия, эндоскопическое улучшение на протяжении 5 месяцев после ВИСТ-АТГСК.

Y. Oyama et al. (2005) [45]	Наблюдательное ретроспективное исследование Фаза I	n = 12 A1B1L3p A1B2L2p A2B2B3L3p A1B2L2p A2B1L3p A2B2L3 + 4p A1B2 + 3L3p A1B1L1 + 4p A2B1L3p A2B1L2p A1B2 + 3L1 A1B2L2p	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + лАТГ	да	Безмедикаментозная клиническая ремиссия (CDAI ≤150), эндоскопическое улучшение у 11 из 12 пациентов на протяжении 18,5 месяцев (диапазон 7 – 37 месяцев) после ВИСТ-АТГСК. У 1 из 12 пациентов клинико-эндоскопическое ухудшение с потребностью сГКС + МТХ через 15 месяцев после ВИСТ-АТГСК.
A. Cassinotti et al. (2008) [46]	Наблюдательное проспективное исследование	n = 4 A1B2L3 A2B1L3p A2B1L2p A2B1L3p	ЦФ 1,5 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	Клиническая ремиссия у 4 пациентов, эндоскопическая ремиссия у 2, эндоскопическое улучшение у 1 через 3 месяца после ВИСТ-АТГСК. У 3 пациентов безмедикаментозная клинико-эндоскопическая ремиссия на протяжении 16,5 месяцев (диапазон 11 – 20 месяцев) после ВИСТ-АТГСК.
R. K. Burt et al. (2010) [47]	Наблюдательное проспективное исследование Фаза I/II	n = 24 (в том числе 12 из исследования Y. Oyama (2005) [45]) A1 13 (55%) A2 11 (45%) B1 19 (79%) B2 1 (4%) B3 4 (17%) L2 5 (21%) L3 1 (4%) L2 + 4 18 (75%) p 16 (66%)	ЦФ 2 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + л/кАТГ	да	Отсутствие необходимости в иммуносупрессивной терапии после ВИСТ-АТГСК: 91% пациентов через 1 год, 63% через 2 года, 57% через 3 года, 39% через 4 года, 19% через 5 лет. На момент окончания наблюдения: 9 пациентов без рецидивов (4 пациента в исследовании от 6 до 36 месяцев), 15 возобновили терапию, 8 из них достигли безмедикаментозной ремиссии.
D. W. Hommes et al. (2011) [48]	Наблюдательное проспективное исследование	n = 3 A3B2 + 3L1 + 4 A2B3L2 A2B3L2p	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + лАТГ	да	Клинико-эндоскопическая ремиссия у 2 пациентов на протяжении 5 – 6 лет после ВИСТ-АТГСК на ГИБТ (начата через 12 – 24 месяца после ВИСТ-АТГСК). Безмедикаментозная клинико-эндоскопическая ремиссия у 1 пациента на протяжении 2 лет после этапа мобилизации, отказался от кондиционирования.
M. Clerici et al. (2011) [49]	Наблюдательное исследование	n = 6 A2B3L3p A2B3L2p A2B3L3p A2B2L3 A2B3L2p A2B1L2	ЦФ 1,5 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	Клиническая ремиссия у 6 пациентов, у 4 эндоскопическая ремиссия, у 2 эндоскопическое улучшение через 3 месяца. Безмедикаментозная клинико-эндоскопическая ремиссия у 5 пациентов через 12 месяцев. 1 случай ухудшения, потребовавший оперативного вмешательства, с последующим полным ответом на традиционную терапию.

J. Kountaras et al. (2011) [50]	Клинический случай	n = 1 A2B3L3 + 4	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	Клинико-эндоскопическая ремиссия на протяжении 31 месяца.
P. Hasselblatt et al. (2012) [51]	Наблюдательное проспективное исследование Фаза I/II	n = 11 выполнили мобилизацию, 9/11 выполнили кондиционирование) A2B3L3 A2B1L2 A2B1L3 A3B1L3L4 A2B3L3p A2B1L2 A2B2L1L4 A1B3L3p A2B1L2	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг без АТГ	да	Клиническая ремиссия у 4 из 8 пациентов, у 4 клиническое улучшение через 6 месяцев после ВИСТ-АТГСК. Эндоскопическая ремиссия у 5 из 9 пациентов, у 3 эндоскопическое улучшение через 9 месяцев. Рецидив у 7 из 9 пациентов через 10,9 месяцев (6 – 14 месяцев), 6 из них ответили на стандартную терапию иммуносупрессорами, 1 ответил на ГИБГ.
A. Lopez-Garcia et al. (2017) [52]	Наблюдательное проспективное исследование	n = 35 выполнили мобилизацию, 29 ВИСТ-АТГСК. 13 пациентов были включены в ASTIC A 28,8 (16,5 – 49,3) B1 21 (72%) B2 3 (10%) B3 5 (17%) L1 1 (3%) L2 7 (24%) L3 14 (48%) L1 + L4 1 (3%) L3 + L4 6 (21%) p 16 (55%)	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	Безмедикаментозная клиническая ремиссия у 70% пациентов через 6 месяцев. Безмедикаментозная ремиссия (CDAI < 150, SES-CD < 7) в динамике: 61% через 1 год, 52% через 2 года, 47% через 3 года, 39% через 4 года и 15% через 5 лет. Клинический и/или эндоскопический рецидив у 52% пациентов в среднем через 53,1 недели после ВИСТ-АТГСК, 80% из них ответили на терапию и-ФНО в комбинации или без иммуносупрессоров, остальные нуждались в колэктомии. Отсутствие положительного влияния ВИСТ-АТГСК на недренированные периаанальные поражения.
N. Hernanz et al. (2018) [53]	Ретроспективное исследование	n = 7 выполнили мобилизацию, 7 ВИСТ-АТГСК A 26 (16 – 43) B1 5 (71%) B2 2 (29%) B3 0 (0%) L1 2 (29%) L2 4 (57%) L3 1 (14%) p 3 (43%)	ЦФ 4 г/м ²	ЦФ 200 мг/кг + кАТГ	нет	У 3 пациентов (43%) наблюдалась клиническая и эндоскопическая ремиссия; у 1 пациента (14%) клиническое улучшение без ремиссии и у 3 пациентов (43%) сохранялась активность с необходимостью возобновления лечения при оценке первоначального ответа на ТГСК (через 6 месяцев). Симптомы повторились у 5 из 7 пациентов (71%), и всем им пришлось возобновить лечение в среднем через 13,8 месяцев (диапазон: 3 – 30 месяцев). Только 1 пациенту после ТГСК потребовалась операция. В конце наблюдения, в среднем через 48 месяцев (диапазон: 17-78 месяцев), у 5/7 (71%) пациентов была клиническая ремиссия с лечением или без него.

Примечание: фенотип болезни Крона установлен согласно общепринятой Монреальской классификации (2005 г.), данные были опущены при отсутствии в работе информации о фенотипе; РК — режим кондиционирования; ЦФ — циклофосфамид; АТГ — антитимоцитарный глобулин (к — кроличий, л — лошадиный); МТХ — метотрексат; АЗА — азатиоприн; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; и-ФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; СГКС — системные глюкокортикостероиды; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; CDAI — Crohn's disease activity index, индекс активности болезни Крона; ВИСТ-АТГСК — высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; SES-CD — simple endoscopic score for Crohn's disease, простой эндоскопический индекс активности болезни Крона.

Упомянутые в рамках сравнительного анализа исследования [42–53] имеют ограничения. Среди них — неоднородность по критериям включения пациентов, срокам наблюдения, объективизации клинического статуса и эндоскопической оценки пациентов, используемым режимам мобилизации и кондиционирования, первичные и вторичные конечные точки не были стандартизованными в каждом исследовании. Существенным недостатком являлись малые объемы выборок. Все это свидетельствовало о необходимости проведения качественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке метода ВИСТ-АТГСК.

Первым таким исследованием стало рандомизированное многоцентровое исследование Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn's Disease (ASTIC), в которое было включено 45 пациентов с рефрактерным течением БК (неэффективность минимум трех иммуносупрессивных средств — тиопуринов, метотрексата и инфликсимаба). Всем пациентам была проведена мобилизация стволовых клеток ЦФ 4 г/м², далее пациенты были рандомизированы в группу ВИСТ-АТГСК (n = 23) и контрольную группу (n = 22). Для кондиционирования использовались ЦФ 200 мг/кг с АТГ, иммуноселекция CD34+ клеток не проводилась. Первичной конечной точкой была устойчивая ремиссия заболевания через 12 месяцев, определяемая как сочетание 3 компонентов: клиническая ремиссия — CDAI < 150, отсутствие активной терапии БК в течение 3 предшествующих месяцев и отсутствие изъязвлений слизистой оболочки при эндоскопии. При оценке первичной конечной точки через 12 месяцев было установлено, что устойчивая ремиссия заболевания была достигнута лишь у 2 пациентов из группы ВИСТ-АТГСК (8,7%) по сравнению с 1 пациентом из контрольной группы (4,5%). При оценке вторичных конечных точек результаты были следующими: 8 (34,8%) по сравнению с 2 (9,1%) пациентами были в эндоскопической ремиссии (заживление язв); 10 против 2 пациентов имели CDAI < 150; 14 (61%) пациентов после ВИСТ-АТГСК, по сравнению с 5 (23%) пациентами контроль-

ной группы не принимали поддерживающую терапию в течение последующих 3 месяцев. В итоге метод ВИСТ-АТГСК не был рекомендован для широкого применения в качестве терапии рефрактерной БК [54].

По мнению некоторых авторов, расценивать результаты ASTIC однозначно отрицательными неуместно в связи с трудностями первичными конечными точками, учитывая когорту пациентов; отсутствие поддерживающей терапии после ВИСТ-АТГСК [55]. На этапе мобилизации и до рандомизации все пациенты получили высокую дозу (4 г/м²) ЦФ, и группу сравнения следует расценивать в качестве еще одной экспериментальной [22]. Этот же факт объясняет высокий уровень нежелательных явлений. После завершения исследования ASTIC 17 пациентам из группы сравнения была проведена ВИСТ-АТГСК. Анализ объединенной когорты пациентов показал, что 3-месячная клиническая ремиссия без стероидов наблюдалась у 13 (38%) из 34 пациентов; 16 (43%) из 37 пациентов находились в ремиссии без стероидов в течение 1 года. Полное эндоскопическое заживление произошло у 50% пациентов, а 47% были признаны здоровыми по данным эндоскопической и рентгенологической оценки через 1 год. Таким образом, объединенные данные показывают существенное снижение клинической и эндоскопической активности заболевания через 1 год [56]. ВИСТ-АТГСК не обеспечивает бессрочной ремиссии, и наблюдается высокая частота возобновления медикаментозной терапии, однако во многих случаях восстанавливалась чувствительность к терапии, к которой ранее пациенты были рефрактерны. Остается открытым вопрос об оптимальном времени начала и необходимости продолжения ранее проводимой базисной иммуносупрессивной терапии после ВИСТ-АТГСК. По аналогии с другими АИЗ проведение ГИБТ на раннем стационарном этапе или в течение 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК для поддержания ремиссии возможно при необходимости [57], но требует отдельного обсуждения и дополнительных исследований.

В ретроспективном исследовании по оценке безопасности и эффективности ТГСК у пациентов с БК в Европе вне исследования ASTIC у 82 пациентов из 19 центров в 7 странах, по данным регистра ЕВМТ, после ТГСК у 53/78 [68%] наблюдалась полная ремиссия или значительное улучшение симптомов при медиане наблюдения в 41 месяц [диапазон 6 – 174 месяцев]. Примечательно, что в 27% случаев после ТГСК не потребовалось возобновления медикаментозной (иммуносупрессивной) терапии. Среди пациентов, ранее полностью или частично резистентных к лечению, возобновление последнего в 57% случаев привело к развитию ремиссии болезни или к значительному регрессу симптоматики. У 54% пациентов сохранялась ремиссия заболевания в течение 1 года после ТГСК без назначения базисной терапии. При многофакторном анализе перианальное поражение было связано с потребностью в возобновлении терапии БК после ТГСК (отношение рисков 2,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–4,83, $p = 0,02$). Один пациент умер из-за инфекционных осложнений (цитомегаловирусная инфекция) на 56-й день [58].

Ведущей проблемой метода ВИСТ-АТГСК при БК являются нежелательные явления, наиболее важные из которых – инфекционные осложнения на фоне цитопении. В исследовании ASTIC был зарегистрирован 1 летальный исход вследствие синусоидального обструктивного синдрома, причиной которого могло служить повреждение эндотелия, вызванное химиотерапией, или повреждение печени при сепсисе [54]. Считалось, что побочные эффекты можно преодолеть путем изменения режима химиотерапии, в связи с чем было начато многоцентровое РКИ ASTIClite [19]. Однако исследование было закрыто досрочно, всего было набрано 23 пациента. 13 пациентов были рандомизированы в группу ВИСТ-АТГСК и 10 получали обычное лечение. Завершили исследование на 48 неделе всего 7 участников в группе ВИСТ-АТГСК и 6 в группе обычного лечения. Все пациенты в группе ВИСТ-АТГСК испытали по крайней мере один побочный эффект (всего 38 серьезных побочных эффектов), включая 2 пациентов, которые умерли. В группе обычного лечения у 4 из 10 пациентов наблюдались нежелательные явления (всего 16 серьезных нежелательных явлений). Несмотря на то, что ВИСТ-АТГСК по схеме ASTIClite снижала активность болезни Крона (у 3 пациентов из 7 была зарегистрирована эндоскопическая ре-

миссия), количество серьезных и неожиданных побочных эффектов означает, что этот план лечения не пригоден для дальнейшего клинического применения [59].

По данным Кокрановского систематического обзора, основанного на оценке 7 РКИ по всем видам ТГСК при рефрактерной БК по сравнению со стандартной терапией, было отмечено отсутствие различий в частоте нежелательных явлений и умеренное увеличение числа серьезных нежелательных явлений в группе ТГСК [60].

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ БК

Базисные принципы отбора потенциальных кандидатов для ВИСТ-АТГСК при БК основаны на рекомендациях ЕВМТ и Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО) [19–21].

Показаниями к ВИСТ-АТГСК при БК являются:

1. Тяжелое течение болезни Крона с отсутствием ответа на иммуносупрессивные препараты (метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг через 4–6 недель, или невозможность отмены препарата без рецидива, или наличие рецидива в течение 1 года после завершения курса ГКС; неспособность поддержания ремиссии без стероидов азатиоприном в дозе 1,5–2,5 мг/кг/сут, меркаптопурином — 0,75–1,5 мг/кг/сут и метотрексатом — 25 мг/неделю в течение 16 недель) и неэффективность биологических препаратов (первичная неэффективность на 12–14 неделе для анти-ФНО, на 8 неделе для устекинумаба и на 14 неделе для ведолизумаба или вторичная потеря ответа).

2. Сохраняющаяся активность заболевания: CDAI > 250 в течение 3 месяцев до включения в исследование и 2 следующих параметра: увеличение С-реактивного белка; эндоскопическая активность, подтвержденная гистологическим исследованием; активность БК в тонкой кишке, подтвержденная лучевыми методами исследования (МР-энтерографией или рентгеноскопия с пассажем бария).

3. Отсутствие показаний и/или неприемлемость хирургического лечения болезни Крона: обширная резекция с риском развития синдрома короткой кишки; отсутствие согласия пациента на хирургическое лечение с наложением стомы.

Критерии включения и невключения для применения ВИСТ-АТГСК представлены в табл. 3 [19, 27, 61].

Таблица 3

Критерии включения и исключения пациентов для применения ВИСТ-АТГСК при болезни Крона

Table 3

Inclusion and exclusion criteria for patients for the use of HDIT-AHSCT for Crohn's disease

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> - возраст от 18 до 60 лет; - пациент должен иметь качественное питание и здоровый вес (обычно ИМТ > 18,5); - диагноз БК установлен с помощью эндоскопических, гистологических и/или лучевых методов исследования; - длительность заболевания не менее 6 месяцев; - распространенность заболевания, доступная для эндоскопической оценки (тощая и подвздошная, илеоцекальный отдел или толстая кишка); - выраженная клиническая активность БК с ухудшением качества жизни в любое время в течение 3 месяцев до вступления в клиническое исследование по оценке врача-гастроэнтеролога; - неэффективность или непереносимость АЗА, 6-МП или МТХ; - неэффективность или непереносимость двух классов ГИБТ несмотря на оптимизацию дозы препарата; - неприемлемость хирургического лечения болезни Крона или высокий риск формирования синдрома короткой кишки; - эндоскопическое подтверждение активности заболевания на скрининговом визите (эндоскопическая оценка по SES-CD ≥ 2 по крайней мере в одном сегменте). SES-CD будет использоваться в качестве стандарта эндоскопической оценки для пациентов с заболеваниями подвздошной и/или толстой кишки. Если болезнь распространяется только проксимальнее подвздошной кишки, SES-CD все равно будет использоваться для оценки соответствующего сегмента кишечника. 	<ul style="list-style-type: none"> - язвенный колит или неопределенный колит; - нет данных о клинической и эндоскопической активности БК на скрининговом визите; - невозможность диагностировать активное эндоскопическое заболевание из-за стриктур; - недренированные перианальные свищи (пациенты с предшествующим перианальным проявлением БК или перианальными проявлениями в настоящий момент с адекватным дренированием сетонами могут быть кандидатами для клинического исследования); - наличие недренированного перианального абсцесса по данным скринингового МРТ органов малого таза; - синдром короткой кишки; - признаки внутрибрюшного абсцесса/инфильтрата по данным МРТ органов брюшной полости; - активная или скрытая микобактериальная инфекция; - инфекция гепатита В, гепатита С, вируса иммунодефицита человека в анамнезе; - признаки кишечной или системной инфекции; - беременность, кормление грудью или планирование беременности на время исследования. Текущая беременность будет подтверждена тестом на беременность при скрининговом обследовании; - нежелание использовать адекватные средства контрацепции (при необходимости) в течение как минимум 12 месяцев после приема последней дозы препарата в клинических исследованиях; - противопоказания к применению цитостатической или иммунотерапии, применяемой в режимах кондиционирования; - сопутствующие хронические или психические заболевания; - значительные языковые барьеры, которые могут повлиять на понимание участником исследования или способность заполнять анкеты результатов; - одновременное участие в другом интервенционном клиническом исследовании.

Примечание: в/м – АЗА – азатиоприн, 6-МП – 6-меркаптопурин, МТХ – метотрексат, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, SES-CD – simple endoscopic score for Crohn's disease, простая эндоскопическая шкала оценки БК, АТГ – антитимоцитарный глобулин.

Заключение

ВИСТ-АТГСК является перспективным методом терапии для пациентов с тяжелой рефрактерной БК, которые страдают от тяжелого бремени болезни и связанного с ним низкого качества жизни. ВИСТ-АТГСК обладает потенциалом индуцировать глубокие изменения в иммунопатогенезе БК посредством абляции аутореактивных иммунных клеток с последующим обновлением иммунной системы. Иммунная реконституция у существенной пропорции пациентов может приводить, по крайней мере, к частичному восстановлению аутопереносимости, что транслируется в клиническую и эндоскопическую ремиссии, восстановление ответа на иммуносупрессивную терапию.

С учетом существенных рисков осложнений, связанных с ВИСТ-АТГСК, практическая реализация этого метода требует высокоспециализированного междисциплинарного подхода и определенных мер безопасности в условиях экспертного центра.

Дальнейшие исследования ВИСТ-АТГСК при БК, направленные на улучшение безопасности, а также прогнозирование эффекта и селекции пациентов [25], могут привести к расширению подходов к лечению и улучшению исходов у пациентов, исчерпавших возможности стандартной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Список источников

- Lakatos P. L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? // *World J Gastroenterol*. 2006. Vol. 12, no. 38. P. 6102–8. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102.
- Windsor J. W., Kaplan G. G. Evolving Epidemiology of IBD // *Curr Gastroenterol Rep*. 2019. Vol. 21, no. 8. P. 40. DOI: 10.1007/s11894-019-0705-6.
- Kuenzig M. E., Fung S. G., Marderfeld L. et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162, no. 4. P. 1147–1159.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.282.
- Aniwan S., Park S. H., Loftus E. V. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease // *Gastroenterology Clin North Am*. 2017. Vol. 46, no. 3. P. 463–480. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.05.003.
- Meade S., Luber R. P., Tamilarasan G. et al. Emerging treatments for Crohn's disease. Cells, surgery, and novel therapeutics // *EMJ*. 2021. Vol. 6, no. 1. P. 49–58.
- Falloon K. A., Fiocchi C. Current therapy in inflammatory bowel disease: why and how we need to change? // *EMJ innov*. 2022. Vol. 6, no. 1. P. 40–49. DOI: 10.33590/emjinnov/21-00134.
- Gomollon F., Dignass A., Annese V. 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. Vol. 11, no. 1. P. 3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- Peyrin-Biroulet L., Parkes G., Rodríguez C. et al. OP16 Endoscopic and clinical outcomes of upadacitinib in patients with moderately to severely active Crohn's disease by number and type of prior biologics // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023. Vol. 17, no. 1. P. i20–i22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0016.
- Torres J., Mehandru S., Colombel J. F., Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease // *Lancet*. 2017. Vol. 389, no. 10080. P. 1741–1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
- Alexander T., Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2022. Vol. 57, no. 7. P. 1055–1062. DOI: 10.1038/s41409-022-01702-w.
- Сизикова С. А., Лисуков И. А., Кулагин А. Д. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив*. 2002. Т. 74, № 7. С. 22–26.
- Макаров С. В., Россиев В. А., Мищенко О. В. и др. Роль и место высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 1. С. 53–59. DOI: 10.17116/terarkh201688153-59.
- Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Гавриленко А. Н. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода // *Российский неврологический журнал*. 2022. Т. 27, № 5. С. 25–35. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.
- Lisukov I. A., Sizikova S. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2004. Vol. 13, no. 2. P. 89–94. DOI: 10.1191/0961203304lu491oa.
- Shevchenko Y. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis // *Exp Hematol*. 2008. Vol. 36, no. 8. P. 922–928. DOI: 10.1016/j.exphem.2008.03.001.
- Князев О. В., Каграманова А. В., Фадеева Н. А. и др. Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга и азатиоприн в терапии болезни Крона // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 2. С. 47–52.
- Князев О. В., Фадеева Н. А., Каграманова А. В. и др. Клеточная терапия перинанальных проявлений болезни Крона // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 3. С. 60–66.
- Конопляников М. А., Князев О. В., Бахлаушев В. П. Применение МСК для терапии воспалительных заболеваний кишечника // *Клиническая практика*. 2021. Т. 12, № 1. С. 53–65.
- Snowden J. A., Hawkey C., Hind D. et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease – low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study // *BMC Gastroenterol*. 2019. Vol. 19, no. 1. P. 82. DOI: 10.1186/s12876-019-0992-2.
- Snowden J. A., Panés J., Alexander T. 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. Vol. 12, no. 4. P. 476–488. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx184.
- Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist // *Clin Med (Lond)*. 2018. Vol. 18, no. 4. P. 329–334. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
- DiNicola C. A., Zand A., Hommes D. W. Autologous hematopoietic stem cells for refractory Crohn's disease // *Expert Opin Biol Ther*. 2017. Vol. 17, no. 5. P. 555–564. DOI: 10.1080/14712598.2017.1305355.
- Duran N. E., Hommes D. W. Stem cell-based therapies in inflammatory bowel disease. promises and pitfalls // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016. Vol. 9, no. 4. P. 533–47. DOI: 10.1177/1756283X16642190.
- Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Zalyalov Y. R. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation for multiple sclerosis: current view // *Cell Ther Transplant*. 2022. Vol. 11, no. 2. P. 6–15. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-6-15.
- 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. Т. 16, № 3. С. 53–64. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.7.
- Muraro P. A., Martin R., Mancardi G. L. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis // *Nat Rev Neurol*. 2017. Vol. 13, no. 7. P. 391–405. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.81.
- Pockley A. G., Lindsay J. O., Foulds G. A. et al. 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. Vol. 9. P. 646. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00646.
- 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. Vol. 34, no. 4 Suppl 98. P. 53–7.
- Reider S., Binder L., Fürst S. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's Disease: Should It Be Considered? // *Cells*. 2022. Vol. 11, no. 21. P. 3463. DOI: 10.3390/cells11213463.
- Le Bourhis L., Corraliza A., Auzolle C. et al. OP004 Resetting of the mucosal T cell repertoire after hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. Vol. 11, no. 1. P. S2–S3. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.003.
- Corraliza A. M., Ricart E., López-García A. et al. Differences in peripheral and tissue immune cell populations following haematopoietic stem cell transplantation in Crohn's Disease patients // *J Crohns Colitis*. 2019. Vol. 13, no. 5. P. 634–647. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy203.
- Kavanagh D. P. J., Kalia N. Hematopoietic stem cell homing to injured tissues // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2011. Vol. 7, no. 3. P. 672–82. DOI: 10.1007/s12015-011-9240-z.
- Okamoto R., Matsumoto T., Watanabe M. Regeneration of the intestinal epithelia. regulation of bone marrow-derived epithelial cell differentiation towards secretory lineage cells // *Hum Cell*. 2006. Vol. 19, no. 2. P. 71–5. DOI: 10.1111/j.1749-0774.2006.00010.x.

34. Matsumoto T., Okamoto R., Yajima T. et al. Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, no. 7. P. 1851–67. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.085.
35. Brittan M., Chance V., Elia G. et al. A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovasculogenesis and myofibroblasts // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, no. 7. P. 1984–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.028.
36. Kashyap A., Forman S. J. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease // *Br J Haematol*. 1998. Vol. 103, no. 3. P. 651–652. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01059.x.
37. Musso M., Porretto F., Crescimanno A. et al. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant // *Bone Marrow Transplant*. 2000. Vol. 26, no. 8. P. 921–3. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702621.
38. Söderholm J. D., Malm C., Juliusson G., Sjö Dahl R. Long-term endoscopic remission of Crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia // *Scand J Gastroenterol*. 2002. Vol. 37, no. 5. P. 613–6. DOI: 10.1080/00365520252903198.
39. Castro J., Bentsch H. L., Smith L. et al. Prolonged clinical remission in patients with inflammatory bowel disease (IBD) after high dose chemotherapy (HDC) and autologous blood stem cell transplantation (AB SCT) // *Blood*. 1996. Vol. 88, no. 10. P. 519.
40. Drakos P. E., Nagler A., Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation // *Am J Hematol*. 1993. Vol. 43, no. 2. P. 157–158. DOI: 10.1002/ajh.2830430223.
41. Anumakonda V., Hayee B., Chung-Faye G. Remission and relapse of Crohn's disease following autologous haematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma // *Gut*. 2007. Vol. 56, no. 9. P. 1325. DOI: 10.1136/gut.2006.111377.
42. 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. Vol. 101, no. 5. P. 2064–6. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2122.
43. Kreisel W., Potthoff K., Bertz H. et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2003. Vol. 32, no. 3. P. 337–40. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704134.
44. Scimè R., Cavallaro A. M., Tringali S. et al. 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. Vol. 10, no. 6. P. 892–4. DOI: 10.1097/00054725-200411000-00027.
45. Oyama Y., Craig R. M., Traynor A. E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, no. 3. P. 552–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.051.
46. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease // *Gut*. 2008. Vol. 57, no. 2. P. 211–7. DOI: 10.1136/gut.2007.128694.
47. Burt R. K., Craig R. M., Milanetti F. et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up // *Blood*. 2010. Vol. 116, no. 26. P. 6123–32. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391.
48. Hommes D. W., Duijvestein M., Zelinkova Z. et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease // *J Crohns Colitis*. 2011. Vol. 5, no. 6. P. 543–9. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.004.
49. Clerici M., Cassinotti A., Onida F. et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease // *Dig Liver Dis*. 2011. Vol. 43, no. 12. P. 946–52. DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.021.
50. Kountouras J., Sakellari I., Tsarouchas G. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory Crohn's disease // *J Crohns Colitis*. 2011. Vol. 5, no. 3. P. 275–6. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.004.
51. Hasselblatt P., Drognitz K., Potthoff K. et al. Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 36, no. 8. P. 725–35. DOI: 10.1111/apt.12032.
52. López-García A., Rovira M., Jauregui-Amezaga A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease: Efficacy in a single-centre cohort // *J Crohns Colitis*. 2017. Vol. 11, no. 10. P. 1161–1168. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx054.
53. Hernanz N., Sierra M., Volpato N. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre // *Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 42. P. 16–22. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.08.004.
54. Hawkey C. J., Allez M., Clark M. M. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 2015. Vol. 314, no. 23. P. 2524–2534. DOI: 10.1001/jama.2015.16700.
55. Hommes D. W., Lacey P. N. Stem cells: HSCT for Crohn's disease: work in progress or a bridge too far? // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016. Vol. 13, no. 3. P. 128–30. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.22.
56. Lindsay J. O., Allez M., Clark M. 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. Vol. 2, no. 6. P. 399–406. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30056-0.
57. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скородец 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. Т. 28, № 4. С. 9–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.
58. Brierley C. K., Castilla-Llorente C., Labopin M. 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. Vol. 12, no. 9. P. 1097–1103. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy069.
59. Lindsay J., Din S., Hawkey C. et al. OFR-9 An RCT of autologous stem-cell transplantation in treatment refractory Crohn's disease (low-intensity therapy evaluation): ASTIClite // *Gut*. 2021. Vol. 70. P. A4.
60. El-Nakeep S., Shawky A., Abbas S. F., Abdel Latif O. Stem cell transplantation for induction of remission in medically refractory Crohn's disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. Vol. 5, no. 5. CD013070. DOI: 10.1002/14651858.CD013070.pub2.
61. Farge D., Pugnet G., Allez M. et al. National diagnostic and care protocols (NDCP) for hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases // *Rev Med Interne*. 2024. P. S0248–8663(24)00001–8. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.12.008.

References

1. Lakatos P. L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102–8. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102.
2. Windsor J. W., Kaplan G. G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(8):40. DOI: 10.1007/s11894-019-0705-6.
3. Kuenzig M. E., Fung S. G., Marderfeld L. 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.
4. Aniwan S., Park S. H., Loftus E. V. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterology Clin North Am*. 2017;46(3):463–480. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.05.003.
5. Meade S., Lubert R. P., Tamilarasan G. et al. Emerging treatments for Crohn's disease: Cells, surgery, and novel therapeutics. *EMJ*. 2021;6(1):49–58.
6. 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.
7. Gomollon F., Dignass A., Annesse V. et al. 3rd european evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part I: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
8. Peyrin-Biroulet L., Parkes G., Rodríguez C. et al. OP16 Endoscopic and clinical outcomes of upadacitinib in patients with moderately to severely active Crohn's disease by number and type of prior biologics. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(1):i20–i22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0016.

9. 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.
10. Alexander T., Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(7):1055–1062. DOI: 10.1038/s41409-022-01702-w.
11. Sizikova S. A., Lisukov I. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous transplantation of hematopoietic stem cells in autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2002;74(7):22–26.
12. Makarov S. V., Rossiev V. A., Mishchenko O. V. et al. The role and place of high-dose immunosuppressive therapy and autologous transplantation of hematopoietic stem cells for autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2016;88(1):53–59. (In Russ). DOI: 10.17116/terarkh201688153-59.
13. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Gavrilenko A. N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: preliminary clinical results of approbation of the method. *Russian neurological journal*. 2022;27(5):25–35. (In Russ.) DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.
14. Lisukov I. A., Sizikova S. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(2):89–94. DOI: 10.1191/0961203304lu491oa.
15. Shevchenko Y. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp Hematol*. 2008;36(8):922–928. DOI: 10.1016/j.exphem.2008.03.001.
16. Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Fadeeva N. A. et al. Mesenchymal stromal cells of bone marrow and azathioprine in Crohn's disease therapy. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):47–52. (In Russ).
17. Knyazev O. V., Fadeeva N. A., Kagramanova A. V. et al. Stem Cell Therapy for Perianal Crohn's Disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(3):60–66. (In Russ).
18. Konoplyannikov M. A., Knyazev O. V., Baklaushev V. P. MSC therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical practice*. 2021;12(1):53–65. (In Russ).
19. Snowden J. A., Hawkey C., Hind D. et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease – low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):82. DOI: 10.1186/s12876-019-0992-2.
20. Snowden J. A., Panés J., Alexander T. 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.
21. Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases – a guide for the generalist. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):329–334. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-329.
22. 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.
23. Duran N. E., Hommes D. W. Stem cell-based therapies in inflammatory bowel disease: promises and pitfalls. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016;9(4):533–47. DOI: 10.1177/1756283X16642190.
24. Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Zalyalov Y. R. et al. 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.
25. Polushin A. Yu., Zalyalov Y. 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.
26. Muraro P. A., Martin R., Mancardi G. L. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(7):391–405. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.81.
27. Pockley A. G., Lindsay J. O., Foulds G. A. et al. 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.
28. 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):53–7.
29. Reider S., Binder L., Fürst S. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Crohn's Disease: Should It Be Considered? *Cells*. 2022;11(21):3463. DOI: 10.3390/cells11213463.
30. Le Bourhis L., Corraliza A., Auzolle C. et al. OP004 Resetting of the mucosal T cell repertoire after hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):S2–S3. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.003.
31. Corraliza A. M., Ricart E., López-García A. 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/jiy203.
32. Kavanagh D. P. J., Kalia N. Hematopoietic stem cell homing to injured tissues. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2011;7(3):672–82. DOI: 10.1007/s12015-011-9240-z.
33. Okamoto R., Matsumoto T., Watanabe M. Regeneration of the intestinal epithelia: regulation of bone marrow-derived epithelial cell differentiation towards secretory lineage cells. *Hum Cell*. 2006;19(2):71–5. DOI: 10.1111/j.1749-0774.2006.00010.x.
34. Matsumoto T., Okamoto R., Yajima T. et al. Increase of bone marrow-derived secretory lineage epithelial cells during regeneration in the human intestine. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1851–67. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.085.
35. Brittan M., Chance V., Elia G. et al. A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovasculogenesis and myofibroblasts. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1984–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.028.
36. Kashyap A., Forman S. J. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. *Br J Haematol*. 1998;103(3):651–652. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01059.x.
37. Musso M., Porretto F., Crescimanno A. et al. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma: prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(8):921–3. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702621.
38. Söderholm J. D., Malm C., Juliusson G., Sjö Dahl R. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(5):613–6. DOI: 10.1080/00365520252903198.
39. Castro J., Bentch H. L., Smith L. et al. Prolonged clinical remission in patients with inflammatory bowel disease (IBD) after high dose chemotherapy (HDC) and autologous blood stem cell transplantation (ABSCT). *Blood*. 1996;88(10):519.
40. Drakos P. E., Nagler A., Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol*. 1993;43(2):157–158. DOI: 10.1002/ajh.2830430223.
41. Anumakonda V., Hayee B., Chung-Faye G. Remission and relapse of Crohn's disease following autologous haematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Gut*. 2007;56(9):1325. DOI: 10.1136/gut.2006.111377.
42. 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):2064–6. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2122.
43. Kreisel W., Potthoff K., Bertz H. et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(3):337–40. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704134.

44. Scimè R., Cavallaro A. M., Tringali S. et al. 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):892–4. DOI: 10.1097/00054725-200411000-00027.
45. Oyama Y., Craig R. M., Traynor A. E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(3):552–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.051.
46. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(2):211–7. DOI: 10.1136/gut.2007.128694.
47. Burt R. K., Craig R. M., Milanetti F. 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):6123–32. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391.
48. Hommes D. W., Duijvestein M., Zelinkova Z. et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):543–9. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.004.
49. Clerici M., Cassinotti A., Onida F. et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43(12):946–52. DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.021.
50. Kountouras J., Sakellari I., Tsarouchas G. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in a patient with refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(3):275–6. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.004.
51. Hasselblatt P., Drogmiz K., Potthoff K. 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):725–35. DOI: 10.1111/apt.12032.
52. López-García A., Rovira M., Jauregui-Amezaga A. 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.
53. Hernanz N., Sierra M., Volpato N. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019;42:16–22. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.08.004.
54. Hawkey C. J., Allez M., Clark M. 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.
55. Hommes D. W., Lacey P. N. Stem cells: HSCT for Crohn's disease: work in progress or a bridge too far? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):128–30. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.22.
56. Lindsay J. O., Allez M., Clark M. 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.
57. 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 the Pavlov University.* 2021;28(4):9–21. (In Russ). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.
58. Brierley C. K., Castilla-Llorente C., Labopin M. 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.
59. Lindsay J., Din S., Hawkey C. et al. OFR-9 An RCT of autologous stem-cell transplantation in treatment refractory Crohn's disease (low-intensity therapy evaluation): ASTICLite. *Gut.* 2021;70:A4.
60. El-Nakeep S., Shawky A., Abbas S. F., Abdel Latif O. Stem cell transplantation for induction of remission in medically refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):CD013070. DOI: 10.1002/14651858.CD013070.pub2.
61. Farge D., Pugnet G., Allez M. et al. National diagnostic and care protocols (NDCP) for hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Rev Med Interne.* 2024;S0248–8663(24)00001–8. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.12.008.

Информация об авторах

Ганич Екатерина Георгиевна, врач-гастроэнтеролог кабинета ВЗК поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>; **Щукина Оксана Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом ВЗК поликлиники с КДЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), burmao@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>; **Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-невролог, руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, заведующий лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; **Зялялов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий блоком химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), yz21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор НКИЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Добронравов Владимир Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, профессор кафедры нефрологии и диализа ФПО, директор Научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, dobronravov@nephrolog.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б. В. Афанасьева, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), kulagingem@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>.

Information about authors

Ekaterina G. Ganich, gastroenterologist in the Office of the IBD Polyclinic with the CDC, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), dr.ganich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>; **Oksana B. Shchukina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Head of the Office of the IBD Polyclinic with the CDC, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), burmao@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>; **Alexey Yu. Polushin**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Head of the Laboratory of Neurooncology and Autoimmune Diseases of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), alexpolushin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; **Yuri R. Zalyalov**, Cand. of Sci. (Med.), hematologist, Head of the Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Unit for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), yz21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>; **Alexander N. Kulikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the SCIC, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), ankulikov2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>; **Vladimir A. Dobronravov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a clinic, Professor of the Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Studies, Director of the Research Institute of Nephrology Pavlov University (St. Petersburg, Russia), dobronravov@nephrolog.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>; **Alexander D. Kulagin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the course of pediatric Oncology of the of the Faculty of Postgraduate Studies named after Professor B. V. Afanasyev, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), kulagingem@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>.