

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: подготовительная терапия, характеристики трансплантата, критерии приживления и сопроводительная терапия

Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.07.2022
Принята к печати 22.08.2022

Подготовительная терапия

Одним из важнейших этапов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является кондиционирование. Под этим термином понимают химиотерапию (иногда в сочетании с лучевой терапией), которую проводят пациентам перед инфузией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Основными задачами стандартного кондиционирования являются:

- эрадикация опухолевых клеток у пациентов со злокачественными заболеваниями;
- удаление иммунокомпетентных клеток для предотвращения отторжения трансплантата;
- удаление гемопоэза реципиента и увеличение количества «вакантных» ниш в костном мозге (КМ) для приживления донорских ГСК.

Как правило, протокол кондиционирования состоит из 2 основных компонентов:

- 1) миелосупрессивного компонента, состоящего из препаратов, мишенью для которых является гемопоэтическая ткань, включая ГСК;
- 2) лимфодеплетирующего компонента, состоящего из препаратов, таргетирующих лимфоидную систему реципиента.

Миелосупрессивный компонент кондиционирования, как правило, состоит из 1 или 2 алкилирующих препаратов, таких как бусульфан, треосульфат, мелфалан, тиофосфамид или др. Для лимфодеплеции могут использоваться циклофосфамид, флударабин, а также серотерапевтические агенты, в частности антитимоцитарный глобулин, анти-CD52⁺ (алемтузумаб) и др.

Для достижения миело-/иммуноабляции может использоваться также лучевая терапия в виде тотального облучения тела. Кроме того, с помощью лучевой терапии можно обеспечить изолированный иммуноаблативный эффект, например, при использовании торакабдоминального облучения или тотального лимфоидного облучения.

В зависимости от дозы миелосупрессивных препаратов режимы кондиционирования принято классифицировать на миелоаблативные (МАК) и немиелоаблативные (НМК) или режимы со сниженной (редуцированной) интенсивностью (РИК).

НМК и РИК используются по определенным показаниям, чаще у взрослых пациентов с тяжелыми соматическими проблемами, для которых МАК может быть потенциально опасным с точки зрения рисков тяжелой токсичности. Задачами НМК является приживление трансплантата, а затем создание условий для дальнейшей иммуноопосредованной эрадикации остаточных клеток реципиента.

Источники гемопоэтических стволовых клеток

Хотя ГСК содержатся в различных биологических субстратах, для клинических целей сегодня используются только КМ, периферическая кровь и пуповинная кровь (ПК). Одним из основных требований к любому клеточному продукту является возможность получения такого количества ГСК, которое способно обеспечить полное, стойкое и быстрое восстановление гемопоэтической функции у пациента.

Выбор источника ГСК для трансплантации у конкретного пациента зависит от клинического протокола, особенностей основного заболевания, наличия противопоказаний у донора к заготовке того или иного вида трансплантата. На выбор источника ГСК может повлиять также решение самого донора после получения информации об особенностях заготовки трансплантата.

Одним из ключевых факторов для использования различных источников ГСК являются предпочтения трансплантационного центра, обусловленные либо отработанной технологией, либо интегрированным в клинику клиническим протоколом, либо протоколом клинического исследования со своими строгими критериями.

Заготовка КМ осуществляется интраоперационно посредством эксфузии из задних гребней подвздошной кости [1]. Классическая процедура заготовки проводится посредством многократных вколов с аспирациями малых объемов (5–10 мл КМ). Некоторые клинические центры придерживаются собственных протоколов, в связи с чем объемы аспириатов в различных клиниках могут варьировать. Заготовленный КМ помещается в специальный контейнер с заранее подготовленным антикоагулянтом. Общий объем заготавливаемого трансплантата составляет 10–20 мл/кг массы тела (МТ) реципиента или донора (в случае, если вес реципиента превышает вес донора).

Заготовка стволовых клеток периферической крови (СКПК) проводится посредством афереза на автоматическом сепараторе. Эффективность процедуры зависит в первую очередь от содержания ГСК в циркуляторном русле, которое не является достаточным у донора при отсутствии его специальной подготовки. Для мобилизации стволовых клеток в периферическое русло используется гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Классическим способом мобилизации является использование Г-КСФ в дозе 8–12 мкг/кг в течение 5 последовательных дней, однако в настоящее время широко применяются и другие альтернативные схемы.

Получение качественного трансплантата у здоровых доноров после мобилизации с помощью Г-КСФ в большинстве случаев не представляет серьезной проблемы. Факторами риска неудачной мобилизации являются старший возраст донора, наличие диабета и низкий уровень тромбоцитов в периферической крови [2, 3]. Альтернативным методом мобилизации ГСК у донора при неудаче использования Г-КСФ является применение плериксафора, являющегося селективным блокатором хемокинового рецептора CXCR4. Данный рецептор находится на поверхности многих клеток, в том числе ГСК. Взаимодействие CXCR4 со своим лигандом (SDF-1 α) способствует фиксации ГСК к строме КМ. Принцип мобилизации ГСК плериксафором основан на блокаде CXCR4 на ГСК, т. е. создании условий для невозможности фиксации гемопоэтических предшественников к строме, что в результате приводит к увеличению количества циркулирующего пула ГСК. Мобилизация посредством плериксафора широко используется для заготовки аутологичного трансплантата [4, 5]. Однако все чаще данный метод применяется и для мобилизации ГСК у здорового аллогенного донора [6].

Еще в начале 1970-х годов было показано, что в ПК новорожденного содержатся гемопоэтические колониобразующие клетки и высказано предполо-

жение, что они могут быть использованы для замещения гемопоэза [7]. Позднее в ряде исследований было продемонстрировано, что ПК содержит ГСК [8–10]. Заготовка ПК проводится во время родов с помощью специально отработанного алгоритма.

В большинстве случаев СКПК и КМ заготавливаются перед миелоинфузией, затем после ряда манипуляций (см. раздел «Манипуляции с клеточным продуктом») трансплантат трансфузируют пациенту через центральный венозный катетер, но не позднее, чем через 72 ч от заготовки.

ПК хранится в специализированных криохранилищах при температуре от –196°C. Размораживание осуществляется непосредственно перед инфузией.

Оценка качества трансплантата

Одним из важных показателей качества трансплантата является количество CD34⁺-клеток. Для измерения их содержания используется метод проточной цитометрии. Для аутологичной ТГСК используется доза > 2,0 × 10⁶ CD34⁺-клеток/кг МТ пациента, а для аллогенной ТГСК – ≥ 4,0 × 10⁶ CD34⁺-клеток/кг МТ реципиента, если речь идет о КМ или СКПК в качестве источника ГСК.

Клеточные характеристики ПК значительным образом отличаются. Однако в связи с тем, что пролиферативная и колониобразующая активность гемопоэтических предшественников в ПК значительно выше (по сравнению с КМ), минимальной дозой принято считать 1,7 × 10⁵ CD34⁺-клеток/кг МТ реципиента.

Манипуляции с клеточным продуктом

После заготовки трансплантата с ним проводят ряд манипуляций, направленных на оптимизацию объема и клеточного состава полученного продукта. Базовым этапом процессинга является центрифугирование, необходимое для удаления эритроцитов и редукции конечного объема. В большинстве случаев этот этап необходим при подготовке к трансфузии или криопрезервации КМ и ПК [11].

Для оптимизации клеточного состава используются более сложные манипуляции. Для получения в качестве трансплантата продукта, состоящего в основном из фракции ГСК, используется селекция CD34⁺-клеток. Активно используются также методы «тонкой настройки» трансплантата, направленные на удаление из трансплантата тех или иных клеточных субпопуляций, например CD3⁺-деплеция, TCR $\alpha\beta$ -деплеция и др. Как для селекции, так и для деплеции используется иммуномагнитный метод, основанный на сортировке клеток с помощью моноклональных антител с магнитными метками, для чего применяется специальное автоматизированное оборудование.

Таким образом, современный трансплантат часто фактически является продуктом клеточной инженерии, подготовленным с учетом потребностей пациента и задач, которые ставит клиницист для обеспечения эффективности и безопасности ТГСК.

В отличие от аллогенной ТГСК после завершения процессинга трансплантат, приготовленный для аутологичной ТГСК, или ПК подвергаются замораживанию в специализированном хранилище. Для предотвращения кристаллизации цитоплазмы используется криопротектор диметилсульфоксид.

В большинстве случаев трансплантат для аллогенной ТГСК не подвергается криопрезервации, так как заготавливается непосредственно перед трансплантацией.

Трансфузия трансплантата

Заготовка и окончание процессинга КМ и СКПК для аллогенной ТГСК синхронизируются по времени с окончанием кондиционирования пациента. В случае, если трансплантат был подвергнут криопрезервации, то его размораживание и подготовка также производятся после окончания кондиционирования непосредственно перед трансфузией пациенту.

Трансфузия трансплантата проводится пациенту через центральный венозный катетер. В данном подходе ключевую роль играет так называемый homing-effect (хоминг-эффект), присущий стволовой клетке, в основе которого лежит ее способность к миграции в строму КМ из сосудистого пространства благодаря своему рецепторному аппарату.

Критерии приживления трансплантата

Период аплазии кроветворения после ТГСК варьирует от 10 до 25 дней. Однако в ряде случаев может регистрироваться как укорочение, так и значительное удлинение этих сроков. Удлинение может быть спровоцировано низким содержанием CD34⁺ в трансплантате, вирусными инфекциями (в частности, цитомегаловирусом (ЦМВ)), бактериальным сепсисом, миелотоксичной терапией после ТГСК (например, циклофосфамид, ганцикловир) и др.

В литературе встречаются различные определения приживления трансплантата. Наиболее часто днем приживления нейтрофилов принято считать первый из 3 последовательных дней, когда их уровень в периферической крови достигал $\geq 500 \times 10^6/\text{л}$ [12]. За день приживления тромбоцитов, как правило, принимают первый из 7 последовательных дней, когда их уровень в периферической крови составлял $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ [13].

Для подтверждения приживления аллогенного трансплантата проводят лабораторную оценку химеризма. Под исследованием химеризма подразумевают выяснение генотипа клеток, участвующих в

гемопоезе у пациента после трансплантации. В том случае, если более 95% клеток крови или КМ имеют донорское происхождение, говорят о полном донорском химеризме, если $> 50\text{--}95\%$ клеток являются донорскими, то данная лабораторная находка трактуется как преимущественно донорский химеризм, если только 10–50% клеток имеют донорский генотип, то говорят о преимущественно реципиентском химеризме, показатель менее 10% трактуется как отторжение трансплантата. При наличии от 10 до 95% донорских клеток используется термин «смешанный химеризм».

Исследование химеризма является важным диагностическим методом, необходимым для оценки эффективности ТГСК, а соответственно, и для контроля статуса заболевания. При некоторых незлокачественных заболеваниях стойкий смешанный химеризм является допустимой ситуацией, так как даже небольшого количества функционирующих донорских клеток бывает достаточно для эффективного контроля проявлений основного заболевания. Смешанный химеризм при гемобластозах может быть фактором, предрасполагающим к развитию рецидива заболевания, это важно учитывать. Как при злокачественных, так и при незлокачественных заболеваниях смешанный химеризм может также являться начальным признаком отторжения трансплантата, в связи с чем данная ситуация должна быть проанализирована и обсужден вопрос о целесообразности принятия некоторых терапевтических мер, таких как отмена иммуносупрессивной терапии, проведение инфузий донорских лимфоцитов и др.

Сопроводительная терапия при трансплантации гемопозитических стволовых клеток

ABO-групповая несовместимость и трансфузионная политика

Не менее 20% пациентов имеют различия в ABO-групповой принадлежности с донором ГСК [14]. Такое несоответствие нередко становится причиной гемолитических осложнений у пациента после трансплантации.

Различают несколько вариантов групповой несовместимости между пациентом и донором ГСК по ABO-системе: большая (major), малая (minor) и смешанная (major + minor). Под большой (major) несовместимостью по ABO-системе подразумевают наличие в плазме у реципиента анти-А, анти-В или анти-AB аллоагглютининов, активных в отношении донорских эритроцитов, например, при проведении ТГСК от донора с группой крови A(II) пациенту с группой O(I). Малая (minor) несовместимость по ABO-системе обусловлена обратной ситуацией, т. е. наличием в плазме донора ГСК анти-А, анти-В или анти-AB аллоагглютининов, активных в отношении

эритроцитов реципиента, например, при ТГСК от донора с группой крови O(I) реципиенту с группой A(II). О смешанной (major + minor) несовместимости говорят в том случае, когда и у донора, и у реципиента анти-A, анти-B или анти-AB аллоагглютинины, активные в отношении эритроцитов реципиента и донора соответственно, например, при проведении ТГСК от донора с группой крови A(II) реципиенту с группой B(III).

В связи с вероятностью развития тяжелых осложнений, связанных с групповой ABO-несовместимостью донора и реципиента ГСК, существуют четко сформулированные правила проведения трансфузионной терапии после трансплантации (начиная с дня миелоинфузии), соблюдение которых является обязательным, начиная с дня проведения ТГСК и заканчивая периодом появления лабораторных доказательств, свидетельствующих о смене группы крови у реципиента на донорскую (таблица).

Цитомегаловирус чаще других известных герпес-вирусов становится причиной тяжелых и даже жизнеугрожающих инфекций, однако последние встречаются только у пациентов с выраженными дефектами иммунной системы, в том числе у реципиентов аллогенной ТГСК. В тех случаях, когда реципиент ГСК является изначально носителем ЦМВ, развитие у него висцеральной инфекции является результатом реактивации вируса. При ЦМВ-негативности реципиента и донора ГСК появление лабораторных и клинических признаков ЦМВ-инфекции связано с первичным инфицированием, нередко с трансмиссией вируса пациенту с компонентами крови [15]. В связи с тем, что трансмиттером ЦМВ-инфекции являются лейкоциты, одним из способов минимизации риска первичного заражения пациента является лейкодеплеция [16]. В настоящее время применение лейкофильтров является стандартной процедурой при отсутствии возможности применения ЦМВ-серонегативных продуктов крови.

Посттрансфузионная (ассоциированная с трансфузией компонентов крови) реакция «трансплантат против хозяина» (ПТ-РТПХ) – одно из наиболее тяжелых и в большинстве случаев фатальных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. В основе патогенеза развития ПТ-РТПХ лежат приживление трансфузированных вместе с компонентами крови Т-лимфоцитов, их дальнейшая активация, пролиферация и цитотоксическое поражение различных органов-мишеней реципиента, таких как кожа, печень, кишечник и КМ. В редких случаях ПТ-РТПХ может развиваться и у иммунокомпетентных пациентов, например, когда донор и реципиент имеют схожие HLA-гаплотипы.

Для профилактики ПТ-РТПХ используют гамма-облучение компонентов крови в дозе 25 Гр. Сегодня это стандартная процедура предтрансфузионной подготовки клеточных компонентов крови для использования их у пациентов, имеющих риск развития данного осложнения, в первую очередь у пациентов после ТГСК [17].

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Одним из наиболее серьезных осложнений ТГСК является РТПХ, в патогенезе которой центральную роль играют Т-клетки донора, и которая может стать причиной не просто тяжелых органных дисфункций, но и привести к инвалидизации и даже смерти пациента. Уже на предтрансплантационном этапе используется ряд мер, направленных на снижение риска развития данного осложнения. В частности, препараты специфических иммуноглобулинов, используемые в качестве серотерапии во время кондиционирования (антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб), в первую очередь деплетируют лимфоциты самого пациента для снижения риска отторжения. Однако следует понимать, что длительный

Таблица

Правила проведения трансфузионной терапии у пациентов после ТГСК

Table

Transfusion support recommendations for hematopoietic stem cell transplant recipients

ABO-несовместимость ABO incompatibility	Реципиент Recipient	Донор Donor	Эритромасса Packed red blood cells	Тромбоконцентрат и свежемороженая плазма Platelet concentrate and fresh-frozen plasma
Большая Major	O	A	O	A, AB
	O	B	O	B, AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A, O	AB
	B	AB	B, O	AB
Малая Minor	A	O	O	A, AB
	B	O	O	B, AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A, O	AB
	AB	B	B, O	AB
Смешанная Bidirectional	A	B	O	AB
	B	A	O	AB

период их полувыведения, а соответственно, отсроченный клиренс, является причиной сохранения их активной концентрации и после трансфузии трансплантата. Таким образом, их лимфодеплетизирующий эффект может распространяться и на донорский Т-лимфоидный компартмент.

Помимо иммуноаблативной терапии для редукции количества эффекторных лимфоцитов может использоваться метод иммуномагнитной селекции/деплекции трансплантата, основная задача которого заключается в редукции риска РТПХ при сохранении «полезных» свойств трансплантата. Использование таких технологий, как CD34⁺-селекция или TCR $\alpha\beta$ -деплекция, позволяет снизить необходимость дальнейшей медикаментозной терапии, направленной на профилактику РТПХ.

В большинстве случаев, особенно когда речь идет об использовании нативного трансплантата (с немодифицированными клеточными характеристиками), методы медикаментозной профилактики РТПХ в посттрансплантационный период являются обязательной частью терапии.

«Золотым стандартом» профилактики РТПХ долгое время считалось длительное использование циклоспорина А (CsA; не менее 4–6 мес после ТГСК с поддержанием целевой концентрации 150–200 нг/мл) в комбинации с коротким курсом метотрексата (Mtx; 15 мг/м² в день +1 и 10 мг/м² в дни +3, +6, +11).

В настоящее время активно используются альтернативные режимы: такролимус (TAC) + Mtx; CsA + микофенолата мофетил (MMF); TAC + MMF; TAC + сиролимус (SIR) и др.

Кроме того, активно исследуются режимы профилактики РТПХ с использованием тоцилизумаба (моноклональные гуманизированные антитела к рецептору IL-6) [18]. Есть данные об эффективности абатацепта (гибридная молекула, блокирующая CD80⁺/CD86⁺ на антигенпрезентирующей клетке) [19].

Одной из широко используемых технологий посттрансплантационной профилактики РТПХ, в первую очередь при ТГСК от гаплоидентичного донора, является применение циклофосфамида в дозе 50 мг/кг в дни +3 и +4 после миелоинфузии с последующим использованием длительной терапии TAC + MMF [20].

Профилактика инфекций

Инфекции являются серьезной проблемой и нередкой причиной заболеваемости и смертности детей после ТГСК. Частота встречаемости и выраженность инфекций напрямую коррелируют с объемом иммуносупрессивной терапии, уровнем нейтрофилов и темпами иммунорекогнитуции.

Сложности эффективного лечения выдвигают на первый план необходимость использования эффективной профилактики оппортунистических инфекций.

Основная задача – выбор профилактического агента высокой эффективности, безопасности, переносимости, экономической доступности и с низким потенциалом развития к нему резистентности микроорганизмов. Выбор препарата должен учитывать местную эпидемиологическую ситуацию в целях минимизации развития устойчивости.

Необходимость профилактического использования антибактериальной терапии противоречива, хотя используется в некоторых трансплантационных центрах. Контраргументом является высокая вероятность селекции устойчивых штаммов при назначении антибактериальной терапии в профилактическом режиме. Резистентные к антибиотикам патогены представляют собой новую проблему: сепсис, вызванный такими патогенами, ассоциирован с > 50% смертностью после ТГСК в педиатрии [21]. Эмпирическая антибактериальная терапия при необходимости проводится β -лактамым антибиотиком, активным в отношении *Pseudomonas*, но в любом случае необходима адаптация эмпирической терапии к локальным эпидемиологическим данным [22].

Профилактика пневмококковой инфекции является важным этапом после перехода трансплантационного пациента на амбулаторный режим наблюдения. Необходимость обусловлена функциональной асплией и иммунной дисрегуляцией. Именно поэтому пациенты после трансплантации длительное время могут нуждаться в использовании антибиотиков пенициллинового ряда или макролидов. Решение об отмене противопневмококковой профилактики принимается после завершения пневмококковой вакцинации (желательно обеспечить получение доказательств о патоген-специфической сероконверсии).

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются одним из тяжелых осложнений ТГСК. По данным D.P. Kontoyiannis и соавт. [23], их частота варьирует от 8 до 10% при ТГСК от неродственного донора, 6% при ТГСК от сиблинга, менее 2% при аутологичной трансплантации, а наибольшее количество ИГИ (17%) регистрировалось при ТГСК от гаплоидентичного донора. Наибольший риск развития ИГИ отмечается в период аплазии, что обусловлено нейтропенией и нарушением барьерной функции слизистых на фоне мукозитов. В период от приживления трансплантата до дня +100 риски ИГИ связаны с острой РТПХ, вирусными инфекциями и глубоким нарушением Т-клеточного иммунитета. На более поздних сроках вероятность развития ИГИ невелика, однако эта проблема актуальна у пациентов с хронической РТПХ и отсроченной иммунорекогнитуцией.

В раннюю (нейтропеническую) фазу в клинических центрах с низкой частотой плесневых инфекций (< 5%) в целях противогрибковой профилактики

может быть рекомендован флуконазол. Однако его применение должно в обязательном порядке сопровождаться направленными на выявление ИГИ диагностическими подходами (исследование биомаркеров, компьютерная томография и т. д.). В клиниках с более высоким уровнем заболеваний плесневыми инфекциями рекомендуются альтернативные терапевтические подходы, а именно более активное использование вориконазола или итраконазола.

Профилактическое применение эхинокандинов (в частности, микафунгина) получило рекомендацию В-1 для центров с низким уровнем заболеваемости и С-1 для центров с высоким уровнем заболеваемости ИГИ.

Наиболее эффективная профилактика ИГИ у пациентов с РТПХ, как острой, так и хронической, может быть выполнена с помощью позаконазола с уровнем доказательности А-1.

Профилактика пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis Jiroveci*, ранее *Carinii*) является обязательной при проведении ТГСК. Встречаемость пневмоцистной пневмонии при аллогенной ТГСК без профилактики составляет 5–15%, а смертность может достигать 40%.

Пероральный ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм), назначаемый 2–3 раза в неделю, является препаратом выбора для первичной профилактики пневмоцистной инфекции и должен назначаться в течение всего периода наивысшего риска, как правило, от момента приживления и не менее 6 мес после ТГСК, либо до тех пор, пока пациенту проводится иммуносупрессивная терапия и отсутствует иммунореактивация.

Вирусные инфекции также являются частыми и иногда фатальными осложнениями после ТГСК. Профилактика ацикловиром рекомендуется всем реципиентам аллогенной ТГСК. Ацикловир начинают на день +1 в дозе 250 мг/м² 3 раза в сутки и продолжают около 4–6 мес после ТГСК. Условие отмены ацикловира – восстановление уровня CD4⁺ > 200/мкл, CD19⁺ > 50/мкл и отмена иммуносупрессивной терапии.

В связи с тем, что у пациента после ТГСК долгое время персистирует гипогаммаглобулинемия, одной из важных профилактических опций являются заместительные трансфузии препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). ВВИГ применяются с момента ТГСК, а обоснованием для их назначения является снижение сывороточного IgG < 4 г/л. ВВИГ назначаются в дозе 500 мг/кг 1 раз в 2 нед до дня +90, затем 1 раз в месяц [24]. Основанием для прекращения заместительных трансфузий ВВИГ является комплекс следующих факторов: CD4⁺ > 200/мкл и CD19⁺ > 50/мкл в периферической крови, сохранение высокого уровня IgG (> 4 г/л) и независимость от трансфузий ВВИГ не менее 2 мес [25].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

1. Thomas E.D., Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36: 507–15
2. Kuittinen T., Nousiainen T., Halonen P., Mahlamaaki E., Jantunen E. Prediction of mobilization failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (9): 907–12. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704466
3. Ferraro F., Lympieri S., Mendez-Ferrer S., Saez B., Spencer J.A., Yeap B.Y., et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med* 2011; 3 (104): 104ra101. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002191
4. Fowler C.J., Dunn A., Hayes-Lattin B., Hansen K., Hansen L., Lanier K., et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 909–17. DOI: 10.1038/bmt.2008.409
5. Sinha S., Gastineau D., Micallef I., Hogan W., Ansell S., Buadi F., et al. Predicting PBSC harvest failure using circulating CD34 levels: developing target-based cutoff points for early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 943–9. DOI: 10.1038/bmt.2010.236
6. Балашов Д.Н., Курникова Е.Е., Масчан М.А., Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Трахтман П.Е. и др. Применение плериксафора для мобилизации гемопоэтиче-

- ских стволовых клеток у доноров аллогенного трансплантата. Онкогематология 2014; 9 (4): 24–7.
7. Knudtson S. *In vitro* growth of granulocytic colonies from circulating cells in human cord blood. Blood 1974; 43 (3): 357–61.
 8. Prindull G., Prindull B., Meulen N. Haematopoietic stem cells (CFUc) in human cord blood. Acta Paediatr Scand 1978; 67 (4): 413–6. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1978.tb16347.x
 9. Fauser A.A., Messner H.A. Granuloerythropoietic colonies in human bone marrow, peripheral blood and cord blood. Blood 1978; 52 (6): 1243–8.
 10. Hassan M.W., Lutton J.D., Levere R.D., Rieder R.F., Cederqvist L.L. *In vitro* culture of erythroid colonies from human fetal liver and umbilical cord blood. Br J Haematol 1979; 41 (4): 477–84. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1979.tb05885.x
 11. Rowley S.D. Hematopoietic stem cell cryopreservation: a review of current techniques. J Hematother 1992; 1 (3): 233–50. DOI: 10.1089/scd.1.1992.1.233
 12. Wolff S.N. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2002; 29 (7): 545–52. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703389
 13. Teltschik H.-M., Heinzelmann F., Gruhn B., Feuchtinger T., Schlegel P., Schumm M., et al. Treatment of graft failure with TBI-based reconditioning and haploidentical stem paediatric patients. Br J Haematol 2016; 175 (1): 115–22. DOI: 10.1111/bjh.14190
 14. Worel N., Greinix H.T., Schneider B., Kurz M., Rabitsch W., Knöbl P., et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. Transfusion 2000; 40 (5): 543–50. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2000.40050543.x
 15. Bowden R.A., Sayers M., Gleaves C.A., Banaji M., Newton B., Meyers J.D. Cytomegalovirus-seronegative blood components for the prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. Considerations for blood banks. Transfusion 1987; 27 (6): 478–81. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1987.27688071699.x
 16. Narvios A.B., de Lima M., Shah H., Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unscreened donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: analysis of 72 recipients. Bone Marrow Transplant 2005; 36 (6): 499–501.
 17. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Онкогематология 2013; 8 (3): 42–7.
 18. Dorobyski W.R., Szabo A., Zhu F., Keever-Taylor C., Hebert K.M., Dunn R., et al. Tocilizumab, tacrolimus and methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease: low incidence of lower gastrointestinal tract disease. Haematologica 2018; 103 (4): 717–27. DOI: 10.3324/haematol.2017.183434
 19. Радыгина С.А., Васильева А.П., Козловская С.Н., Шипицына И.П., Лившиц А.М., Гутовская Е.И. и др. Оценка эффективности использования абатацепта для профилактики острой реакции трансплантат против хозяина после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (2): 22–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-22-29
 20. Luznik L., Fuchs E.J. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Immunol Res 2010 47: 65–77.
 21. Caselli D., Cesaro S., Fagioli F., Carraro F., Ziino O., Zanazzo G., et al. Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. Infect Dis (Lond) 2016; 48: 152–5.
 22. Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B., Alexander S., Ammann R.A., Beauchemin M., et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. J Clin Oncol 2017; 35: 2082–94.
 23. Kontoyannis D.P., Marr K.A., Park B.J., Alexander B.D., Anaissie E.J., Walsh T.J., et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis 2010; 50: 1091–100.
 24. [Электронный ресурс] URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>. Дата обращения 12.08.2022.
 25. Балашов Д.Н. Актуальность и методы коррекции вторичной гипогаммаглобулинемии в клинической практике. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (3): 145–53.