DOI: 10.24287/j.1126

© 2026 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 07.05.2026
Принята к печати 21.05.2026

EDN: KNXLSA

Контактная информация:
Степанян Нара Гарегиновна, канд. мед. наук, врач-педиатр, врач-трансфузиолог, научный сотрудник НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: nara19922@yandex.ru

Клиническое применение мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток у детей после аллогенной трансплантации костного мозга: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Р.Р. Фатхуллин, М.В. Киселевский, Е.Б. Мачнева, К.И. Киргизов, И.О. Костарева, Д.С. Смирнова, Т.З. Алиев, М.А. Шервашидзе, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, Т.В. Горбунова, Н.Г. Степанян, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – один из значимых куративных и консолидирующих методов терапии онкогематологических, иммунологических заболеваний и солидных опухолей. Данная опция может быть ограничена в применении из-за жизнеугрожающих состояний, которые развиваются в посттрансплантационном периоде в виде острой (оРТПХ) и/или хронической (хрРТПХ) реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также случаев развития гипофункции трансплантата. В стандарт режима терапии данных осложнений входит назначение иммуносупрессивных препаратов, побочные эффекты и ограниченная эффективность которых заставляют продолжать поиск дополнительных методов лечения, среди которых применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) может оказаться весьма эффективным.
Материалы и методы. В ретро-/проспективное исследование в период с 2021 по 2025 г. были включены 25 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 16 лет (медиана возраста – 11 лет) с рефрактерной оРТПХ, хрРТПХ и/или гипофункцией трансплантата после алло-ТГСК. МСК, выделенные из костного мозга аллогенных доноров и культивированные до 2–3-го пассажей, вводились внутрикостным/внутривенным путем или через назоеюнальный зонд с кратностью 1 раз в 1–2 нед. Первичной конечной точкой являлся клинический ответ на терапию.
Результаты. Медиана дозы клеточного продукта составила 20 (4–69) × 10^6 клеток/кг массы тела реципиента. Ответ на терапию МСК достигнут у 15 (60,0%) из 25 пациентов. При изолированной гипофункции трансплантата ответ зафиксирован в 8/9 (88,9%) случаях, при сочетании гипофункции с РТПХ – в 4/6, при изолированной оРТПХ/хрРТПХ – в 3/10. Нежелательных явлений, связанных с введением МСК, не наблюдалось ни у одного пациента.
Заключение. Применение аллогенных МСК у педиатрических пациентов с рефрактерными осложнениями алло-ТГСК является безопасным и потенциально эффективным методом. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными и обосновывают проведение проспективных рандомизированных исследований со структурированным дизайном и более четкими критериями ответа.
Ключевые слова: *мезенхимальные стволовые клетки, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», гипофункция трансплантата, педиатрия, клеточная терапия*

Для цитирования: Фатхуллин Р.Р., Киселевский М.В., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И., Костарева И.О., Смирнова Д.С. и др. Клиническое применение мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток у детей после аллогенной трансплантации костного мозга: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2026;25(2):138–44. DOI: 10.24287/j.1126

© 2026 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 07.05.2026
Accepted 21.05.2026

Clinical use of multipotent mesenchymal stem cells in children after allogeneic bone marrow transplantation: the experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

R.R. Fatkhullin, M.V. Kiselevsky, E.B. Machneva, K.I. Kirgizov, I.O. Kostareva, D.S. Smirnova, T.Z. Aliev, M.A. Shervashidze, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, T.V. Gorbunova, N.G. Stepanyan, S.R. Varfolomeeva

The N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Nara G. Stepanyan, Cand. Med. Sci., a pediatrician, a transfusion medicine physician, a researcher at the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
Address: 23 Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russia
E-mail: nara19922@yandex.ru

Introduction. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the most important curative and consolidating treatment options for hematologic malignancies, immunologic diseases, and solid tumors. Nevertheless, its use may be limited due to life-threatening post-transplant complications, such as acute graft-versus-host disease (aGVHD), chronic graft-versus-host disease (cGVHD), and poor graft function. The standard treatment for these complications includes the administration of immunosuppressive drugs. However, their side effects and limited effectiveness necessitate the continued search for additional treatments, among which the use of mesenchymal stem cells (MSCs) may prove highly effective.
Materials and methods. In this retrospective/prospective study conducted from 2021 to 2025, we enrolled 25 patients aged from 10 months to 16 years (with a median age of 11 years) with refractory aGVHD, cGVHD, and/or poor graft function after allo-HSCT. MSCs isolated from the bone marrow of allogeneic donors and cultured to passages 2–3 were administered intraosseously/intravenously or through a nasojejunal tube every 1–2 weeks. The primary endpoint was clinical response to therapy.
Results. The median cell product dose was 20 (4–69) × 10^6 cells/kg recipient body weight. A response to MSC therapy was

achieved in 15 (60.0%) out of 25 patients: in 8/9 (88.9%) patients with isolated poor graft function, in 4/6 patients who had both poor graft function and GVHD, and in 3/10 patients with isolated aGVHD/cGVHD. No adverse events associated with MSC administration were observed in any patient.
Conclusion. The use of allogeneic MSCs in pediatric patients with refractory complications of allo-HSCT is a safe and potentially effective method. Our results are consistent with published data and warrant prospective randomized studies with a structured design and more precise response criteria.
Keywords: *mesenchymal stem cells, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, poor graft function, pediatrics, cell therapy*

For citation: Fatkhullin R.R., Kiselevsky M.V., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Kostareva I.O., Smirnova D.S. et al. Clinical use of multipotent mesenchymal stem cells in children after allogeneic bone marrow transplantation: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2026;25(2):138–44. DOI: 10.24287/j.1126

Острая (оРТПХ) и хроническая (хрРТПХ) реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остаются одними из тяжелых и потенциально фатальных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Благодаря внедрению новых иммуносупрессивных препаратов частота развития оРТПХ III–IV степени сократилась в 1,5 раза, тем не менее остается большое число пациентов, которые нуждаются в дополнительных опциях сопроводительной терапии [1].

Применение глюкокортикостероидов в высоких дозах является стандартом первой линии терапии для пациентов с РТПХ [2]. Но в реальной клинической практике данная группа препаратов имеет ограниченную эффективность и высокую частоту побочных эффектов (метаболический синдром, повышение риска инфекционных осложнений, остеопороз и др.). Перспективным направлением в терапии РТПХ в настоящее время является использование таргетных, антицитокиновых препаратов (ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов-1, -6, -17, янус-киназ), а также ингибиторов янус-киназ [3, 4]. Накопление опыта по применению молекулярно-направленных препаратов в лечении РТПХ позволяет констатировать тот факт, что и они не являются универсальным средством при лечении данного посттрансплантационного осложнения [2].

Еще одной проблемой посттрансплантационного периода является гипофункция трансплантата, которая встречается в более 30% случаев и ассоциирована с высоким риском развития инфекционных и геморрагических осложнений [1].

Одним из перспективных методов лечения оРТПХ, хрРТПХ и гипофункции трансплантата является использование аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из костного мозга. МСК являются важным элементом гемопоэтических ниш костного мозга и могут дифференцироваться в стромальные клетки мезенхимального происхождения. МСК обеспечивают каркас для гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) за счет формирования цитокиновых взаимодействий, синтеза молекул адгезии и белков внеклеточного матрикса, которые регулируют выживаемость, пролиферацию, рост и дифференцировку ГСК [5]. Котрансплантация человеческих МСК и ГСК приводит к улучшению показателей донорского химеризма и ускоряет восстановление гемопоэза как в экспериментальных животных моделях, так и у пациентов [6]. Классический подход клинического применения МСК предполагает их внутривенное введение, при этом более 90% МСК задерживаются в легких и печени, не достигая костного мозга [7]. Чтобы преодолеть тканевые барьеры, была разработана трансплантация с использованием внутрикостной инъекции МСК [8]. Было показано, что внутрикостное введение МСК является безопасной и клинически реализуемой терапевтической опцией [8, 9]. Кроме того, внутрикостная инъекция МСК может предотвратить развитие РТПХ благодаря снижению уровня медиаторов воспаления, а также способствовать приживлению ГСК и в перспективе корректировать гипофункцию трансплантата [10].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработана методика выделения и культивирования МСК из образцов костного мозга, полученных от разных доноров. В представленной работе продемонстрирован опыт клинического применения МСК у детей с оРТПХ, хрРТПХ и гипофункцией трансплантата после алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2021 по 2025 г. в исследование были включены 25 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 16 лет (медиана возраста – 11 лет), получивших алло-ТГСК по поводу различных опухолей системы крови. В 10 (40%) случаях был установлен диагноз острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), в 7 (28,0%) – В-линейного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ), в 4 (16,0%) – Т-линейного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), в 2 (8,0%) – приобретенной апластической анемии (ПАА) и в 2 (8,0%) – хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). В 22 (88,0%) случаях алло-ТГСК проводилась впервые, в 3 (12,0%) – повторно.

Трансплантации от гаплоидентичного донора (ГИД) проведены 14 (56,0%) пациентам, от полностью совместимого родственного донора (СРД) – 4 (16,0%), от полностью совместимого неродственного донора (СНРД) – 4 (16,0%) и от 9/10 HLA-СНРД (СНРД (9/10)) –

3 (12,0%). Все больные получили предтрансплантационное кондиционирование согласно протоколу в зависимости от диагноза. Режим профилактики РТПХ также определялся типом донора, источником ГСК, соматическим статусом пациента. Основу режима профилактики РТПХ составляли посттрансплантационный циклофосфамид или аппаратная TCRαβ- и CD19-позитивная деплеция ($TCR\alpha\beta^+/CD19^+$) трансплантата, а также ингибиторы кальциневрина (такролимус/циклоспорин А) или ингибиторы янускиназ (руксолитиниб). Дополнительно в зависимости от вида трансплантации, типа донора и соматического статуса пациенты получали различные комбинации иммуносупрессивных препаратов: абатацепт, тоцилизумаб, ведолизумаб, микофенолата мофетил, глюкокортикостероиды, ингибиторы сигнального пути mTOR. Стандартная сопроводительная терапия включала антимикробную профилактику (вориконазол, рифаксимин, валацикловир, триметоприм/сульфаметоксазол), профилактику холестаза (урсодезоксихолевая кислота), инфузионную терапию.

Методика приготовления мезенхимальных стволовых клеток

Из образца костного мозга, полученного эксфузией, выделяли мононуклеарные клетки путем центрифугирования на фиколле (600g в течение 25 мин). Выделенные мононуклеары дважды отмывали и сеяли в культуральные флаконы с ростовой средой (плотность посадки – 100–200 тыс/см^2) и культивировали в течение 3 сут при 37°C и 5% CO_2. Затем клетки, подвергшиеся адгезии, удаляли путем замены культуральной среды на вновь заготовленную. Культивирование адгезировавших клеток (МСК) продолжали с реинфузией среды на обновленную каждые 2–3 дня до достижения конфлюентности 90–95%, после чего проводили субкультивирование с плотностью рассеивания 1–2 тыс/см^2. Ростовая среда на основе классической среды DMEM/F-12 содержала 2 mM L-глутамина, 10 mM HEPES, 10 мкг/мл гентамицина и 4% тромбоцитарного лизата в качестве ростовой добавки. Для клинических целей использовали свежеприготовленные МСК 2-го или 3-го пассажей в растворе Хенкса (4 мл) в дозе 1–2 млн клеток/кг массы тела пациента. Оценивали фенотип МСК на присутствие дифференцировочных антигенов МСК CD90, CD73, CD44 и отсутствие маркера ГСК CD45.

Одним из ключевых показаний для введения МСК являлась гипофункция трансплантата, рефрактерная к применению гемопоэтических ростовых факторов, а также оРТПХ и хрРТПХ, по поводу которых пациенты получили не менее 2 линий терапии. Введение МСК проводилось в зависимости от показаний и технических возможностей внутрикостным, внутривенным способами, а также в назоеюнальный зонд (НЕЗ) при интестинальной форме РТПХ, с кратностью 1 раз в 1–2 нед. Продолжительность терапии зависела от эффективности, переносимости лечения, а также доступности клеточного продукта. Ответом на лечение считалось клиническое улучшение со стороны течения РТПХ и функции трансплантата (снижение потребности в трансфузиях компонентов крови и применения гемопоэтических ростовых факторов). Кроме того, дополнительными факторами, позволившими оценить эффект МСК, были снижение степени РТПХ по одному из локусов поражения и/или восстановление одного из нескольких ростков кроветворения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление лейкопоэза и тромбоцитопоэза достигнуто у всех 25 пациентов, в среднем на 12-й и 14-й дни соответственно. Развившаяся в посттрансплантационном периоде рефрактерная к стандартному лечению гипофункция трансплантата послужила показанием к проведению терапии МСК у 9 (36,0%) пациентов, рефрактерная к нескольким линиям терапии оРТПХ и/или хрРТПХ – у 10 (40,0%), сочетание гипофункции трансплантата с оРТПХ и/или хрРТПХ – у 6 (24,0%). Характеристика показаний, доноров МСК, клеточности продукта, способов его введения, а также клинические результаты представлены в *таблице*.

Внутрикостное введение МСК получил 21 (84,0%) пациент, в 2 (8,0%) случаях проводилось комбинированное введение МСК внутрикостно и через НЕЗ, 1 (4,0%) – внутривенно и через НЕЗ, и 1 (4,0%) – внутривенно. Медиана клеточности продукта культивирования МСК составила 20 (4–69) × 10^6 клеток/кг массы тела реципиента. Осложнений во время и после введения МСК не отмечалось ни у одного пациента. Число введений МСК варьировало от 1 до 21. Большинство пациентов (n = 14; 56,0%) получили введение МСК от 1 донора, 8 (32,0%) – от 2 доноров и 3 (12%) – от 3 (12,0%) доноров.

Ответ на терапию достигнут у 15 (60,0%) пациентов, получивших введение МСК, у 10 (40,0%) детей ответа на терапию не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение МСК в нашем исследовании продемонстрировало эффективность в 60% случаев терапии рефрактерной оРТПХ и/или хрРТПХ, а также гипофункции трансплантата после алло-ТГСК. Было отмечено восстановление/улучшение функции трансплантата и купирование/уменьшение выраженности проявлений рефрактерной РТПХ. Анализ

Таблица
Характеристика пациентов, МСК и ответа на терапию

Table
The characteristics of the patients, mesenchymal stem cells (MSC) and response to treatment

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, годы Age, years	Диагноз Diagnosis	Тип донора Donor type	Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Показания для введения МСК Indications for MCS	Донор МСК/способ введения MSC donor/route of administration	Число введений МСК Number of MSC infusions	Доза МСК/ кг массы тела реципиента Dose MSCs/kg recipient body weight	Ответ на терапию МСК Response to treatment with MSC
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
№1	Женский Female	13	В-ОЛЛ B-ALL	ГИД HID	Rit Abatacept, CsA CY50	Гипофункция трансплантата Poor graft function	3 донора мужского пола/внутрикостный 3 male donors/ intraosseous	8	14–37,5 × 10^6	Достигнут Achieved
№2	Мужской Male	8	ХМЛ CML	СРД MRD	Rit Abatacept CsA	Гипофункция трансплантата Poor graft function	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	3	4,4–14 × 10^6	Не достигнут Not achieved
№3	Женский Female	16	В-ОЛЛ B-ALL	СНРД MUD	Rit Abatacept Tac	оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи, печени III степени) aGVHD, cGVHD (skin involvement, grade III liver involvement)	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	1	20 × 10^6	Не достигнут Not achieved
№4	Мужской Male	1	ОМЛ AML	ГИД HID	Rit Abatacept Vedolizumab,CY 50	Гипофункция трансплантата, оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи, глаз) Poor graft function, aGVHD, cGVHD (skin and eye involvement)	2 донора (женского и мужского пола)/ внутрикостный 2 donors (male and female)/intraosseous	2	10–11 × 10^6	Достигнут Achieved
№5	Мужской Male	13	В-ОЛЛ B-ALL	СНРД (9/10) MUD (9/10)	Rit Abatacept CY50 Tac	оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи, суставов, мышц, легких) aGVHD, cGVHD (involvement of skin, joints, muscles, lungs)	3 донора мужского пола/внутрикостный 3 male donors/ intraosseous	7	12–32 × 10^6	Достигнут Achieved
№6	Мужской Male	10	В-ОЛЛ B-ALL	СНРД (9/10) MUD (9/10)	Rit Abatacept CY25 Tac	Гипофункция трансплантата, оРТПХ, хрРТПХ (поражение кишечника, печени) Poor graft function, aGVHD, cGVHD (intestinal and hepatic involvement)	1 донор мужского пола/внутривенный и в НЕЗ 1 male donor/intravenous and through a NJ tube	5	4,4–5,0 × 10^6	Не достигнут Not achieved
№7	Женский Female	15	ОМЛ AML	СНРД MUD	Rit Abatacept Tac	Гипофункция трансплантата Poor graft function	2 донора женского пола/внутрикостный 2 female donors/ intraosseous	6	5,6–16,0 × 10^6	Достигнут Achieved
№8	Мужской Male	16	Т-ОЛЛ T-ALL	ГИД HID	Vedolizumab Tac	Гипофункция трансплантата, оРТПХ, хрРТПХ (поражение кишечника) Poor graft function aGVHD, cGVHD (intestinal involvement)	2 донора мужского пола/внутрикостный 2 male donors/ intraosseous	3	19,0–23,4 × 10^6	Не достигнут Not achieved
№9	Мужской Male	16	ОМЛ AML	СНРД (9/10) MUD (9/10)	Rit Abatacept Tac CY50	Гипофункция трансплантата, оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи) Poor graft function aGVHD, cGVHD (skin involvement)	1 донор мужского пола/внутрикостный и в НЕЗ 1 male donor/intraosseous and through a NJ tube	2	20,0–23,4 × 10^6	Не достигнут Not achieved
№10	Мужской Male	15	Т-ОЛЛ T-ALL	СНРД MUD	Rit Abatacept Ruxo	хрРТПХ (поражение кишечника) cGVHD (intestinal involvement)	2 донора мужского пола/внутрикостный 2 male donors/ intraosseous	2	15,5–28,0 × 10^6	Достигнут Achieved

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
№11	Женский Female	0,5	В-ОЛЛ B-ALL	СРД MRD	Rit Abatacept Ruxo	оРТПХ, (поражение кожи, кишечника, печени) aGVHD (involvement of skin, intestine, and liver)	1 донор мужского пола/внутривенный 1 male donor/intravenous	1	8×10^6	Не достигнут Not achieved
№12	Мужской Male	15	Т-ОЛЛ T-ALL	ГИД HID	Rit Abatacept Vedolizumab CsA	хрРТПХ (поражение кишечника) cGVHD (intestinal involvement)	1 донор женского пола/внутрикостный 1 female donor/ intraosseous	1	11×10^6	Не достигнут Not achieved
№13	Мужской Male	15	ОМЛ AML	ГИД HID	Rit Abatacept Vedolizumab CsA CY50	Гипофункция трансплантата, оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи, кишечника) Poor graft function, aGVHD, cGVHD (skin and intestinal involvement)	3 донора мужского пола/внутрикостный и в назогастральный зонд 3 male donors/ intraosseous and through a NJ tube	21	$4–69 \times 10^6$	Достигнут Achieved
№14	Женский Female	8	Т-ОЛЛ T-ALL	ГИД HID	Rit Abatacept Vedolizumab CsA CY50	Гипофункция трансплантата Poor graft function	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	1	20×10^6	Достигнут Achieved
№15	Мужской Male	1	ОМЛ AML	ГИД HID	Rit Abatacept CsA CY 75	Гипофункция трансплантата Poor graft function	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	1	8×10^6	Не достигнут Not achieved
№16	Мужской Male	12	ХМЛ CML	СНРД MUD	Rit Abatacept Tac	Гипофункция трансплантата Poor graft function	2 донора мужского пола/внутрикостный 2 male donors/ intraosseous	12	$15–50 \times 10^6$	Достигнут Achieved
№17	Женский Female	6	ПАА aAA	СРД MRD	Rit Abatacept MMF CsA	Гипофункция трансплантата Poor graft function	2 донора мужского пола/внутрикостный 2 male donors/ intraosseous	5	$20–25 \times 10^6$	Достигнут Achieved
№18	Мужской Male	2	ОМЛ AML	СРД MRD	Rit Abatacept CsA	Гипофункция трансплантата Poor graft function	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	1	20×10^6	Достигнут Achieved
№19	Мужской Male	8	ОМЛ AML	ГИД HID	Rit Abatacept Vedolizumab CY50	оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи, слизистых, кишечника) aGVHD, cGVHD (skin, mucosal and intestinal involvement)	2 донора мужского пола/внутрикостный 2 male donors/ intraosseous	3	$15,5–25,0 \times 10^6$	Достигнут Achieved
№20	Мужской Male	14	В-ОЛЛ B-ALL	ГИД HID	$TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ Rit Abatacept Tocilizumab	оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи) aGVHD, cGVHD (skin involvement)	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	3	$13–20 \times 10^6$	Достигнут Achieved
№21	Женский Female	12	ПАА aAA	ГИД HID	$TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ Rit Abatacept	оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи) aGVHD, cGVHD (skin involvement)	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	2	$12–29 \times 10^6$	Не достигнут Not achieved
№22	Женский Female	9	ОМЛ AML	ГИД HID	Rit Abatacept Vedolizumab CsA CY50	оРТПХ aGVHD	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	2	$24,8–30,1 \times 10^6$	Достигнут Achieved

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
№23	Мужской Male	13	ОМЛ AML	СНРД MUD	Rit Abatacept Tac	оРТПХ, хрРТПХ (поражение кожи, печени, легких) aGVHD, cGVHD (involvement of skin, liver and lungs)	1 донор мужского пола/внутрикостный 1 male donor/intraosseous	2	19,0–21,5 × 10^6	Не достигнут Not achieved
№24	Мужской Male	11	В-ОЛЛ B-ALL	ГИД HID	TCRαβ$^+$/CD19$^+$ Rit Abatacept MP	Гипофункция трансплантата, оРТПХ, хрРТПХ (поражение кишечника) Poor graft function aGVHD, cGVHD (intestinal involvement)	2 донора (женского и мужского пола)/внутрикостный 2 donors (female and male)/intraosseous	2	8,5–18,0 × 10^6	Достигнут Achieved
№25	Женский Female	11	ОМЛ AML	ГИД HID	Rit Abatacept Vedolizumab CY50 Ruxo	Гипофункция трансплантата Poor graft function	1 донор женского пола/внутрикостный 1 female donor/intraosseous	3	23,0–39,3 × 10^6	Достигнут Achieved

Примечание. *CY – циклофосфамид (мг/кг); Rit – ритуксимаб; Tac — такролимус; Sir – сиролимус; CsA – циклоспорин А; Ruxo – руксолитиниб; abatacept – абатацепт; tocilizumab – тоцилизумаб; vedolizumab – ведолизумаб; MP – метилпреднизолон; MMF – микофенолата мофетил.*

Notes. *B-ALL – B-lineage acute lymphoblastic leukemia; T-ALL – T-lineage acute lymphoblastic leukemia; CML – chronic myeloid leukemia; AML – acute myeloid leukemia; aAA – acquired aplastic anemia; HID – haploidentical donor; MRD – matched related donor; MUD – matched unrelated donor; MUD (9/10) – 9/10 HLA- matched unrelated donor; NJ tube – nasojejunal tube; aGVHD – acute graft-versus-host disease; cGVHD – chronic graft-versus-host disease; CY – cyclophosphamide (mg/kg); Rit – rituximab; Tac — tacrolimus; Sir – sirolimus; CsA – cyclosporine A; Ruxo – ruxolitinib; MP – methylprednisolone; MMF – mycophenolate mofetil.*

причин неэффективности метода у 40% пациентов объективно сложно провести в гетерогенной группе больных, различных по возрасту, диагнозу, объему предшествовавшего лечения и режима кондиционирования. Данные характеристики больных оказывают значительный ингибирующий эффект на ГСК, МСК и компоненты костномозгового микроокружения.

Остается потребность в оптимизации метода культивирования МСК, за счет чего кратность их введений снижалась или терапия ограничивалась всего одним введением. Кроме того, сложна и оценка эффективности применения МСК на фоне поликомпонентной терапии РТПХ, когда синергия различных методов и опций может оказывать положительное действие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для определения эффективности метода требуются дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов. Тем не менее согласующиеся с литературными данными положительные результаты лечения большей части включенных в наше исследование пациентов, а также отсутствие нежелательных явлений в процессе применения МСК позволяют рассматривать этот метод перспективным и безопасным для терапии таких тяжелых осложнений алло-ТГСК, как оРТПХ, хрРТПХ и гипофункция трансплантата.

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.Р. Фатхуллин, М.В. Киселевский: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста статьи;
Е.Б. Мачнева: сбор и обработка данных;
К.И. Киргизов, Т.Т. Валиев: сбор и обработка данных, научное редактирование статьи;
И.О. Костарева, Д.С. Смирнова, Т.З. Алиев, М.А. Шервашидзе, Н.А. Батманова, Т.В. Горбунова: редактирование статьи;
Н.Г. Степанян: статистический анализ, научное редактирование статьи;
С.Р. Варфоломеева: концепция и дизайн исследования, руководство проектом.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

R.R. Fatkhullin, M.V. Kiselevsky: study conception and design, data collection and handling, manuscript writing;
E.B. Machneva: data collection and handling;
K.I. Kirgizov, T.T. Valiev: data collection and handling; scientific revision of the manuscript;
I.O. Kostareva, D.S. Smirnova, T.Z. Aliev, M.A. Shervashidze, N.A. Batmanova, T.V. Gorbunova: manuscript editing;
N.G. Stepanyan: statistical analysis, scientific revision of the manuscript;
S.R. Varfolomeeva: study conception and design, project supervision.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

В данном ретроспективном исследовании использованы деперсонифицированные данные пациентов, поэтому оно не требовало одобрения этическим комитетом.

ETHICS REVIEW

Ethical approval was not required for this retrospective study, as only anonymized patient data were used.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
FUNDING
The study was performed without external funding.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTEREST
The authors declare no conflict of interest.

ORCID
R.R. Fatkhullin: https://orcid.org/0000-0001-5988-8428
M.V. Kiselevsky: https://orcid.org/0000-0002-0132-167X
E.B. Machneva: https://orcid.org/0000-0003-2395-4045
K.I. Kirgizov: https://orcid.org/0000-0002-2945-284X
I.O. Kostareva: https://orcid.org/0000-0003-0179-2479
D.S. Smirnova: https://orcid.org/0009-0007-2171-1951
T.Z. Aliev: https://orcid.org/0000-0003-1091-1521
M.A. Shervashidze: https://orcid.org/0000-0002-8350-4153
N.A. Batmanova: https://orcid.org/0000-0002-3005-2085
T.T. Valiev: https://orcid.org/0000-0002-1469-2365
T.V. Gorbunova: https://orcid.org/0000-0001-5805-726X
N.G. Stepanyan: https://orcid.org/0000-0001-7939-5129
S.R. Varfolomeeva: https://orcid.org/0000-0001-6131-1783

Литература / References

1. Sureda A., Corbacioglu S., Greco R., Kröger N., Carreras E. (eds.). The EBMT handbook: hematopoietic cell transplantation and cellular therapies [Internet]. 8th ed. Cham (CH): Springer, 2024.
2. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F. et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 2020;7(2):e157–67.
3. De Togni E., Cole O., Abboud R. Janus kinase inhibition in the treatment and prevention of graft-versus-host disease. Front Immunol 2024;15:1304065. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1304065
4. MacDonald K.P.A., Betts B.C., Couriel D. Reprint of: emerging therapeutics for the control of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(3S):S7–14. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.788
5. Goto T., Tanaka T., Sawa M., Ueda Y., Ago H., Chiba S. et al. Prospective observational study on the first 51 cases of peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in Japan. Int J Hematol 2018;107:211–21.
6. De Lima M., McNiece I., Robinson S.N., Munsell M., Eapen M., Horowitz M. et al. Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture. N Engl J Med 2012;367:2305–15.
7. Frassoni F., Gualandi F., Podestà M., Raiola A.M., Ibatici A., Piaggio G. et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. Lancet Oncol 2008;9:831–9.
8. Bernardo M., Ball L., Cometa A., Roelofs H., Zecca M., Avanzini M.A. et al. Co-infusion of *ex vivo*-expanded, parental MSCs prevents life-threatening acute GVHD, but does not reduce the risk of graft failure in pediatric patients undergoing allogeneic umbilical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant 2011;46:200–7.
9. Николаева Ю.А., Скоробогатова Е.В., Киргизов К.И., Пристанскова Е.А., Благонравова О.Л., Осипова Е.Ю. и др. Внутрикостное введение мезенхимальных стволовых клеток в терапии рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина» с гипофункцией трансплантата. Педиатрия 2019;98(4):8–14. [Nikolaeva Yu.A., Skorobogatova E.V., Kirgizov K.I., Pristanskova E.A., Blagonravova O.L., Osipova E.Yu. et al. Intraosseous infusion of mesenchymal stem cells in treatment of graft-versus-host refractory response with graft hypofunction. Pediatrics 2019;98(4):8–14. (In Russ.)].
10. Yuan Y.H., Zhou C.F., Lu Z.Y., Wang X.L., Ding Y., Li D. et al. Intrabone marrow injection enhances placental mesenchymal stem cell mediated support of hematopoiesis in mice. Turk J Med Sci 2016;46:174–84.