

СПОНТАННАЯ «РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ-ПРОТИВ-ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Михайлова Н. Б., Зубаровская Л. С., Зарицкий А. Ю.,
Вавилов В. Н., Пугачев А. А., Подольцева Э. И.*,
Попов С. Д.** , Чухловин А. Б., Афанасьев Б. В.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Санкт-Петербург, Россия.

*Городская больница №31, Санкт-Петербург, Россия.

** Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ассоциируется с низким уровнем рецидивов по сравнению с аутологичными трансплантациями за счет реакции трансплантат-против-лейкоза, протекающей параллельно с реакцией трансплантат-против-хозяина. Хотя в основе этих процессов лежат различия в гистосовместимости, тем не менее, подобные реакции встречаются и после аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в 5-10% случаев. В экспериментальных работах показан противоопухолевый эффект аутологичной реакции трансплантат-против-хозяина, однако в клинической практике данные противоречивы. Нами представлены двое больных с злокачественными заболеваниями системы крови, имеющими плохие исходные прогностические признаки, у которых после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток развилась спонтанная реакция трансплантат-против-хозяина. Один больной страдал острым миелобластным лейкозом, второй – пролимфоцитарной лимфомой с поражением периферических, абдоминальных лимфоузлов, костного мозга. У обоих пациентов после получения ремиссии была проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Приживление трансплантата зарегистрировано на день +30 и день+21. Оба больных не получали циклоспорина А. Спонтанная реакция трансплантат-против-хозяина развилась в обоих случаях параллельно с началом восстановления гемопоэза: у первого больного на день+31, у второго больного на день+25. Отмечалось характерное поражение кожи: макулопапулезная генерализованная сыпь, умеренный кожный зуд. Наличие реакции трансплантат-против-хозяина подтверждено биопсией кожи. Кожные проявления длились 78 дней и 22 дня и потребовали введения глюкокортикоидов. Оба больных на настоящий день живы в полной ремиссии: у больного острым миелобластным лейкозом ремиссия сохраняется более 9 лет, у больного пролимфоцитарной лимфомой – более 2 лет. Мы предполагаем, что поддержание длительных ремиссий у данных больных было вызвано аутологичной реакцией трансплантат-против-лейкоза, протекавшей параллельно с реакцией трансплантат-против-хозяина и обеспечившей контроль за остаточной минимальной болезнью.

Ключевые слова: аутологичная реакция трансплантат-против-хозяина.

Mikhaylova N.B., Zubarovskaya L.S., Zaritsky A.Y., Vavilov V.N., Pugachev A.A., Podoltseva E.I.,
Popov S.D., Chuhlovin A.B., Afanasyev B.V.

SPONTANEOUS "GRAFT-VERSUS-HOST-DISEASE" AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Адрес для переписки:

Михайлова Наталья Борисовна. 197089, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12. Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО.
Тел.: 238-48-19, факс 234-06-16.
E-mail: bmt-lymphoma@sptmu.rssi.ru

Abstract. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a low relapse rate due to graft-vs.-leukemia effect related to graft-vs.-host disease. Although histocompatibility differences are the basis of both processes, a syndrome similar to graft-vs.-host disease occurs in 5 – 10% of patients treated

with autologous bone marrow transplantations. Antitumor effects of autologous graft-versus-host disease are well documented in vitro and animal experiments whereas clinical data are controversial. We demonstrate two patients with bone marrow malignancies and unfavorable prognostic features who developed spontaneous graft-versus-host-disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. The diagnosis were: acute myelogenous leukemia in one patient and non-Hodgkin prolymphocytic lymphoma with peripheral and abdominal lymphnodes and bone marrow involvement in another patient. Both patients were transplanted with autografts after the complete remissions were achieved. The engraftment was registered on day+30 and day+21. The onset of graft-versus-host disease occurred in both cases simultaneously with the initial phases of engraftment: on day+31 and day+25, respectively. The typical widespread skin damage characterized by maculopapular rash followed by generalized erythroderma and mild prurigo developed. A skin biopsy confirmed the diagnosis. The skin lesions observed during 78 and 22 days, and steroid therapy was required in both cases. The patients are alive in complete remissions 9 years in a case of acute myelogenous leukemia and 2 years in a case of non-Hodgkin lymphoma. We suggested that durable remissions were supported by autologous graft-versus-leukemia effect provided the control of minimum residual disease. (*Med.Immunol.*, 2003, vol.5, N1-2, pp 161-167)

Введение

Высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) приводит к достижению ремиссий у части больных с онкогематологическими заболеваниями, которые еще 20 лет назад считались некурабельными. Тем не менее, проблема рецидивов после ТГСК является весьма актуальной, особенно при использовании аутологичных ГСК для трансплантации. Статистические исследования показывают, что у 50-70% таких больных в последующем наблюдается рецидивирование и прогрессия заболевания [12,16]. В случаях аллоТГСК посттрансплантационные рецидивы встречаются существенно реже. Считается, что высокий уровень возврата болезни связан прежде всего с отсутствием противоопухолевого эффекта аутооттрансплантата. Реакция «трансплантат-против-лейкоза/лимфомы» (РТПЛ) при аллогенной ТГСК подтверждена большим количеством наблюдений и лежит в основе иммуноадаптивной терапии больных хроническим миелолейкозом [9]. Kolb Н. и соавторами впервые было показано, что трансфузии донорских лимфоцитов способны вызвать стойкие ремиссии у этой категории пациентов [11]. Аналогичный эффект аллотрансплантата известен при множественной миеломе, лимфомах, хроническом лимфолейкозе, раке молочной железы, почки и некоторых других заболеваниях [10, 14, 19]. В силу своей биологической природы, «реакция-трансплантат-против-лейкоза» протекает параллельно с реакцией «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ), которая является одной из основных причин серьезных осложнений и смерти больных после аллоТГСК. Разделение этих двух процессов могло бы существенно улучшить исходы аллоТГСК [1]. С другой стороны, при аутоТГСК смертность, связанная с самой процедурой трансплантации, в последние годы практически отсутствует. Несмотря на то, что в основе РТПХ лежат различия в гистосовместимости, реакции, подобные РТПХ, встречаются и после аутоло-

гичных и сингенных трансплантаций и впервые были описаны еще в 80-х годах [4, 8, 17]. Для проявления аутоагрессии необходимы как минимум два компонента: 1. активное подавление тимус-зависимой клональной селекции и 2. удаление зрелых Т-лимфоцитов, обладающих иммунорегуляторным действием. В результате элиминации Т-клеток вследствие высокодозной химиотерапии создаются благоприятные условия для активации аутоэффektorных Т-клеток, способных распознавать детерминанты II класса основного комплекса гистосовместимости (МНС). Предполагается, что это свойство аутореактивных Т-лимфоцитов зависит от инвариантной цепи антигенов II класса МНС [6]. Последние исследования показали, что аутореактивные Т-клетки способны также повреждать и удалять опухолевые клетки, экспрессирующие рецепторы II класса МНС. По данным литературы, эта реакция возникает спонтанно в 5-10% всех случаев аутологичной или сингенной ТГСК, кроме того реакция может быть индуцирована, по крайней мере у трети больных, назначением циклоспорина А и некоторых других препаратов [8, 15]. Однако на настоящее время нет четких данных о сочетании аутоРТПХ с противолейкозным/опухолевым эффектом. Если в экспериментальных работах удалось показать туморицидное действие аутоРТПХ, то в клинических работах результаты неоднозначны, в том числе и в случаях индуцированной циклоспорином А реакции [2, 7]. В нашей работе мы приводим два клинических наблюдения спонтанной РТПХ у больных с высоким риском рецидива после аутоТГСК и последующими длительными ремиссиями заболевания.

Материалы и методы

1-й пациент. Больной А.В.И., 43 лет, наблюдался и лечился по поводу В-клеточной пролимфоцитарной лимфомы IV стадии с 1994 года. Диагноз установлен на основании гистологического иссле-

дования биоптата лимфоузла. При постановке диагноза выявлена инфильтрация костного мозга лимфоцитами. В анализе крови наблюдался лейкоцитоз $36,9 \times 10^9/\text{л}$ (лимфоциты составили 87%), по данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечено увеличение селезенки 15×7 см, увеличение печени (нижний край выступал на 2 см ниже реберной дуги). Несмотря на проводимую сдерживающую терапию хлорбутином и глюкокортикоидами, заболевание медленно прогрессировало, что проявилось увеличением периферических, внутрибрюшных и парааортальных лимфоузлов, гепатоспленомегалией, максимальное количество лейкоцитов в периферической крови достигало $200 \times 10^9/\text{л}$. Начиная с 1999 года, больному проведено 8 циклов ПХТ по схеме СНОР и 2 цикла ПХТ по схеме ДехаВЕАМ, приведшие к полной клинико-гематологической ремиссии заболевания, подтвержденной гемограммой, миелограммой (4,6% лимфоцитов), гистологическим исследованием костного мозга, данными УЗИ органов брюшной полости. Проведен аферез костного мозга. Получено и криоконсервировано $2,5 \times 10^8$ моноклеарных клеток/кг веса больного. В августе 2000 года в связи с подозрением на рецидив заболевания (увеличение внутрибрюшных лимфоузлов по данным УЗИ) больной получил пульс-терапию дексаметазоном с хорошим эффектом. 13.12.00 выполнена аутологичная ТКМ с режимом кондиционирования ВЕАМ, как консолидация ремиссии. Ранний посттрансплантационный период осложнился нейтропенической лихорадкой, мукозитом 2 степени верхних отделов ЖКТ, сепсисом (*Staphylococcus epidermalis*). В связи с инфекционными осложнениями проводилась антибактериальная и антимикотическая терапия, парентеральное питание, стимуляция гемопоэза колониестимулирующим фактором. Восстановление нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ зарегистрировано на день +21 (4.01.01), тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ – на день +33 (16.01.01). Параллельно с восстановлением гемопоэза на день +25 у больного появился кожный зуд, гиперемия и макулопапулезная сыпь сначала на лице и верхней половине грудной клетки, затем сыпь приобрела генерализованный характер (рис.1,2). По характеру сыпи и времени ее возникновения была заподозрена аутоРТПХ, которая в последующем была подтверждена гистологическим исследованием биоптата кожи на день +27 (рис.3 а, б). В связи с распространенностью процесса больному проведена терапия метилпреднизолоном 3 мг/кг внутривенно. В течение 5 дней кожные проявления были купированы, однако после отмены глюкокортикоидов на Д+38 отмечен рецидив РТПХ, потребовавший повторного назначения гормональных препаратов. Полностью реакция купирована на день +46. Параллельно с реци-

дивом РТПХ у больного отмечена фебрильная лихорадка, связанная с септическим состоянием. Лихорадка купировалась после удаления центрального венозного катетера. Больной был выписан на день +56. В дальнейшем РТПХ не рецидивировала. Поддерживающая терапия глюкокортикоидами или другими иммунодепрессантами не проводилась. Больной находится в полной клинико-гематологической ремиссии более 2-х лет после аутоТКМ.

2-й пациент. У больного В.В.В., 57 лет, диагноз острый миелобластный лейкоз, М1-вариант был установлен в 1993 году на основании характерных изменений в клиническом анализе крови (65% бластных клеток, анемии, тромбоцитопении), наличия 76% бластных клеток в миелограмме и цитохимического исследования. Клинико-гематологическая ремиссия была индуцирована двумя курсами ПХТ цитозаром и даунорубицином. В качестве консолидации ремиссии больной получил высокие дозы цитозара с последующей стимуляцией гемопоэза грануломоноцитарным фактором. В феврале 1994 года произведена эксфузия костного мозга. В связи с недостаточным количеством ядросодержащих клеток для аутотрансплантации ($1,4 \times 10^8$ кл/кг) в марте 1994 года дополнительно выполнен аферез стволовых клеток периферической крови после мобилизации ростовым фактором. Получено $15,0 \times 10^8$ кл/кг. 25.03.94 больному проведена аутоТГСК после режима кондиционирования: бусульфан 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг + вепезид 30 мг/кг. В процессе обследования выявлены аутоантитела к тромбоцитам и эритроцитам. Ранний посттрансплантационный период осложнился цитопенией с дня +2, нейтропенической лихорадкой, мукозитом II степени, желудочно-кишечным кровотечением. Гемопоэз восстанавливался крайне медленно. На день +30 в периферической крови лейкоциты достигли $1 \times 10^9/\text{л}$, тем не менее оставалась выраженная нейтропения и тромбоцитопения. В костном мозге отмечалась сниженная клеточность. На день +31 на коже лица, груди, конечностей появилась макулезно-папулезная сыпь. Изменения на коже были расценены как проявление лекарственной аллергии. Больному была отменена вся лекарственная терапия (антибиотики, микостатики, парентеральное питание), назначены антигистаминные препараты. Тем не менее, кожные изменения нарастали, приобрели генерализованный характер. На день +47 (через 16 дней после появления изменений на коже) выполнена биопсия кожи. При гистологическом исследовании выявлены изменения, характерные для РТПХ (рис.4 а,б). Клинические проявления аутоРТПХ купировались на фоне проведения глюкокортикоидной терапии с дня +52 по день +109 (метилпреднизолон 250 мг/сутки внутривенно) и терапией циклоспорином А с дня +97 по день +138. Полное восстановление гемопоэза произошло на день +101. В дальнейшем рецидивов

аутоРТПХ не наблюдалось. В настоящее время больной жив в полной ремиссии более 9 лет. Какой-либо поддерживающей терапии по поводу лейкоза не проводилось.

Обсуждение

Толерантность к собственным антигенам основного комплекса гистосовместимости является одним из основополагающих моментов иммунологии. Согласно концепции Burnet, она обеспечивается, с одной стороны, клональной селекцией, в результате которой аутореактивные клоны элиминируются в тимусе во время формирования иммунной системы организма [3]. С другой стороны, она контролируется периферическими регуляторными Т-клетками, способными распознавать и удалять любые аутореактивные Т-лимфоциты, которым удалось избежать по какой-либо причине клональной селекции. Аутологичная или сингенная ТГСК также может приводить к нарушениям в системе распознавания «свой-чужой», хотя механизмы этого процесса не вполне ясны. Предполагается, что в посттрансплантационном периоде регенерирующая иммунная система не способна обеспечить толерантность к собственным антигенам гистосовместимости, что ведет к появлению аутореактивных Т-клеток. Дополнительная терапевтическая супрессия иммунной системы циклоспорином А нарушает Т-клеточную дифференцировку в тимусе, тем самым потенцируя процесс аутоагрессии [6]. По данным литературы, спонтанная аутоРТПХ возникает у 5-10% больных после аутоТГСК, а при использовании циклоспорина А может достигать 50% и более [8, 13]. В нашей клинике было выполнено 200 аутоТГСК, только у двух больных (1%) наблюдалась аутоРТПХ. Согласно анализу, проведенному Baron et al [2], более частое развитие аутоРТПХ коррелирует с возрастом больных (старше 33 лет), наличием миелопролиферативного заболевания, замедленным восстановлением гемопоэза, некоторыми особенностями генотипа. Sica et al [15] отметил очень частое появление симптомов РТПХ (20,8%) после трансплантаций очищенных CD34⁺ клеток. Более редкая встречаемость аутоРТПХ среди наших пациентов может быть объяснена преимущественно молодым возрастом пациентов (большинство больных младше 25 лет), относительно небольшим количеством больных с миелопролиферативными заболеваниями, отсутствием дополнительных манипуляций с пересаживаемым клеточным материалом, исключением введения цитокинов в посттрансплантационном периоде. Попытки искусственно индуцировать аутоРТПХ посредством циклоспорина А, интерферона вызваны желанием усилить противоопухолевый эффект и снизить количество рециди-

вов после аутологичных трансплантаций. Принципиальная возможность этого объясняется тем фактом, что РТПХ, так же как и РТПЛ, осуществляется посредством донорских лимфоцитов в случае аллоТГСК, или аутореактивных CD8⁺ цитотоксических Т-клеток при аутоТГСК. Резидуальные опухолевые клетки распознаются как чужеродные и уничтожаются. Этот эффект наглядно продемонстрирован в работах *in vitro* и в эксперименте на животных, но воспроизвести его в клинических условиях не всегда удается. Gryn et al в пилотном исследовании получили обнадеживающие результаты при лечении 40 больных неходжкинскими лимфомами [5]. В случае индукции аутоРТПХ безрецидивная выживаемость у больных с рецидивами или резистентными формами заболевания составила 77%, что превышает исторический контроль. С другой стороны, Baron et al [2] на группе больных в 118 человек с различными злокачественными заболеваниями не выявил улучшения выживаемости в группе больных РТПХ, индуцированной циклоспорином А.

Аутологичная РТПХ имеет ряд четких клинических признаков, сформулированных Hess A. [6]:

1. аутоРТПХ может быть индуцирована у большинства больных, при этом имеется зависимость от дозы циклоспорина А.
2. поражение ограничивается кожей, внутренние органы вовлекаются редко.
3. начало РТПХ совпадает с первыми фазами приживления трансплантата.
4. длительность проявлений РТПХ обычно составляет 1-3 недели.
5. симптомы РТПХ разрешаются, как правило, спонтанно, но у некоторых больных может потребоваться терапия низкими дозами стероидов.

У больных, представленных в нашей работе, клинические проявления полностью уложились в данную характеристику. Однако аутоРТПХ развивалась спонтанно, без дополнительной стимуляции циклоспорином А. У обоих больных характерные изменения на коже появились в момент начала восстановления гемопоэза: на день + 28 и день + 35. В обоих случаях имело место замедленное приживление, особенно у больного с острым миелобластным лейкозом. Возможно именно позднее и медленное восстановление гемопоэза, в том числе и иммунной системы, явилось причиной развития аутоРТПХ. Согласно Baron et al [2] этот признак является прогностическим для развития аутоагрессии. Вероятность рецидива заболевания после аутоТГСК у обоих больных была велика. По данным ЕВМТ, высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга не ведет к излечению больных лимфоцитарными лимфомами: кривые выживаемости не имеют плато, хотя продолжительность жизни довольно велика

[18]. Большое значение для выбора терапии и прогноза имеет международный прогностический индекс (IPI), предложенный первоначально для лимфом высокой степени злокачественности, а в дальнейшем распространенный и на зрелоклеточные лимфомы. Больной А.В.И. имел IPI=2, что соответствует 25% безрецидивной выживаемости в случае проведения стандартной терапии. Таким образом, со всех точек зрения, вероятность развития рецидива у данного больного была велика. Тем не менее, на настоящее время он находится в полной ремиссии в течение 26 месяцев после аутологичной ТКМ. У больного с острым миелобластным лейкозом резистентности к химиотерапии не наблюдалось, однако возраст больного (57 лет), промежуточный прогноз по цитогенетическим данным (отсутствие хромосомных поломок), вариант лейкоза M1 могут рассматриваться как неблагоприятные моменты с точки зрения длительности ремиссии. По данным нашего отделения, в старшей возрастной группе (старше 21 года) рецидивы после аутоТГСК наблюдались у 66% больных. Согласно анализу, проведенному ЕВМТ, посттрансплантационные рецидивы составляют 50-60% [18]. Полная клинико-гематологическая ремиссия у нашего пациента сохраняется более 9 лет. Не исключено, что в описанных нами случаях аутоРТПХ сопровождалась выраженным противоопухолевым эффектом, приведшим к длительной ремиссии заболевания.

Список литературы

1. Arai S, Klingemann HG. Role of immunotherapy in stem cell transplantation. // *Int J Hematol.* - 2003. - Vol.77. - P.22-28.
2. Baron F, Gothot A, Salmon J-P, Hermanne J-P, Pierard G, Fillet G and Beguin Y. Clinical course and predictive factors for cyclosporine-induced autologous graft-versus-host disease after autologous haematopoietic stem cell transplantation. // *Br J Haematol.* - 2000. - Vol.111. - P.745-753.
3. Burnet F. The clonal selection theory of acquired immunity. // *The Collected Papers of Paul Ehrlich*, vol 2. /ed. Himmelweit F. - Pergamon Press, 1957: P. 178-195.
4. Byrne J.L., Carter G.I., Ellis I., Haynes A.P. and Russell N.H. Autologous GVHD following PBSCT, with evidence for a graft-versus-myeloma effect. // *Bone Marrow Transplant.* - 1997. - V. 20. - P.517-520.
5. Gryn J, Johnson E, Goldman N, Devereux L., Grana G., Hageboutros E., Fernandez E., Constantinou C., Harrer W., Viner E. and Goldberg J. The treatment of relapsed or refractory intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma with autologous bone marrow transplantation followed by cyclosporine and interferon. // *Bone Marrow Transplant.* - 1997. - V.19. - P.221-226.
6. Hess A. and Jones R. Autologous graft-versus-host disease. // *Hematopoietic Cell Transplantation*. 2nd ed./ed. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Malden MA - Blackwell Science, 1999. - P.342-348.
7. Hess A. and Thorburn C. Immunobiology and immunotherapeutic implications of syngeneic/autologous graft-versus-host disease. // *Immunological Reviews.* - 1997. - V. 157. - P.111-123.
8. Hood A, Vogelsang G, Black L., Farmer E., and Santos G. Acute graft-versus-host disease. Development following autologous and syngeneic bone marrow transplantation. // *Arch Dermatol.* - 1987. - V.123. - P.745-750.
9. Horowitz M, Gale R, Sondel P., Goldman J., Kersey J., Kolb H., Rimm A., Ringden O., Rozman C. and Speck B. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. // *Blood.* - 1990. - V.75. - P.555-562.
10. Kennady M, Vogelsang G, Jones R., Farmer E, Hess A, Altomonte V, Huelskamp A and Davidson N. Phase I trial of interferon gamma to potentiate cyclosporine-induced graft-versus-host disease in women undergoing autologous bone marrow transplantation for breast cancer. // *J Clin Oncol.* - 1994. - V.12. - P.249-257.
11. Kolb H, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Lederose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W. Donor leucocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukaemia in marrow transplant patients. // *Blood.* - 1990. - V.76. - P.2462-2467.
12. Miller C, Rowlings P, Zhang M, Jones RJ, Piantadosi S, Keating A, Armitage JO, Calderwood S, Harris RE, Klein JP, Lazarus HM, Linker CA, Sobocinski KA, Weisdorf D, Horowitz MM. The effect of graft purging with 4-hydroperoxycyclophosphamide in autologous bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. // *Exp Hematol.* - 2001. - V.29. - P.1336-1346.
13. Nakamura H, Nakao T, Ujiie H, Karasuno T, Teshima H, Komatsu K, Ishiguro S, Hiraoka A, Masaoaka T. Induction of autologous graft-versus-host disease after autologous peripheral blood stem cell transplantation. // *J Allergy Clin Immunol.* - 1999. - V.103 (5 Pt 2):S457-61.
14. Reiss U, Bolotin E. New approaches to hematopoietic cell transplantation in oncology. // *Pediatr Clin North Am.* - 2002. - V. 49. - P.1437-1466.
15. Sica S, Chiusolo P, Salutati P, Piccirillo N, Lauretti L, Sora F, La Barbera EO, Serafini R, Massi G, Serra FG, Leone G. Autologous graft-versus-host disease after CD34+-purified autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. // *J Hematother Stem Cell Res.* - 2000. - V.9. - P.375-379.
16. Stockerl-Goldstein K., Reddy S, Horning S, Blume K., Chao N., Hu W., Johnston L., Long G., Strober S., Wong R., Feiner R., Kohler S. and Negrin R. Favorable treatment outcome in non-Hodgkin's lymphoma patients

with "poor" mobilization of peripheral blood progenitor cells. // BB&MT. - 2000. - V.6. - P.506-512

17. Thien S., Goldman J and Galton D. Acute "graft-versus-host disease" after autografting for chronic granulocytic leukemia in transplantation. // Annals Internal Med. - 1981. - V. 94. - P.210-214.

18. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, Frasconi F, Rosti G, Schrezenmeier H, Gluckman E, Friedrich W, Cordonnier C, Socie G, Tyndall A, Ni-

ethammer D, Ljungman P, Gratwohl A, Apperley J, Niederwieser D, Bacigalupo A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. // Bone Marrow Transplant. - 2002. - V. 29. - P.639-646.

19. Verdonck L, Lokhorst H, Dekker A, Nieuwenhuis HK, Petersen EJ. Graft-versus-myeloma effect in two cases. // Lancet. - 1994. - V.347. P.800-801.

поступила в редакцию 24.03.2003

принята к печати 11.04.2003