

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы

Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контакты: Людмила Степановна Зубаровская bmt@spb-gmu.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является ведущим методом лечения злокачественных заболеваний системы крови и наследственных заболеваний, а также ряда солидных опухолей у детей, подразделяется на аутологичную (ауто-ТГСК) и аллогенную (алло-ТГСК) трансплантации. Проведение ТГСК осуществляется с учетом показаний, наличия донора — родственного, неродственного, гаплоидентичного, с применением режимов кондиционирования различной интенсивности (миелоаблативные, режимы кондиционирования сниженной интенсивности доз, немиелоаблативные), профилактики реакции «трансплантат против хозяина», которая является ведущим осложнением. Наряду с цитостатическим воздействием при выполнении алло-ТГСК осуществляется иммуноадаптивный эффект — «трансплантат против лейкоза».

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей, виды, источники, показания, эффективность, осложнения, перспективы

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects

B. V. Afanasiev, L. S. Zubarovskaya, I. S. Moiseev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is a potentially curative method for patients suffering from different oncological, hematological and inherited diseases. Two variants of these procedures are autologous (auto-HSCT) and allogeneic (allo-HSCT) transplantation. Indications, availability of donor (related, unrelated, haploidentical), conditioning regimen (myeloablative, reduce intensity conditioning regimens, non-myeloablative), methods of “graft versus host disease” prophylaxis are taken into account when performing HSCT. In allo-HSCT “graft versus leukemia” effect develops and it is the platform for providing of immunoadoptive therapy.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, prospects, sources, indications, efficiency, complications, possibility

Введение

Трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) называется введение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) донора реципиенту с целью частичного или полного замещения кроветворения после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление цитостатических препаратов и/или лучевой терапии (ЛТ).

С момента выполнения в 1968 г. в США группой R. Good первой успешной аллогенной трансплантации костного мозга (КМ) у ребенка с тяжелой формой врожденного иммунодефицитного состояния ТГСК в качестве эффективного метода лечения, трансформируясь в различных направлениях, состоялась как неотъемлемая часть большинства современных протоколов терапии злокачественных, незлокачественных заболеваний системы крови и солидных опухолей, а также ряда наследственных заболеваний у детей и подростков. Вы-

дающийся вклад в становление ТГСК принадлежит Д. Томасу (США), получившему в 1990 г. Нобелевскую премию по медицине за разработку и внедрение этого метода лечения. В 2012 г. в мире констатировано общее число выполненных ТГСК у детей и взрослых более 1 000 000 [1].

В зависимости от донора ТГСК разделены на аутологичную (ауто-ТГСК), когда донором ГСК является реципиент, и аллогенную (алло-ТГСК), при которой ГСК получены от родственных и неродственных доноров. Виды ТГСК и возможные источники представлены на рис. 1.

Источники гемопоэтических стволовых клеток

Основными источниками ГСК для трансплантации являются клетки КМ — содержание ГСК 1–3 % и периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — содержание ГСК в норме 0,01–0,1 %, после мобилиза-

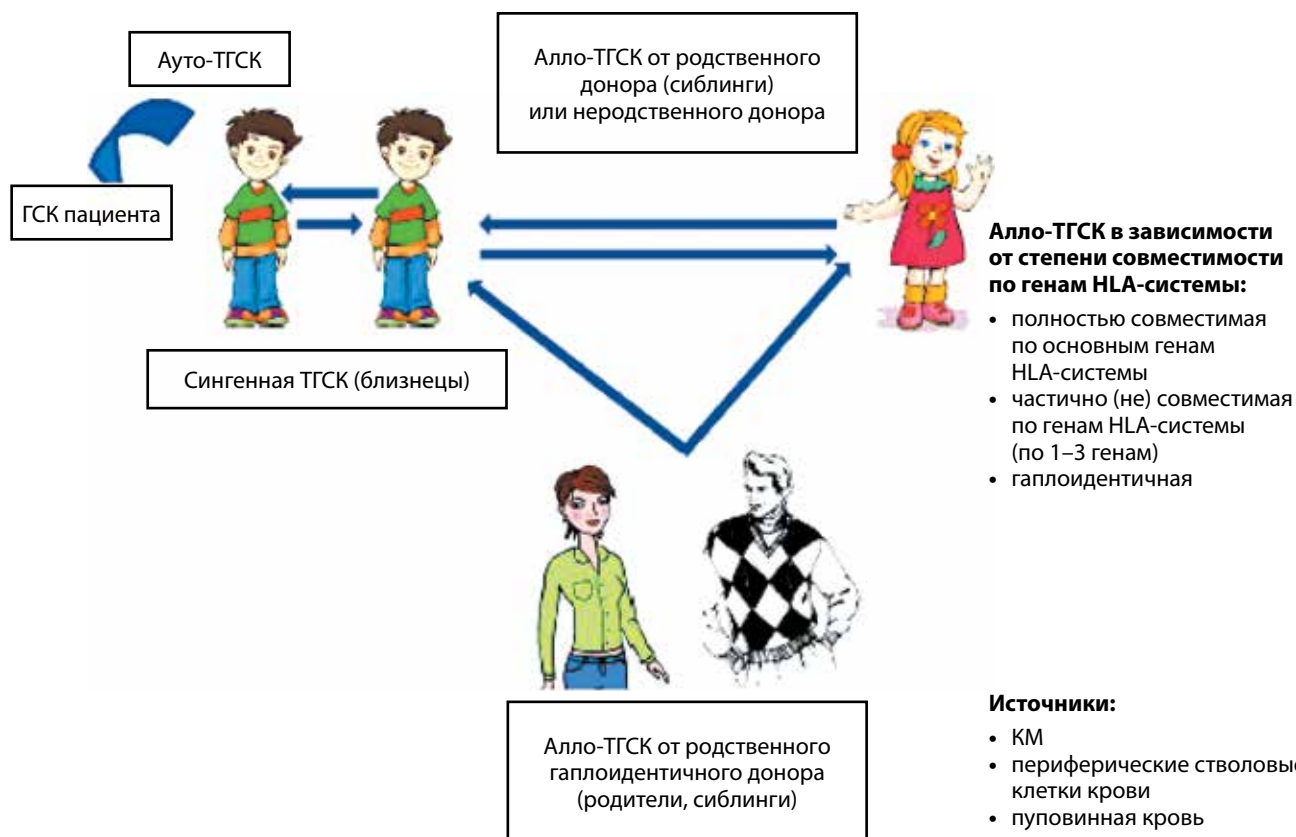


Рис. 1. Виды трансплантации и источники ГСК

ции — до 2 %. Менее традиционным источником ГСК служит пуповинная кровь (ПК) — содержание ГСК на 38-й неделе беременности около 1 %. Каждый из источников имеет преимущества и недостатки, которые при выборе трансплантата рассматриваются в контексте характера заболевания, совместимости по генам HLA-системы, а также возраста, веса реципиента и донора.

Заготовка КМ (операция миелоэкспфузии) выполняется под общей анестезией путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости донора в дозе не более 15 мл/кг веса донора. К недостаткам миелоэкспфузии относятся необходимость общей анестезии, болевой синдром в месте пункций, высокая вероятность контаминации опухолевыми клетками при заготовке аутологичного трансплантата.

С целью повышения целлюлярности используется праймирование КМ — введение донору гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5–10 мкг/кг за 1–3 дня до миелоэкспфузии. Это также приводит к изменению баланса от Th1- к Th2-клеткам в трансплантате, что вызывает дополнительный иммуноопосредованный супрессивный эффект, связанный со снижением реактивности Т-клеток [2, 3].

Получение ПСКК также требует предварительного введения донору мобилизаторов ГСК — Г-КСФ. Около 20 % доноров аллогенных ПСКК могут быть причислены

к плохим мобилизаторам, что обусловлено генетическими факторами. Невозможность заготовки аутологичных ПСКК зачастую связана с развитием гипощеллярности КМ или миелофиброзом после ЛТ и интенсивной цитостатической терапии. В этом случае при заготовке ПСКК перспективным является использование пликсифора — препарата-антагониста CXCR4-рецептора, нарушающего взаимодействие ГСК с фактором стромальных клеток SDF1 [4].

Процедура получения ГСК практически не вызывает серьезных осложнений у доноров, характер осложнений и летальность не отличаются от среднестатистического уровня в общей популяции. Так, более чем у 50000 доноров аллогенных ГСК серьезные осложнения и летальность были выявлены в 7,5 и 0,98 случая на 10 000 процедур соответственно [5].

Важным источником ГСК для трансплантации являются гемопоэтические клетки, полученные из вены пуповины новорожденного. К недостаткам ГСК, полученных из ПК, необходимо отнести небольшое конечное содержание CD34⁺-клеток/кг веса реципиента, что до последнего времени ограничивало применение данного варианта алло-ТГСК у детей и особенно у взрослых. В настоящее время для алло-ТГСК используются комбинации 2 образцов ПК, зачастую несовместимых

по 1–3 генам HLA-системы, или комбинация ПК с ГСК от гаплоидентичного донора [6, 7].

Качественный состав трансплантата имеет особенности в зависимости от источника получения. В трансплантате ПСКК и КМ содержатся CD34⁺-клетки, Т- и В-лимфоциты, дендритические клетки, мезенхимные стволовые клетки (КМ). В трансплантате, полученном из ПК, – CD34⁺-клетки, эндотелиальные клетки-предшественники, гемангиобласты, гемогенный эндотелий, мезенхимные стволовые клетки, недетерминированные соматические стволовые клетки, очень маленькие эмбрионально-подобные стволовые клетки (VSELs) [8].

Для приживления ГСК донора необходимо обеспечить в трансплантате пороговое содержание CD34⁺-клеток – для КМ > 2,0 × 10⁶/кг, ПСКК > 4,0 × 10⁶/кг [9], ПК > 1,2–1,7 × 10⁵/кг веса реципиента [10].

Степень совместимости по генам HLA-системы между донором и реципиентом является решающим фактором, определяющим успех алло-ТГСК. Внедрение методов молекулярно-биологического HLA-типирования доноров практически нивелировало различия между алло-ТГСК от родственного и неродственного донора. В настоящее время оптимальным вариантом подбора неродственного донора признано соответствие пары донор–реципиент по 10 HLA-аллелям (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 локусы), установленным методом типирования высокого разрешения.

Необходимо отметить, что подбор неродственного донора с оптимальными характеристиками невозможен для 30 % пациентов, что обусловлено аллельным полиморфизмом HLA-генов. Снижение степени HLA-совместимости создает дополнительные риски развития тяжелых осложнений, а именно повышает вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при всех вариантах заболеваний, первичного и вторичного отторжения трансплантата, особенно при незлокачественных заболеваниях [11].

По нашим данным, отмечалась тенденция к снижению общей выживаемости (ОВ) у детей при алло-ТГСК от неродственных доноров, подобранных по 9/10 аллелям с несовместимостью в локусах HLA-A, HLA-B, в то время как несоответствие в локусе HLA-C этого влияния не оказывало [12].

Разработка новых режимов кондиционирования (РК) позволила создать условия для реализации в организме реципиента иммунологической толерантности достаточной степени для преодоления барьера гистосовместимости и, следовательно, приживления ГСК донора с частичной совместимостью по генам HLA-системы. Проведение гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК), трансплантации, при которой донор и реципиент имеют только 1 генетически наследуемый идентичный гаплотип, стало реальностью. В настоящее время при наличии показаний алло-ТГСК может быть выполне-

на, за редким исключением, практически всем нуждающимся в ней пациентам.

Преимуществами гапло-ТГСК являются быстрота и простота активации донора, обусловленная в большинстве случаев наличием гаплоидентичного родственника (родители, гаплоидентичные сиблинги), высокая мотивированность потенциальных доноров к сдаче ГСК любым из необходимых способов, возможность в любое время взятия ГСК для повторной гапло-ТГСК или клеток для иммуноадаптивной терапии (лимфоцитов, НК-клеток).

Решающее значение при гапло-ТГСК имеет возраст донора, влияние пола, степени совместимости в несовместимом гаплотипе, несовместимости по KIR-системе до конца не изучено.

Алгоритм выбора донора при наличии показаний к алло-ТГСК представлен на рис. 2.

ТГСК за последние годы стала рутинной процедурой. В первую очередь это относится к ауто-ТГСК, как методу интенсификации лечения с помощью высокодозной химиотерапии (ХТ) с последующим введением собственных ГСК. Алло-ТГСК остается одним из наиболее сложных и экономически затратных методов лечения в современной медицине, требующим участия врачей различных специальностей – гематологов-онкологов, радиологов, трансфузиологов, иммунологов и др.

При принятии решения о проведении ТГСК необходим анализ баланса между риском смерти и тяжелых осложнений, связанных с заболеванием, и риском процедуры ТГСК (принцип «перекрещивающихся кривых» выживаемости) (рис. 3). Преимущества алло-ТГСК могут быть рассмотрены только при более высоком риске смерти от заболевания по сравнению с риском развития осложнений, в том числе фатальных, связанных с трансплантацией. Зачастую преимущества алло-ТГСК в сравнении, например, с ХТ могут быть оценены толь-

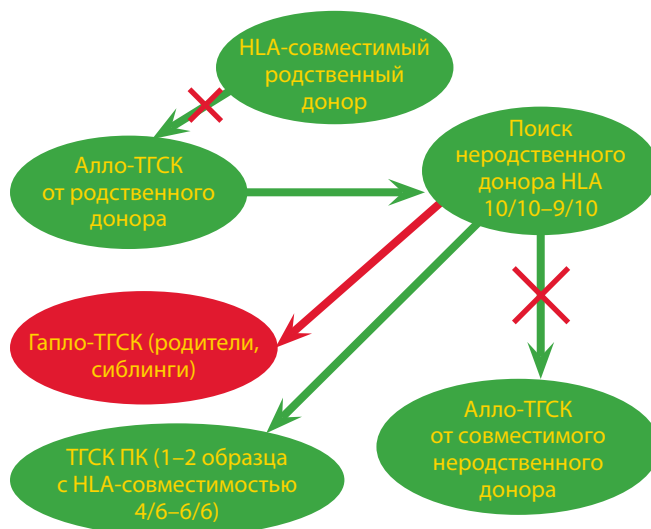


Рис. 2. Алгоритм выбора донора при показаниях к алло-ТГСК

ко в долгосрочной перспективе, что имеет большее значение для детей по сравнению с взрослыми пациентами.

Режимы кондиционирования

РК — комбинация цитостатических препаратов и лучевого воздействия (тотальное облучение тела, ТОТ) с целью создания в организме реципиента состояния иммунологической толерантности для обеспечения приживления ГСК донора при алло-ТГСК.

При выборе оптимального РК для конкретного больного необходимо учитывать многие факторы, среди которых наиболее важными являются возраст, общее состояние пациента и имеющиеся осложнения, характер и стадия заболевания, особенности донора, профилактика РТПХ (рис. 4).

Общепризнанного консенсуса относительно оптимальных РК у детей до сих пор не существует. Ввиду лучшей переносимости высоких доз цитостатических препаратов по сравнению с взрослыми пациентами, зачастую у детей используются более интенсивные протоколы, что, несмотря на кажущуюся эффективность относительно злокачественного заболевания, приводит к развитию тяжелых отдаленных осложнений и, в конечном итоге, не может быть оправдано. Выбор РК у детей имеет особенности в зависимости от клинической ситуации и, так же как у взрослых, диапазон доз и комбинаций цитостатических препаратов и ТОТ в РК находится в очень широких пределах (рис. 5) [13].

МАК — комбинации цитостатических препаратов с/без лучевого воздействия (ТОТ) в миелоаблативных и иммуноаблативных дозах, при которых восстано-

вление собственного кроветворения реципиента, за редким исключением, невозможно без введения ГСК донора и достижения полного донорского химеризма. МАК сопровождаются высокой органотоксичностью, клинические проявления которой возникают как в раннем, так и в позднем периодах после ТГСК. «Классическими» МАК являются: бусульфан 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг веса реципиента, ТОТ 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг веса реципиента. В ряде случаев применяются интенсифицированные МАК (иМАК), когда к МАК могут быть добавлены следующие препараты: VP-16 30 мг/кг, мелфалан 140 мг/м², тиотепа 10 мг/кг, либо увеличена доза ТОТ в диапазоне 12–14 Гр.

Различные МАК сравнимы по эффективности, тем не менее их применение может иметь особенности. Например, в ряде работ показано некоторое преимущество в ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) после МАК с ТОТ при алло-ТГСК у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [14]. Однако при оценке отдаленных результатов это преимущество может быть нивелировано повышенным риском возникновения вторичных опухолей, эндокринных нарушений, развитием гипергонадотропного гипогонадизма, метаболического синдрома, катаракты. Применение ТОТ сложно у маленьких детей и невозможно у детей до 2 лет.

Не вызывает сомнений, что при выполнении алло-ТГСК у детей необходимо добиваться максимального снижения токсичности, связанной с применением РК. В связи с этим разрабатываются РК со сниженной токсичностью с включением препаратов, эффективность действия которых зависит от особенностей фармако-

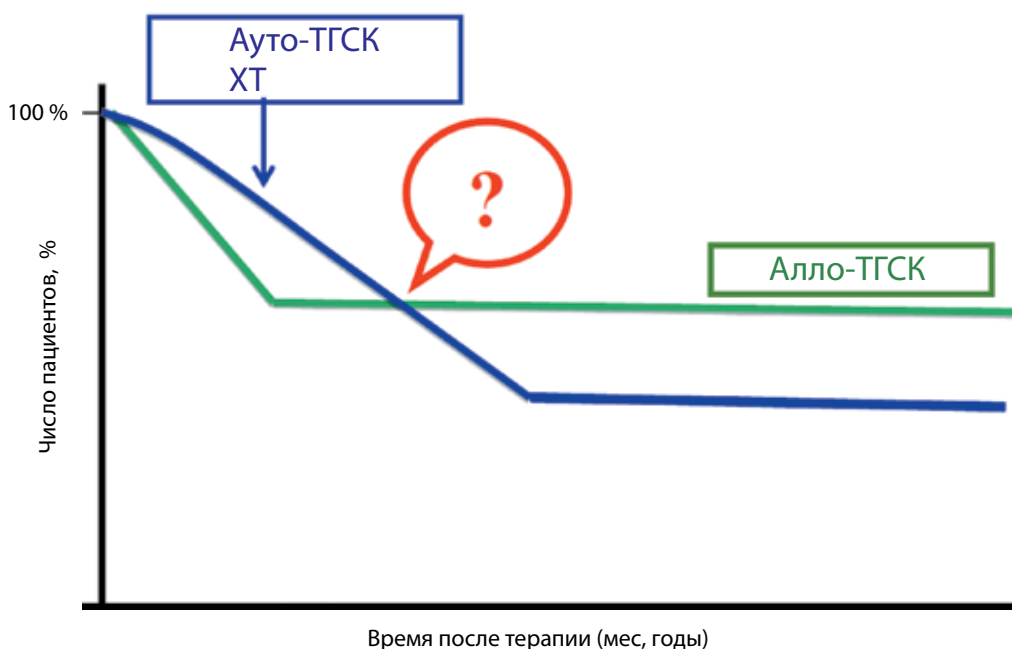


Рис. 3. Принцип «перекрещивающихся кривых» выживаемости

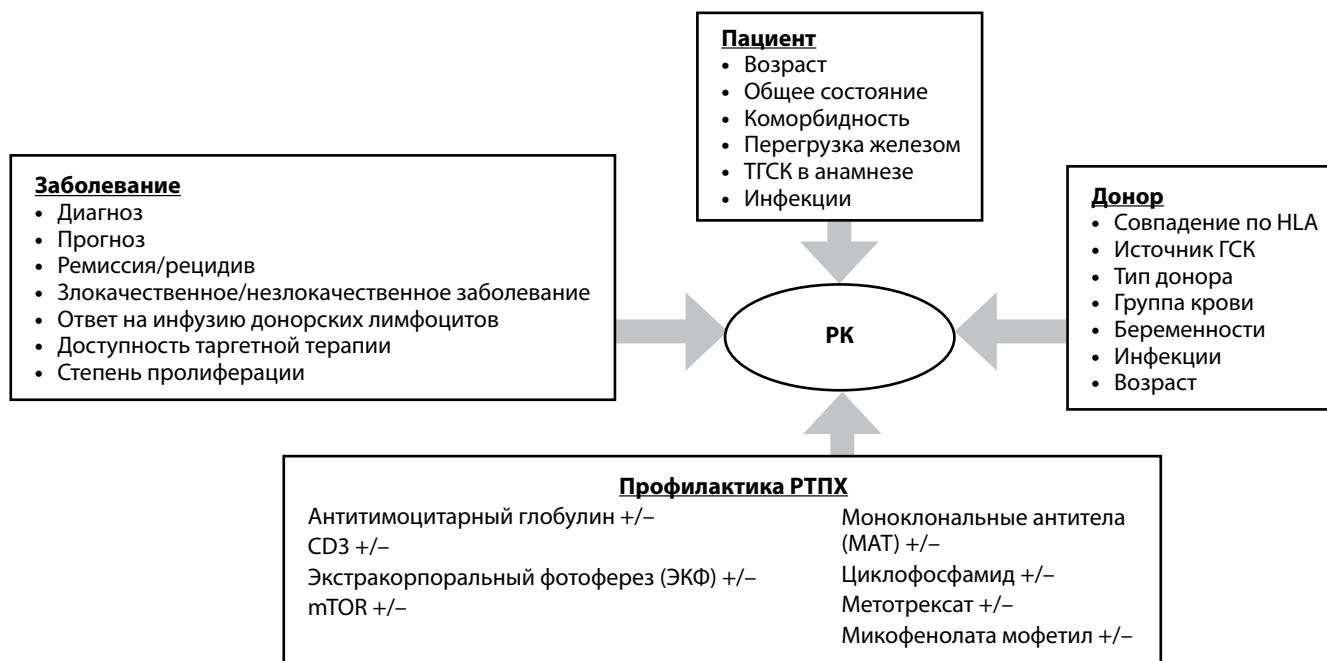


Рис. 4. Факторы, влияющие на выбор PK

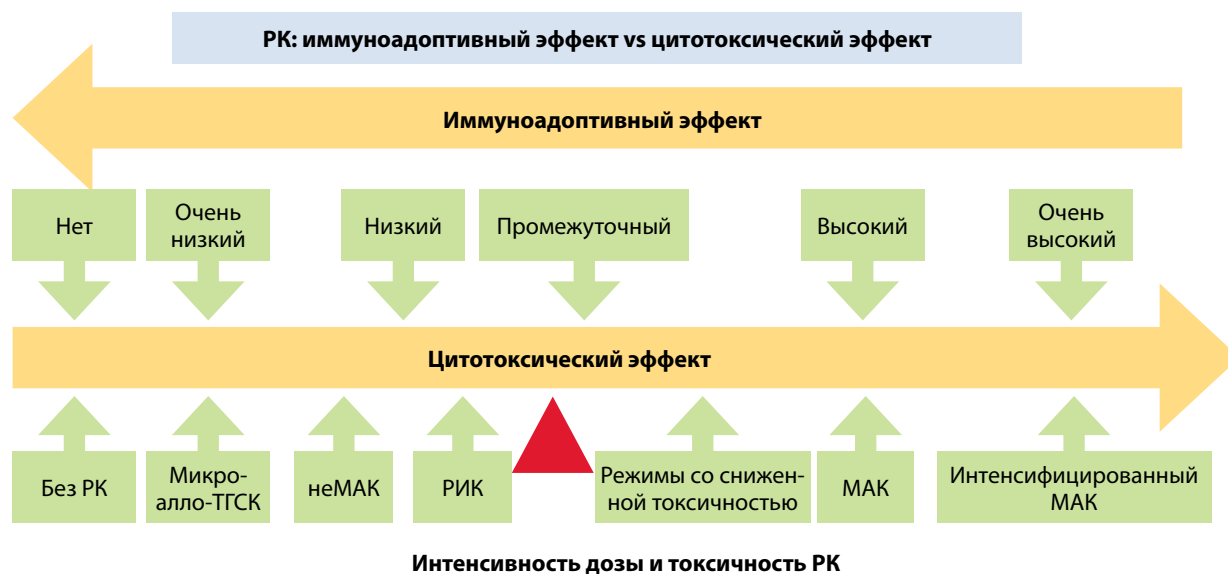


Рис. 5. PK: неМАК – немиелоаблативные PK; РИК – PK со сниженной интенсивностью доз; МАК – миелоаблативные PK

кинетики, обеспечивающей максимальный цитостатический эффект при минимальной органотоксичности (Busulfex, Treosulfan).

Другим важным направлением, способствующим снижению токсичности PK у детей, является внедрение РИК/неМАК.

PK РИК/неМАК – протоколы, состоящие из комбинации или монорежима цитостатических препаратов и/или ТОТ в дозах, не обладающих миелоаблативным, но обязательно обладающих иммуноаблативным воз-

действием, достаточным для приживания аллогенных ГСК. Приживание ГСК донора при РИК/неМАК-режимах подготовки к алло-ТГСК происходит постепенно, через стадию смешанного химеризма ГСК донора и реципиента (рис. 6).

Режимы РИК и неМАК являются основой для иммуноадаптивной терапии при необходимости преодоления резистентности злокачественного клона клеток ввиду отсутствия перекрестного эффекта с цитостатическими препаратами.

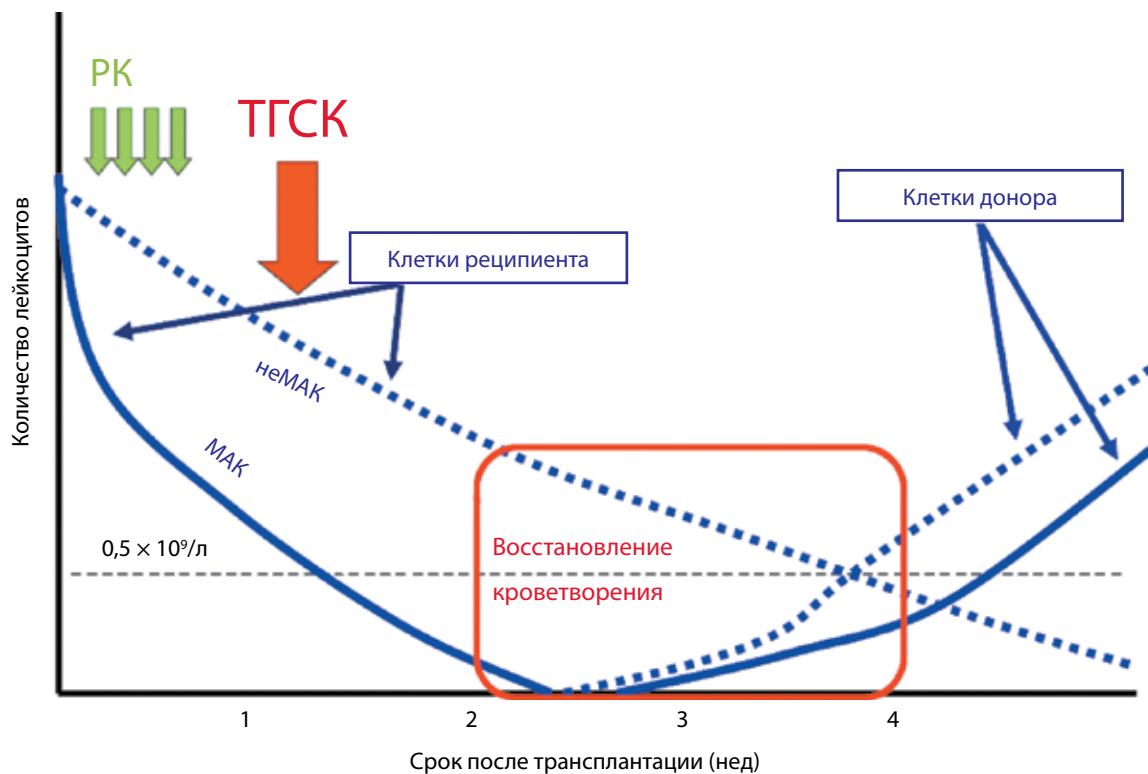


Рис. 6. Особенности приживления аллогенных ГСК в зависимости от РК

В соответствии с определением R. Champlin et al. [15], к неМАК и РИК относятся РК, соответствующие следующим критериям:

неМАК — комбинация цитостатических препаратов и/или ТОТ, ассоциированная с низкой органотоксичностью, при которой возможно восстановление собственного кроветворения реципиента в пределах 28 дней, но достаточная для осуществления полного или частичного приживления ГСК донора;

РИК — комбинация цитостатических препаратов и/или ТОТ, ассоциированная с низкой органотоксичностью, при которой восстановление кроветворения реципиента возможно, но крайне затруднено без введения ГСК донора.

Различие РИК- и МАК-режимов основано на снижении при проведении РК дозы алкилирующих препаратов или ТОТ более чем на 30 %. В соответствии с рекомендациями NMDP [16], ориентиром для определения РИК/неМАК РК могут быть следующие дозы наиболее часто используемых цитостатических препаратов и ТОТ: ТОТ < 500 Гр однократно или < 800 Гр фракционно; бусульфан < 9 мг/кг; тиотепа < 10 мг/кг; мелфалан < 140 мг/м².

Наиболее распространенными РИК являются: флударабин 150 мг/м² + бусульфан 8–10 мг/кг; флударабин 150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м²; флударабин 125–150 мг/м² + циклофосфан 120 мг/кг; флударабин 150 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг + тиотепа 5 мг/м².

К неМАК (мини-ТГСК) режимам подготовки могут быть отнесены следующие схемы: FLAG, FLAF-Ida, TOT 1–2 Гр, TOT 2 Гр + флударабин 90 мг/м².

В связи с развитием новых методов терапии различных заболеваний (МАТ, таргетные препараты, гипометилирующие препараты) и усовершенствованием технологии показания к ТГСК постоянно меняются.

В 2015 г. Европейской ассоциацией по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) были опубликованы рекомендации, в целом отражающие современные представления о показаниях к проведению ТГСК у детей и подростков [17] (таблица).

Несмотря на имеющиеся данные об эффективности различных видов ТГСК, показания к алло-ТГСК у детей остаются предметом постоянных дискуссий.

Выдающиеся успехи ХТ острых лейкозов у детей позволяют добиться состояния полной клинико-гематологической ремиссии (ПР) у 95–99 % детей с ОЛЛ (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) равна 80–92 %), у 70 % — с ОМЛ, что определяет границы применения алло-ТГСК при данных заболеваниях [18, 19]. В связи с появлением таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ (ИТК)) особую группу представляют пациенты с ХМЛ, ранее имевшие абсолютные показания к проведению алло-ТГСК. Алло-ТГСК сохраняет свою перспективность в лечении ряда наследственных заболеваний, в том числе тяжелых вро-

Показания к ТГСК у детей (EBMT, 2015)

Диагноз	Стадия	Алло-ТГСК, родственный донор	Алло-ТГСК, нерод- ственный донор	Алло-ТГСК, аль- тернативный донор	Ауто-ТГСК
Злокачественные заболевания					
Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)	ПР1 (низкий)	неР	неР	неР	неР
	ПР1 (высокий)	Р	В	В	В
	ПР1 (сверхвысокий)	Р	Р	В	В
	ПР2	Р	Р	Р	В
	> ПР2	Р	В	В	неР
ОЛЛ	ПР1 (низкий)	неР	неР	неР	неР
	ПР1 (высокий)	Р	Р	В	неР
	ПР2	Р	Р	В	неР
	> ПР2	Р	Р	В	неР
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)	ХФ	В	В	В	неР
	АФ, БК	В	В	В	неР
Неходжкинская лимфома	ПР1 (низкий)	неР	неР	неР	неР
	ПР1 (высокий)	В	В	В	В
	ПР2	Р	Р	В	В
Лимфома Ходжкина	ПР1	неР	неР	неР	неР
	1-й рецидив, ПР2	В	В	В	Р
Миелодиспластический синдром (МДС)		Р	Р	В	неР
Незлокачественные заболевания					
Первичные иммунодефицитные состояния		Р	Р	Р	Н
Талассемия		Р	В	В	Н
Серповидно-клеточная анемия (высокий риск)		Р	В	В	Н
Апластическая анемия		Р	Р	В	Н
Анемия Фанкони		Р	Р	В	Н
Анемия Даймонда–Блекфана		Р	Р	В	Н
Хроническая гранулематозная болезнь		Р	Р	В	Н
Болезнь Костмана		Р	Р	В	Н
Мукополисахаридоз (МПС) I типа Н – синдром Гурлер		Р	Р	В	Н
МПС I типа Н – синдром Гурлер–Шейе (тяжелый)		неР	неР	неР	Н
МПС VI типа – синдром Марото–Лами		В	В	В	Н
Остеопетроз		Р	Р	Р	Н
Другие болезни накопления		неР	неР	неР	Н
Аутоиммунные заболевания		В	В	неР	В
Солідные опухоли					
Герминогенные опухоли		В	В	В	В
Саркома Юинга (высокий риск или > ПР1)		КИ	КИ	КИ	Р
Мягкотканые опухоли (высокий риск или > ПР1)		КИ	КИ	КИ	В
Нейробластома (высокий риск)		В	КИ	КИ	Р
Нейробластома > ПР1		В	КИ	КИ	Р
Опухоль Вильямса > ПР1		неР	неР	неР	В
Остеогенная саркома		неР	неР	неР	КИ
Опухоли мозга		неР	неР	неР	В

Примечание. Р – рекомендовано; неР – как правило, не рекомендовано; В – возможный вариант, который осуществляется после оценки рисков и исходов; КИ – необходимы клинические испытания; Н – не рекомендовано; ПР1 – 1-я полная ремиссия; ПР2 – 2-я полная ремиссия
БК – бластный криз; ХФ – хроническая фаза; АФ – фаза акселерации.

жденных иммунодефицитных состояний, талассемии, серповидно-клеточной анемии, анемии Фанкони, Даймонда–Блекфана, Швахмана–Даймонда, болезней накопления. Не прекращаются исследования по разработке методов иммуноадоптивной терапии на основе алло-ТГСК в лечении солидных опухолей у детей (герминогенные опухоли, нейробластома, саркома Юинга).

Эффективность применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при различных заболеваниях

Острый лимфобластный лейкоз

Основные достижения терапии детей со злокачественными заболеваниями связаны с ОЛЛ, который занимает особое место среди них. Современные протоколы ХТ создают условия для достижения ремиссии вне зависимости от иммунологического варианта, цитогенетических и молекулярно-биологических факторов у 95 % детей. Шестилетняя БРВ, по данным Берлин–Франкфурт–Мюнстер-группы (BFM), составляет при стандартном риске 89,5 %, при промежуточном – 79,7 %, при высоком – 49 % [20]. По результатам группы Москва–Берлин-2008, ОВ пациентов с ОЛЛ в стандартной, промежуточной и высокой группах риска равна 88, 80 и 48 % соответственно [21]. При этом, по данным группы ALL-SCT-BFM-2003 Trial, при выполнении алло-ТГСК в ПР1 от родственного и неродственного донора ОВ составила 80 и 78 % [22]. Таким образом, 1-я ремиссия ОЛЛ в группе высокого риска имеет показания к алло-ТГСК только в случае высокой вероятности рецидива заболевания.

Основными критериями, определяющими показания к алло-ТГСК при ОЛЛ в ПР1, является комбинация нескольких факторов, среди которых молекулярно-генетические изменения: *tMLL/11q23*, близкие к гаплоидии (< 30 хромосом), триплоидия (60–78 хромосом), гипоплоидия (30–39 хромосом), интрахромосомная амплификация 21-й хромосомы (*iAMP21*), *t(17;19)(q23;p13)/TCF3-HLF*, недостижение ПР1 на 36-й день с момента начала терапии и персистенция клеток с aberrантным иммунофенотипом (минимальная остаточная болезнь (МОБ)) в содержании более 10^{-4} клеток [23]. Несмотря на то что пациенты с *t(9;21)(q34;q11)/BCR-ABL1* по-прежнему остаются в зоне высокого риска рецидива, внедрение в протоколы лечения ИТК с начала индукции ремиссии в дальнейшем может изменить прогноз течения данного варианта ОЛЛ.

С момента достижения ПР рецидив ОЛЛ наступает у 25–30 % детей вне зависимости от факторов прогноза, что ухудшает отдаленные результаты лечения. Показания к алло-ТГСК в этом случае существенно возрастают, однако не всегда могут быть рассмотрены в качестве безусловного метода лечения, поскольку ОВ детей с ОЛЛ при применении ХТ в этом случае зависит от характера рецидива.

Не вызывает сомнений, что рецидив – признак неблагоприятного изменения в течении заболевания. При этом рецидив ОЛЛ всегда различен по патогенезу (клональная эволюция, возникновение *de novo* из существующего предлейкемического клона) и, следовательно, индивидуален, что находит отражение в сроках возникновения и локализации (КМ, центральная нервная система (ЦНС), яички), отдаленных результатах терапии и, соответственно, показаниях к проведению алло-ТГСК. Выделение групп риска, стратификация которых происходит на основе сроков возникновения рецидива и его локализации, в международных исследованиях полностью не совпадает (сверхранный, ранний, поздний). Группа COG (Children's Oncology Group, США) рассматривает в качестве раннего рецидив, возникший до 36 мес с момента постановки диагноза, поздний рецидив – после 36 мес, при котором экстрамедуллярный рецидив имеет сопоставимые с алло-ТГСК по эффективности результаты ХТ. Группа, сформировавшая BFM-протокол, определяет сверхранный рецидив, возникающий до 18 мес с момента постановки диагноза, ранний рецидив – от 18 до 30 мес с момента достижения ремиссии, что является показанием к проведению алло-ТГСК. Прогностическое значение позднего рецидива – более 30 мес с момента достижения ремиссии зависит от его локализации: ЦНС, яички – прогностически лучше, КМ и комбинация КМ и экстрамедуллярного рецидива – неблагоприятно [24, 25].

БРВ детей и подростков с ОЛЛ, алло-ТГСК которым выполнена во 2-й ремиссии, равна 40–60 % [26, 27], в других исследованиях от родственного и неродственного донора во 2-й ПР и 3-й ПР – 78 и 67 % соответственно [22].

По нашим данным, у детей с ОЛЛ высокого риска при выполнении алло-ТГСК в ПР1 10-летняя ОВ составила 87 %, во 2-й ПР – 45 %, в продвинутых стадиях заболевания – 19 % [28].

Несмотря на сохраняющуюся приверженность ведущих клиник «классическим» МАК, у детей получены схожие результаты при использовании РИК. Так, после алло-ТГСК с РИК 4-летняя ОВ составила 30 % у пациентов с ОЛЛ высокого риска в различной стадии (включая рецидив), имевших противопоказания к проведению МАК [29]. В последние годы нами получены данные об эффективности РИК при выполнении алло-ТГСК у детей с ОЛЛ высокого риска: 10-летняя ОВ в ПР1 и 2-й ПР составила 50 %, что было сопоставимо с МАК – 59 %, БСВ – 37 и 50 % соответственно [28].

Особую группу составляют пациенты с ОЛЛ, не достигшие ремиссии (первично-резистентные) или находящиеся в состоянии резистентного рецидива. ХТ, включая высокодозную, не решает проблему излечения рефрактерных форм ОЛЛ [30], ОВ не превышает 5 %. Ввиду того, что у данной категории детей возможности цитостатической терапии исчерпаны, вариантом лечения может быть проведение алло-ТГСК, получен-

ных от гаплоидентичного донора, с последующей цитостатической и иммуноадаптивной терапией [31].

Острый миелобластный лейкоз

ОМЛ по-прежнему остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов злокачественных заболеваний системы крови у детей и подростков, имеющим гетерогенность клинического течения, связанную с морфологией, линейной принадлежностью и цитогенетикой. Состояние ПР после проведения ХТ может быть достигнуто в среднем у 80 % детей с ОМЛ. Однако риск рецидива заболевания после достижения ПР1 достаточно высок и равен 30–40 %. Таким образом, принцип стратификации пациентов на основе выработки риск-адаптированных факторов прогноза, так же как при ОЛЛ, для ОМЛ у детей является чрезвычайно актуальным [19].

К факторам, определяющим благоприятный прогноз у детей, относятся хромосомные aberrации с $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$, $inv(16)(p13.1;q22)/CBF\beta-MYH11$, $t(16;16)(p13.1;q22)/CBF\beta-MYH1$, а также очень редко встречающиеся $t(15;17)(q22;q12)$, $t(1;11)(q21;q23)/MLL-AF1q$. Наряду с этими давно известными факторами, благоприятный прогноз при ОМЛ у детей при нормальном кариотипе установлен при наличии мутации *NPM1*, биаллельной мутации *CEBPA* и дикого типа гена *FLT*. Ввиду того, что 5-летняя ОВ при проведении ХТ может достигать 75–100 %, алло-ТГСК в ПР1 у данных групп пациентов, как правило, не рекомендована. Что же касается других вариантов ОМЛ у детей, то показания к алло-ТГСК в ПР1 являются предметом дискуссии и в скором будущем будут зависеть от комбинаций, основанных на молекулярно-генетических факторах прогноза. Например, неблагоприятным фактором, определяющим прогноз даже в случае наличия благоприятных молекулярно-биологических aberrаций, является выявление мутации, известной как *FLT3-ITD* (внутреннее тандемное удвоение в юкстамембранном домене *FLT3*). В то же время пациенты, имеющие точечную мутацию *FLT3 (FLT3-ALM)*, сохраняют благоприятный прогноз заболевания. По мере накопления информации спектр мутаций разнонаправленного действия будет прогрессивно накапливаться, что потребует введения программ с целью выбора оптимального варианта терапии на основе многофакторного анализа. Но пока мы имеем другой значимый фактор, свидетельствующий о высоком риске рецидива ОМЛ после достижения ПР1, а именно – персистенцию признаков МОБ, выявляемую после 2 курсов индукционной терапии, как минимум в снижении на 3 log. Этот фактор, несмотря на сложности в стандартизации и сравнении результатов, полученных в различных лабораториях, тем не менее позволяет ориентироваться в вероятности рецидива даже в группах с благоприятным прогнозом [19, 32]. Ранее отмеченные разделения

на группы риска и, следовательно, показания к алло-ТГСК, например, на основе протокола AML-BFM-2004 – недостижение ремиссии на 15-й день с момента начала ХТ и основанные на FAB-классификации (French-American-British), в общем, соответствуют молекулярно-биологическим факторам прогноза, предложенным другими исследовательскими группами [33, 34].

Таким образом, в настоящее время показания к алло-ТГСК при ОМЛ у детей в ПР1 должны быть ограничены за счет пациентов, имеющих вышеуказанные благоприятные факторы прогноза и достигших ремиссии после 1 курса индукции. Алло-ТГСК от родственного, неродственного и, при их отсутствии, гаплоидентичного донора является безусловным показанием при ОМЛ во 2-й ПР и последующих ремиссиях. Что же касается рецидивов ОМЛ у детей, в том числе резистентных, решение в пользу проведения алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора также может быть рассмотрено в качестве эффективного и единственно возможного варианта терапии, основанного на комбинации цитостатического и иммуноадаптивного воздействия.

До последнего времени у детей при ОМЛ в основном применялись классические РК, т. е. МАК, – ОВ и БРВ при выполнении алло-ТГСК на их основе в ПР1 равны 83 и 63 % соответственно [36], ОВ во 2-й ПР – 47 % [37]. Для детей оправданно внедрение, как наименее токсичных, РИК/неМАК-режимов подготовки пациентов к алло-ТГСК. Подход к выбору РК должен быть дифференцированным, с учетом стадии заболевания, общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний. В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о сопоставимой в целом 10-летней ОВ пациентов при применении МАК и РИК алло-ТГСК – 64 и 42 % соответственно. Однако ОВ имела зависимость от стадии ОМЛ на момент проведения алло-ТГСК: в ПР1 – 65 и 80 %, во 2-й ПР – 65 и 17 %, вне ремиссии – 17 и 19 % после МАК и РИК алло-ТГСК соответственно. Полученные достоверные различия в ОВ у пациентов во 2-й ремиссии ОМЛ с МАК по сравнению с РИК ($p = 0,003$), вероятно, могут быть нивелированы продолжением терапии после алло-ТГСК на основе комбинации иммуноадаптивной терапии с таргетными гипометилирующими препаратами.

В настоящее время при отсутствии любых возможностей для поиска аллогенного донора вариант проведения ауто-ТГСК в ПР1 также может быть рассмотрен, особенно ввиду появления новых препаратов в терапии ОМЛ (таргетные, гипометилирующие), которые могут быть применены в посттрансплантационном периоде [38].

Миелодиспластический синдром

Диагноз МДС у детей является показанием к проведению алло-ТГСК от родственного и неродственного донора, включая ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Хронический миелолейкоз

Алло-ТГСК остается единственным направленным на излечение методом терапии ХМЛ. Однако внедрение таргетных препаратов ИТК различных поколений существенно изменило наши представления о месте алло-ТГСК в лечении этого заболевания у взрослых и детей, что связано с высоким риском осложнений при ее выполнении в сравнении с терапией, вызывающей минимальные проявления побочных эффектов. Таким образом, в настоящее время проведение алло-ТГСК от родственного или неродственного донора у данной категории пациентов может рассматриваться только в качестве 2-й линии терапии при потере эффекта от ИТК различных поколений [39].

Апластическая анемия

В соответствии с рекомендациями EBMT [17], алло-ТГСК является безусловным методом выбора в лечении идиопатической апластической анемии тяжелой степени. При этом в случае отсутствия родственного донора проводится иммуносупрессивная терапия 1-й линии (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин А) с одновременным началом поиска неродственного донора с целью незамедлительного выполнения алло-ТГСК в случае отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии в течение 4–6 мес. В последние годы получены обнадеживающие результаты при гапло-ТГСК у больных апластической анемией.

Наследственные заболевания

Среди наследственных заболеваний показанием к выполнению алло-ТГСК являются состояния с безусловным отсутствием возможности коррекции другими методами — заместительная терапия, поддерживающая терапия. Среди них особую группу составляют тяжелые врожденные иммунодефицитные состояния,

а также заболевания, сопровождающиеся проявлениями костномозговой недостаточности (анемия Фанкони, Даймонда–Блекфана, Швахмана–Даймонда, синдром Костмана). Алло-ТГСК необходима у детей с талассемией, серповидно-клеточной анемией, болезнями накопления (синдром Гурлер, остеопетроз).

Солідные опухоли

При солидных опухолях (нейробластома, саркома Юинга, опухоли ЦНС), как правило, используется ауто-ТГСК как этап протокола лечения. При рецидивирующем и резистентном течении (кроме опухолей ЦНС) возможно применение алло-ТГСК, в том числе от гаплогидентичного донора, с целью преодоления резистентности с помощью комбинации цитостатического и иммуноадаптивного эффектов.

Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Осложнения после алло-ТГСК разделены на осложнения раннего периода, условно возникающие до 100 дней после трансплантации, и позднего периода (после 100 дней).

Осложнения раннего периода представлены на рис. 7.

Острая реакция «трансплантат против хозяина»

Острая РТПХ — одно из наиболее серьезных осложнений, возникающее в первые 100 дней после алло-ТГСК, в развитии которого участвуют несколько механизмов. Частота встречаемости острой РТПХ при алло-ТГСК от родственного донора составляет до 50 %, от неродственного — до 90 %. В патогенезе острой РТПХ выделены этапы, запускающие реакцию, связанные с несовместимостью по генам HLA-системы и повреждением тканей вследствие воздействия РК (ТОТ и ХТ) (I этап). Это приводит к активации антигенпрезентирующих клеток, клеток Лангерганса и В-лимфоцитов реципи-

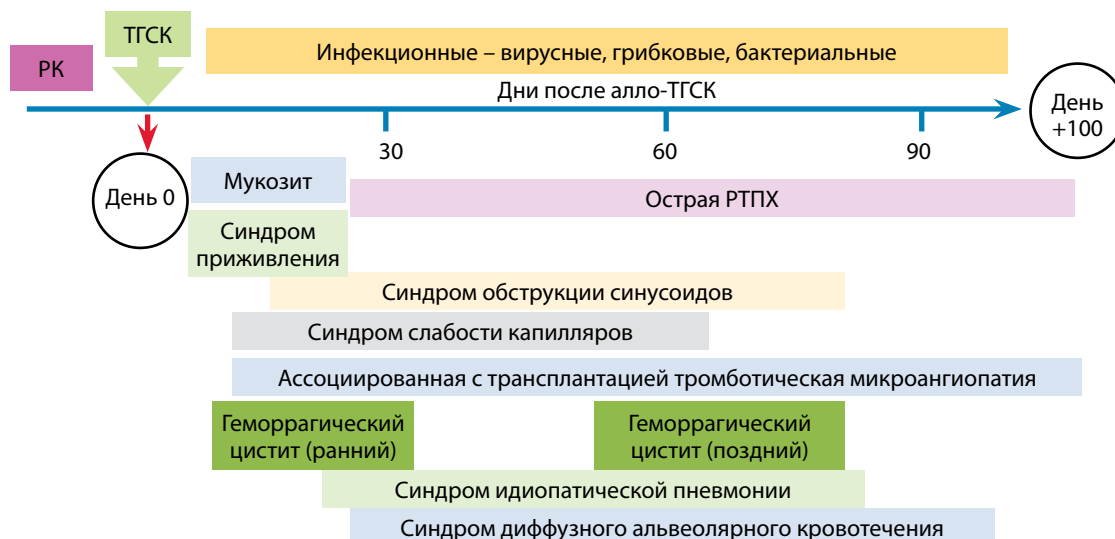


Рис. 7. Осложнения раннего периода после алло-ТГСК

ента и антигенпрезентирующих клеток донора, выбросу молекул, ассоциированных с повреждением тканей и патогенных микроорганизмов (липополисахаридов), секреции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-15 и интерферон γ) (II этап), апоптозу и развитию повреждения в органах-мишенях (I–IV степень) (III этап) [40]. Органы-мишени, наиболее часто повреждающиеся при развитии острой РТПХ, представлены на рис. 8.

Классификация острой РТПХ, предложенная в 1974 г. Н. Glucksberg et al., основана на оценке степени повреждения со стороны кожи, кишечника и печени (от + до +++) и стадии, определяемой по комбинации этих повреждений (I–IV стадии), и до сих пор остается наиболее часто используемой как при диагностике, так и при оценке ответа на терапию острой РТПХ [41], например, по сравнению с классификацией International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) [42] или Ann Arbor [43].

Риск развития острой РТПХ повышен при несовместимости по генам HLA-B- и HLA-C-системы, а также HLA-DP, DQ и DRB3/4/5 и минорным антигенам [44]. Согласно результатам наших исследований, в группе детей, перенесших алло-ТГСК от доноров, совместимых по 9/10 аллелям, также наблюдалась тенденция к увеличению риска развития острой РТПХ III–IV степени при наличии различия в локусах HLA-DRB1, HLA-B, HLA-C, в то время как несоответствие в локусах HLA-A, HLA-DQB1 не ассоциировалось с этим риском [12].

Фармакологическая профилактика острой РТПХ основана на комбинации препаратов разнонаправленного действия – ингибиторов кальциневрина, метотрексата, микофенолата мофетила, антитимоцитарного иммуноглобулина, ингибитора m-TOR (рапамицин).

Данные о возможности модуляции иммунного ответа после гапло-ТГСК введением реципиенту циклофосфана в дозе 50 мг/кг на Д+3, Д+4 привели к созда-

нию нового метода профилактики острой РТПХ [45]. Введение циклофосфана в посттрансплантационном периоде вызывает деструкцию периферических, алло-антиген-реактивных Т-лимфоцитов, удаление клональных трансплантат-реактивных Т-лимфоцитов в тимусе, что, в свою очередь, изменяет баланс внутри периферического пула Т-регуляторных/Т-эффекторных лимфоцитов в пользу первых с развитием иммуносупрессивного механизма. В конечном итоге, механизм действия циклофосфана, вводимого на Д+3, Д+4 после алло-ТГСК, основан на различии в восприимчивости к препарату ГСК донора и активированных Т-лимфоцитов реципиента и донора (рис. 9).

Профилактика с помощью циклофосфана снижает вероятность развития острой РТПХ до 30 %, в том числе при проведении алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. Эффективность метода очевидна и позволяет модифицировать существующую фармакологическую профилактику острой РТПХ в зависимости от варианта, стадии заболевания и типа алло-ТГСК.

Терапия острой РТПХ проводится в соответствии с рекомендациями рабочей группы EBMT-ELN [46]. В качестве 1-й линии назначают глюкокортикостероиды (метилпреднизолон), начальная доза 1–2 мг/кг веса реципиента, что является «золотым стандартом». Развитие острой РТПХ, рефрактерной к стероидам, сопряжено с неблагоприятным прогнозом из-за отсутствия в настоящий момент эффективных и безопасных методов терапии 2-й линии. В этом случае наиболее часто применяются МАТ антицитокиновой направленности, проводятся исследования, в том числе у детей, по использованию мезенхимных стволовых клеток [47].

Методом, заслуживающим внимания в профилактике и терапии острой РТПХ, является ЭКФ.

Осложнения позднего периода после алло-ТГСК у детей различаются по патогенезу. Среди них наиболее выделяются значимые: хроническая РТПХ, аутоим-

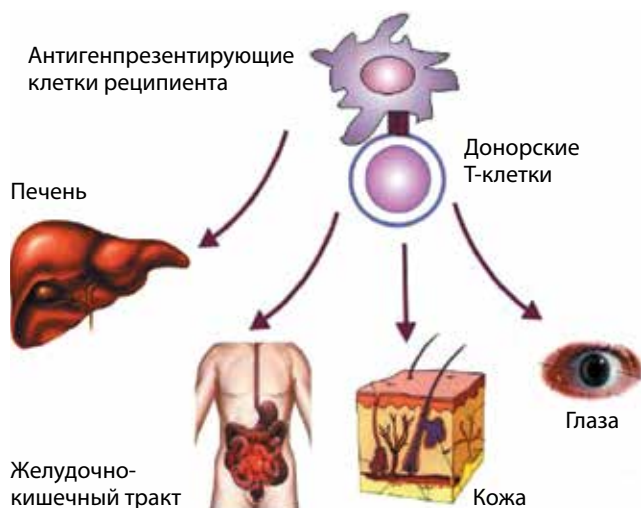


Рис. 8. Органы-мишени острой РТПХ

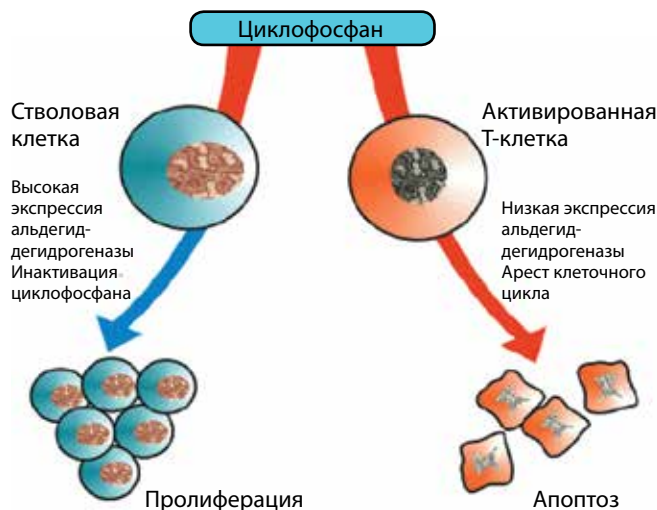


Рис. 9. Механизм действия посттрансплантационного циклофосфамида

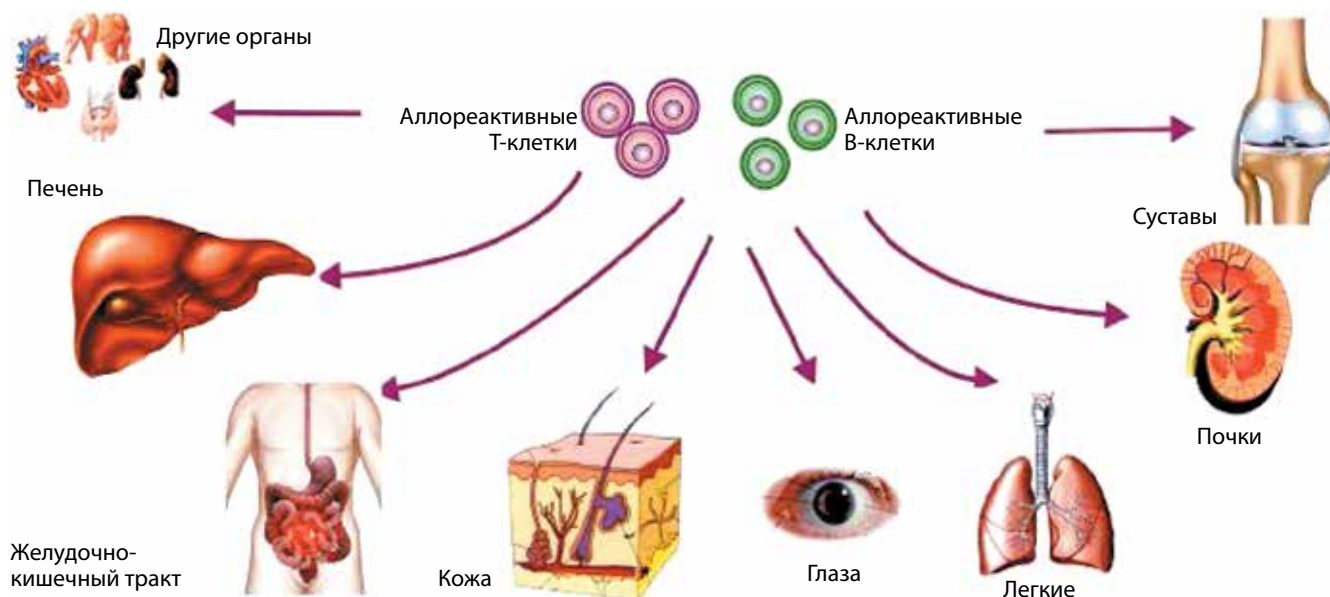


Рис. 10. Органы-мишени хронической РТПХ

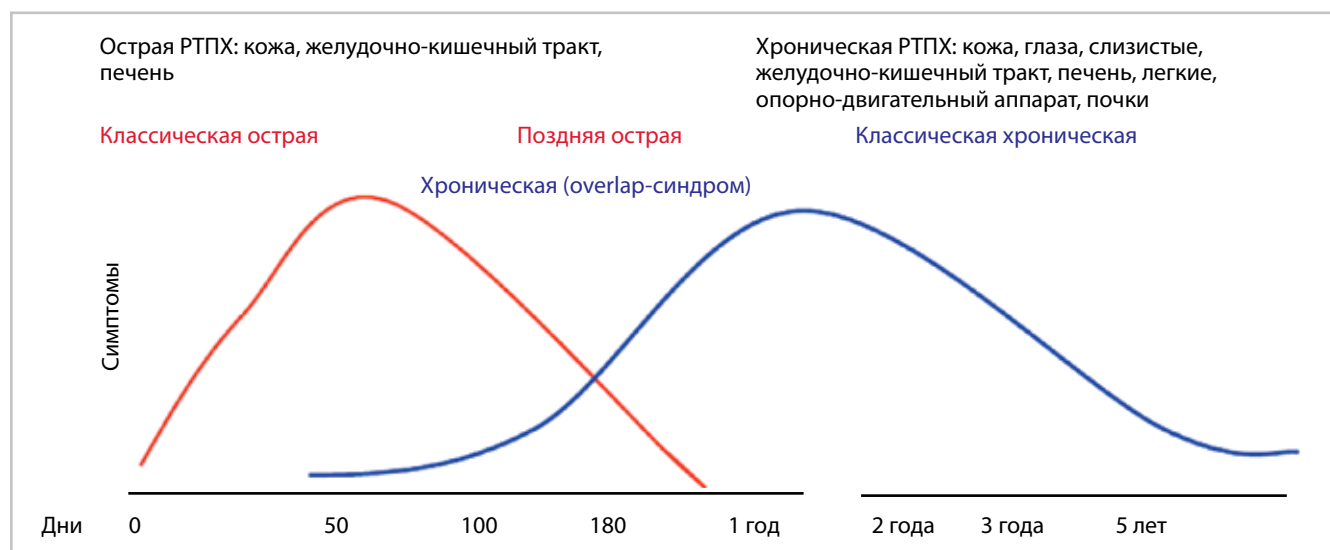


Рис. 11. Классификация РТПХ (Национальный институт здоровья, 2009)

мунные заболевания, эндокринные нарушения, метаболический синдром, гонадальная дисфункция, развитие катаракты (наиболее часто после ТОТ), возникновение вторичных опухолей.

**Хроническая реакция
«трансплантат против хозяина»**

Хроническая РТПХ в классическом определении — осложнение, развивающееся после 100 дней с момента выполнения алло-ТГСК, в основе патогенеза которого близкие к аутоиммунным заболеваниям изменения гомеостаза функционирующих в организме реципиента В- и Т-лимфоцитов донора. Диагноз хронической РТПХ, как правило, основан на проявлениях, имеющих

широкий клинический спектр, характеризующийся полиорганным вовлечением. Наиболее часто вовлекаемые органы-мишени при хронической РТПХ представлены на рис. 10.

До последнего времени в основу классификации хронической РТПХ был положен принцип степени вовлечения органов — локальная и распространенная формы [48].

Однако широкое внедрение РИК и неМАК в значительной степени изменило временные границы и различия в клинических проявлениях острой и хронической РТПХ, что связано с возможностью начала клинических проявлений хронической РТПХ до 100-го дня и признаков острой РТПХ после 100-го дня после алло-ТГСК

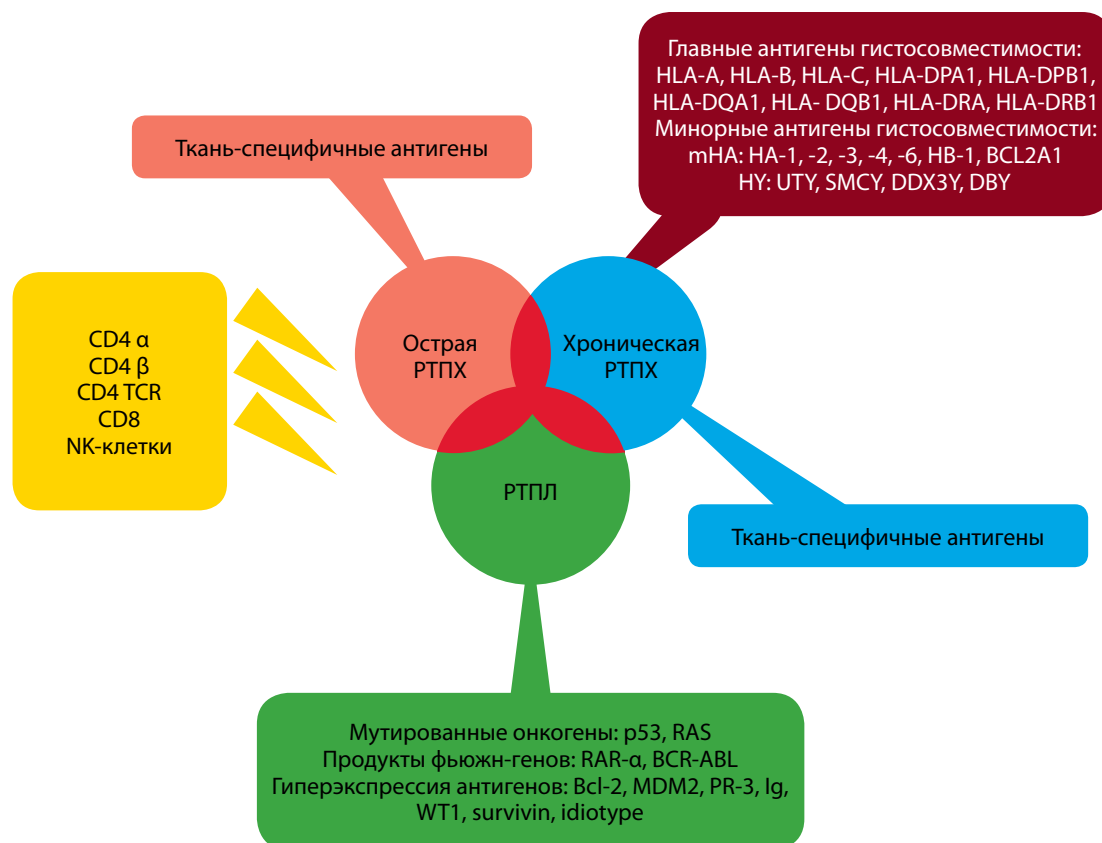


Рис. 12. Механизмы РТПХ и РТПЛ

(возникновение overlap-синдрома) (рис. 11). В настоящее время по мере изучения патогенеза хронической РТПХ, а также вследствие имеющейся необходимости более детального определения степени распространения процесса для изучения различных вариантов терапии и оценки ответа на ее проведение разрабатываются критерии, в основе которых находится степень тяжести поражения органов и систем, наблюдаемого при хронической РТПХ [49, 50].

Несмотря на то что тяжелые формы острой и хронической РТПХ являются одной из основных причин летальности, связанной с алло-ТГСК, легкие формы острой и особенно хроническая РТПХ сопряжены с иммуноадаптивным эффектом «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ), что способствует увеличению эффективности алло-ТГСК. Основные факторы, принимающие участие в развитии острой и хронической РТПХ, а также РТПЛ, представлены на рис. 12.

Заключение

Перспективы ТГСК связаны с развитием следующих направлений:

- выделение риск-адаптированных показаний в зависимости от диагноза и стадии;
- разработка и внедрение алло-ТГСК из альтернативных источников (неродственный, гаплоидентичный донор, ПК);
- внедрение новых РК;
- создание новых методов профилактики и терапии РТПХ;
- разработка методов ранней диагностики, профилактики и терапии инфекционных осложнений после алло-ТГСК;
- внедрение протоколов иммуноадаптивной терапии с целью реализации эффекта РТПЛ для профилактики и терапии рецидивов на основе методов точечной селекции, таргетной и генной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(4):476–82.
2. Chang Y.-J., Huang X.-J. Use of G-CSF-stimulated marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation settings: a comprehensive review. *Clin Transplant* 2011;25(1):13–23.
3. Rutella S., Zavala F., Danese S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a novel mediator of T-cell tolerance. *J Immunol* 2005;175(11):7085–91.
4. Maziarz R.T., Nademane A.P., Micallef I.N. et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor improves the mobilization of hematopoietic stem cells in patients with non-Hodgkin lymphoma and low circulating peripheral blood CD34⁺ cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(4):670–5.
5. Halter J., Kodera Y., Urbano Ispizua A. et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009;94(1):95–101.
6. Purtill D., Smith K., Devlin S. et al. Dominant unit CD34⁺ cell dose predicts engraftment after double-unit cord blood transplantation and is influenced by bank practice. *Blood* 2014;124(19):2905–12.
7. Kwon M., Bautista G., Balsalobre P. et al. Haplo-cord transplantation using CD34⁺ cells from a third-party donor to speed engraftment in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):2015–22.
8. Ratajczak M., Suszynska M., Pedziwiatr D. et al. Umbilical cord blood-derived very small embryonic like stem cells (VSELs) as a source of pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9(3):639–43.
9. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 912–962. [Zubarovskaya L.S., Fregatova L.M., Afanasiev B.V. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Clinical oncohematology. M.A. Volkova (ed.). M.: Medicine, 2007. Pp. 912–962. (In Russ.)].
10. Welte K., Foeken L., Gluckman E. et al. International exchange of cord blood units: The registry aspects. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(5):825–31.
11. Kekre N., Antin J. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;124(3):334–43.
12. Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. *Онкогематология* 2014;3:25–31. [Kuzmich Ye.V., Alyanskiy A.L., Ivanova N.Ye. Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;3:25–31. (In Russ.)].
13. Afanasiev B. Conditioning regimens for allogeneic (allo)-SCT. EBMT-EHA Hematology Tutorial on Bone Marrow Transplantation 2013. Pp. 9–13.
14. Bunin N., Aplenc R., Kamani N. et al. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(6):543–8.
15. Champlin R., Knouri I., Shimoni A. et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myceloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000;111(1):18–29.
16. Giralt S., Ballen K., Rizzo D. et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(3):367–9.
17. Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indication for allo- and auto-HSCT for hematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015. [Epub ahead of print].
18. Vora A., Goulden N., Wade R. et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):199–220.
19. Creutzig U., Heuvel-Elbrink M., Gibson B. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187–205.
20. Moricke A., Zimmerman M., Reiter A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265–84.
21. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия* 2009;84(4):19–27. [Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I., Rumyantsev A.G. Optimization of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in Russia. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;84(4):19–27. (In Russ.)].
22. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. Stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors – The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015;23(11):1265–74.
23. Moorman A., Enshaie A., Schwab C. et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(9):1434–44.
24. Locatelli F., Schrappe M., Bernando M., Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(14):2807–16.
25. Borgmann A., Stackelberg A., Hartmann R. et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003;101(10):3835–9.
26. Pui C., Carroll W., Meshinchi S., Arceci R. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65.
27. Eapen M., Raetz E., Zhang M. et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 2006;107(12):4961–7.
28. Семенова Е.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков группы высокого риска. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014. [Semenova E.V. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents at high risk. Dissert. D. Sci. Saint-Petersburg, 2014. (In Russ.)].
29. Verneer M.R., Eapen M., Duerst R. et al. Reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(9):1237–44.

30. Stackelberg A., Völzke E., Kühl J. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47(1):90–7.
31. Paina O., Stancheva N., Semenova E. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acute leukemia in progressive disease: MAC vs RIC, PTCY vs conventional prophylaxis of aGVHD, T-cell depleted vs T-cell replete haplo-grafts. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(Suppl 1):25S.
32. Pigazzi M., Manara E., Buldini B. et al. Minimal residual disease monitored after induction therapy by RQ-PCR can contribute to tailor treatment of patients with t(8;21) *RUNX1-RUNX1T1* rearrangement. *Hematologica* 2015;100(3):e99–101.
33. Kaspers G., Zwaan C. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92(11):1519–32.
34. Creitzig U., Kaspers G. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3432–3.
35. Kaspers G. How I treat paediatric relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;166(5):636–45.
36. Pession A., Masetti R., Rizzari C. et al. multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(2):170–8.
37. Bunin N.J., Davies S.M., Aplenc R. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4326–32.
38. Locatelli F., Masetti R., Rondelli R. et al. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the AIEOP AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(2):181–8.
39. Andolina J., Neudorf S., Corey S. How I treat childhood CML. *Blood* 2012;119(8):1821–30.
40. Holtan S., Pasquini M., Weisdorf D. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood* 2014;124(3):363–73.
41. Glucksberg H., Storb R., Fefer A. et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304.
42. Rowlings P., Przepiorka D., Klein J. et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97(4):855–64.
43. Levine J., Harris A., Taylor A. et al. A biomarker-based grading system at onset of GvHD predicts NRM better than the modified glucksberg grading system. *Blood* 2013;122(21).
44. Morichima Y., Kashiwase K., Matsuo K. et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 2015;125(7):1189–97.
45. Luznik L., Jones R.J., Fuchs E.J. High-dose cyclophosphamide for graft-versus-host disease prevention. *Curr Opin Hematol* 2010;17(6):493–9.
46. Ruutu T., Gratwohl A., de Witte T. et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for standardized practice. *Bone Marrow Transplant* 2013;49(2):168–73.
47. Ball L.M., Bernardo M.E., Roelofs H. et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2013;163(4):501–9.
48. Shulman H., Sullivan K., Weiden P. et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69(2):204–17.
49. Socie G., Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014;124(3):374–84.
50. Lee S.J., Wolff D., Kitko C. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):984–99.