

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-71-82

Эффективность режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора у детей: опыт одного Центра

Н.В. Сидорова¹, А.С. Слинин^{1,2}, Е.Б. Мачнева^{1,3}, В.В. Константинова^{1,3}, А.Е. Буря³, Е.А. Пристанкова³, О.Л. Благоданова³, Е.В. Скоробогатова³, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – одно из самых частых и опасных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Вопрос оптимального режима профилактики РТПХ при трансплантациях от альтернативных доноров у детей в настоящее время остается нерешенным. Материалы и методы. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В анализ вошли 256 ТГСК от неродственных доноров, проведенных в 2003–2019 гг., медиана возраста пациентов 7,1 года. Источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): костный мозг (КМ) – 76% ($n = 194$), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – 24% ($n = 62$). Профилактика РТПХ включала препараты такролимус (Tacro), циклоспорин А (CsA), метотрексат (Mtx), микофенолата мофетил (MMF) в комбинациях Tacro/Mtx ($n = 98$), Tacro/MMF ($n = 102$), Tacro/Mtx + MMF ($n = 3$), CsA/Mtx ($n = 24$), CsA/Mtx + MMF ($n = 12$), CsA + MMF ($n = 14$). Медиана наблюдения составила 8,9 года. Достоверного влияния на токсичность терапии (мукозит желудочно-кишечного тракта III–IV степени, нефротоксичность, гепатотоксичность) комбинация агентов для профилактики РТПХ не оказала ($p = 0,4$; $p = 0,24$ и $p = 0,62$ соответственно). В нашем исследовании показано, что наилучшие результаты были достигнуты при использовании комбинации Tacro/CsA с низкими дозами Mtx, применение которых положительно влияло на общую выживаемость ($p = 0,035$) у пациентов всех нозологических групп, а также на уровень 2-летней безрецидивной выживаемости в группе детей со злокачественными заболеваниями ($p = 0,671$). В общей группе пациентов при оценке общей выживаемости отмечено, что худшие результаты были достигнуты при включении в режим профилактики MMF. На опыте лечения большой группы пациентов были показаны эффективность и безопасность применения режимов профилактики РТПХ при неродственных трансплантациях неманипулированных ГСК на базе блокаторов кальциневрина и Mtx как для злокачественных, так и незлокачественных заболеваний у детей.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина»

Сидорова Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 71–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-71-82

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 07.05.2020

Принята к печати 12.05.2020

Контактная информация:

Сидорова Наталья Валерьевна, заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: valerevna25@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 07.05.2020

Accepted 12.05.2020

The efficacy of the regimens of “graft versus host” disease prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in children: single center experience

N.V. Sidorova¹, A.S. Slinin^{1, 2}, E.B. Machneva^{1, 3}, V. V. Konstantinova^{1, 3}, A.E. Burya³, E.A. Pristanskova³, O.L. Blagonravova³, E.V. Skorobogatova³, K.I. Kirgizov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Natalia V. Sidorova, Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia, 115478, Moscow, Kashirskoe Shosse, 23 E-mail: valerevna25@mail.ru

“Graft versus host” disease (GvHD) is one of the most frequent and severe complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The optimal model of GvHD prophylaxis in allo-HSCT from alternative donors in children currently remains actual question. Materials and methods. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Two hundred fifty six allo-HSCT were made during the period 2003–2019 from matched unrelated donors (MUD). Age median was 7.1 years old. The source of hematopoietic stem cells (HSCs) bone marrow – 76% ($n = 194$), peripheral blood stem cells – 24% ($n = 62$). GvHD prophylaxis included: tacrolimus (Tacro), cyclosporin A (CsA), methotrexate (Mtx), mycophenolate mofetil (MMF), in following combinations Tacro/Mtx ($n = 98$), Tacro/MMF ($n = 102$), tacro/Mtx + MMF ($n = 3$), CsA/Mtx ($n = 24$), CsA/Mtx + MMF ($n = 12$), CsA + MMF ($n = 14$). Median follow-up 8.9 years. GvHD prophylaxis regimen did not affect significantly the toxicity of therapy (toxicity: severe mucositis grade III–IV, nephrotoxicity, hepatotoxicity) ($p = 0.4$; $p = 0.24$; $p = 0.62$ respectively). In our study the rate of the overall survival (OS) has significant differences in depending of the source of prevention GvHD. The using a combination of tacrolimus and cyclosporine with low doses of methotrexate had a positive effect on OS ($p = 0.035$) in patients of common non-malignant and malignant groups, as well as on the level of 2-year relapse-free survival in the group of children with malignant disorders ($p = 0.671$). In the general group the OS the worst results were achieved when MMF was included in the prophylaxis model. In this experience of treating of a large cohort of patients the choice of calcineurin inhibitors and methotrexate as the agent GvHD prophylaxis showed the efficacy and safety for non-manipulated MUD for both malignant and non-malignant diseases in children.

Key words: children, hematopoietic stem cell transplantation, “graft versus host” disease

Sidorova N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 71–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-71-82

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из самых частых и опасных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Поэтому важным компонентом пост-трансплантационного ведения пациентов является назначение адекватного режима профилактики РТПХ. В среднем у 30–50% пациентов определяются клинические признаки острой РТПХ (ОРТПХ), при этом около 15% будут иметь тяжелую форму РТПХ (III–IV степени) [1, 2]. Частота развития хронической формы РТПХ (хРТПХ), по разным данным, составляет от 20 до 60%. Особенно стоит отметить тот факт, что среди причин летальности пациентов в поздние сроки после алло-ТГСК хРТПХ занимает 2-е место после рецидива заболевания и составляет до 25% [3, 4]. Основным фактором риска для развития хРТПХ – предшествующая ОРТПХ [5–8]. Из-за небольшого количества данных рандомизированных масштабных клинических исследований существуют значительные различия в подходах к ведению ОРТПХ во всем мире.

Наряду с этим не существует стандартизованных клинических протоколов, дающих объективную оценку ответа на лечение пациентов с РТПХ, что является серьезным препятствием для эффективного проведения исследований и создания новых протоколов для взятия под контроль всех случаев РТПХ.

Основными подходами к профилактике РТПХ в случае аллогенных трансплантаций являются схемы на основе блокаторов кальциневрина. Так, предложенная схема, разработанная группой из Сизтла, основанная на применении циклоsporина А (CsA) в комбинации с коротким курсом метотрексата (Mtx), была определена как основная [9–12]. Эффективность данной схемы была доказана при алло-ТГСК, источником которых являлся костный мозг (КМ) от полностью совместимого родственного донора, но для трансплантаций периферических стволовых клеток крови (ПСКК) либо при использовании неродственного донора данная схема оказалась менее эффективной – появилась потребность в разработке новых подходов [13]. Вслед за этим в практику был внедрен еще один препарат семейства ингибиторов транскрипционных факторов Т-клеток – такролимус (Tacro). Схема Tacro в комбинации с коротким курсом Mtx была рекомендована как основная форма профилактики РТПХ и широко применялась в США и Японии [14–17]. Однако, несмотря на доказанное значительное снижение частоты ОРТПХ II–IV степени, до настоящего времени не было продемонстрировано улучшения общей выживаемости (ОВ) при использовании комбинации Tacro/Mtx в сравнении с комбинацией CsA/Mtx [14, 15]. Применение микофенолата мофетила (MMF) в качестве иммуносупрессивного агента в комбинации с CsA показало эффективность перед комбинацией CsA/Mtx, если использовались режимы кондиционирования со сниженной токсич-

ностью. Особенно было отмечено снижение рисков развития мукозитов при таком подходе. Но эта схема имеет ряд ограничений, связанных с риском развития тяжелой цитопении и реактивации цитомегаловирусной инфекции [18, 19]. Однако эффективность этих схем была показана преимущественно в группах с использованием полностью совместимого родственного донора либо у взрослых пациентов. Учитывая расширение пула пациентов детского возраста, нуждающихся в аллогенной трансплантации и не имеющих полностью совместимого родственного сиблинга, фактически около 75% из них будут рассматриваться в формате трансплантации от так называемого альтернативного (неродственного, гаплоидентичного) донора и, соответственно, вопрос планирования базисной профилактики РТПХ у таких пациентов до сих пор окончательно не решен [20–26].

На текущий момент не существует единого подхода к профилактике РТПХ для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от альтернативных доноров у детей, но некоторые аспекты были изучены в ряде исследований [23, 27–30]. Кроме того, на текущий момент продолжают дискуссии относительно преимуществ выполнения иммуномангнитной деплеции трансплантата над медикаментозной профилактикой. Существенных различий в терапии деплетированным продуктом и неманипулированными гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) значимо не выявлено [31–34]. Существуют и дополнительные факторы, влияние которых обуславливает эффективность какой-либо из существующих схем. Помимо агентов, включенных в схему базисной профилактики РТПХ, на частоту ее развития влияет возраст донора, отказ от включения в кондиционирование антитимоцитарного глобулина и статус основного заболевания ($p \leq 0,040$) [35]. Также было показано, что частота оРТПХ значительно снизилась с течением времени за счет улучшения сопроводительной терапии и что дети в возрасте от 2 до 12 лет имеют самый низкий уровень риска развития оРТПХ и хрРТПХ [36]. Также использование нативного КМ снижает риск развития хрРТПХ, что особенно важно при проведении ТГСК пациентам с незлокачественными заболеваниями [25, 37]. Учитывая этот факт, необходима усиленная профилактика РТПХ при использовании ПСКК, особенно когда серотерапия не включена в протокол предтрансплантационного кондиционирования при совместимых родственных трансплантациях пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО) [35, 37, 38]. Результаты исследования группы BFM показали, что при сравнении результатов трансплантаций от 10/10 или 9/10 HLA-идентичного родственного или неродственного донора не было достоверно выявлено различий с точки зрения трансплантат-ассоциированной леталь-

ности, ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов педиатрического профиля [25]. Однако, по другим данным, проведение алло-ТГСК от 9/10 HLA-совместимого неродственного донора достоверно повышает частоту развития хрРТПХ у детей [39]. За прошедшие годы произошло существенное расширение знаний основ Т-клеточной иммунологии, патофизиологии заболевания, разработаны новые лекарственные средства. Исследования новых агентов проводились главным образом в испытаниях II фазы, в которых сообщалось о значительном снижении частоты оРТПХ до 20% (т. е. диапазон, который может потребовать последующих испытаний III фазы) [18]. Помимо новых разработок до настоящего времени остается актуальным вопрос по снижению интенсивности схем профилактики РТПХ в группе пациентов с высоким риском рецидива ЗНО. Вместе с тем из-за известных поздних эффектов, связанных с использованием многих режимов профилактики, которые включают нарушения костного минерального обмена, кардиопатию, неврологические осложнения, гипогаммаглобулинемию и рецидивирующие инфекции, модификация терапии должна быть основана на избегании эскалации иммуносупрессии при алло-ТГСК [40, 41]. Поэтому для обсуждения остается актуальным вопрос: может ли комбинация базисной профилактики РТПХ повлиять на исход лечения и существует ли на сегодняшний день возможность улучшить результаты лечения детей методом алло-ТГСК от неродственных доноров за счет оптимизации схем базисной профилактики РТПХ?

Цель исследования: провести анализ протоколов базисной профилактики РТПХ при аллогенной трансплантации неманипулированных ГСК от неродственного донора у детей в рамках ретроспективного исследования на основе анализа данных пациентов, которые получали терапию в условиях РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В исследование включены алло-ТГСК, проведенные в отделении трансплантации костного мозга РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В период с 20.05.2003 по 01.06.2019 было выполнено 256 трансплантаций неманипулированных ГСК от неродственных доноров пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Всем пациентам решением консилиума были определены показания к алло-ТГСК от неродственного донора, учитывая отсутствие полностью HLA-совместимого родственного донора.

Поиск подходящего донора осуществлялся в Российском и международных регистрах в соответствии с протоколом Европейской федерации иммуногенетики (EFI). Забор трансплантата в 254 случаях выполнялся центрами по обеспечению заготовки, хранения и транспортировки ГСК, в 2 случаях забор был проведен силами отделения трансплантации костного мозга РДКБ. Возраст пациентов – от 7 месяцев до 17 лет (медиана 7,1 года), среди них было 35,2% ($n = 90$) девочек и 64,8% ($n = 166$) мальчиков. Нозологическая структура: приобретенная апластическая анемия – 36 (14%), миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – 100 (39%), лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – 43 (16,8%), первичные иммунодефициты – 19 (7,4%), врожденные болезни накопления – 32 (12,5%), наследственные аплазии кроветворения – 14 (5,5%), гистиоцитоз – 4 (1,6%), другие редкие заболевания – 8 (3,1%). Пациентам с онкогематологическими заболеваниями было выполнено 143 трансплантации, при незлокачественной патологии – 113. Впервые были выполнены 242 (94,5%) алло-ТГСК, 14 (5,5%) пациентов получили повторные трансплантации, учитывая разнородность предтрансплантационного лечения у пациентов, в анализ они были включены как первичные. По степени HLA-совместимости в анализ были включены 79,7% ($n = 204$) неродственных трансплантаций от полностью совместимого донора по 10 аллелям из 10 и 20,3% ($n = 52$) – от полностью совместимого неродственного донора по 1 аллелю либо антигену. Источником ГСК в 76% ($n = 194$) случаев был КМ, в 24% ($n = 62$) случаев – ПСКК, мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Регистрация клеточного состава трансплантата включала подсчет общего количества трансплантированных нуклеаров на 1 кг массы тела реципиента CD34⁺ – от 1,4 до 23 (медиана – 7,63) тыс/мкл, НК – от 1,5 до 38,0 (медиана – 8,0) тыс/мкл и CD3⁺ – от 0,003 до 54 (медиана – 2,0) тыс/мкл. В течение 16 лет применялись различные режимы кондиционирования у детей, а также несколько комбинаций базисной профилактики РТПХ. В 8 случаях кондиционирование проводилось по протоколу с тотальным облучением тела (TOT) (TOT 12 Гр + этопозид), в 27 – MAC-Treo (треосульфат + флударабин), в 82 – MAC-Treo-Mel (треосульфат + флударабин + мелфалан), в 18 – MAC-Bu (бусульфат + флударабин), в 56 – MAC-Bu-Mel (бусульфат + флударабин + мелфалан), в 35 – по иммуноаблативным протоколам, в 27 случаях использовались режимы со сниженной токсичностью в силу различных факторов, связанных с конкретной клинической ситуацией. Режимы базисной профилактики РТПХ, как правило, включали комбинации CsA или Tacro с другими препаратами, такими как

Mtx, MMF или мофетилловая кислота. У 38% ($n = 98$) пациентов применялась комбинация Tacro/Mtx, у 40% ($n = 102$) – Tacro и MMF, у 1% ($n = 3$) – Tacro и Mtx + MMF, режим CsA/Mtx использовался у 9% ($n = 24$) пациентов, CsA/Mtx + MMF у 4,5% ($n = 12$), CsA/MMF – у 5% ($n = 14$), 1% ($n = 3$) пациентов получили нестандартные комбинации препаратов. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 16 лет (медиана 8,9 года). Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете SPSS с применением методов описательной статистики (средние значения, медианы), непараметрических критериев (точный тест Фишера, критерий хи-квадрат), методов анализа выживаемости (метод Каплана–Майера, тест log-rank).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функция трансплантата. Первичное неприживание/отторжение трансплантата. При анализе частоты первичного неприживания трансплантата в группах пациентов, получивших различные комбинации препаратов для профилактики РТПХ, мы не получили достоверно значимых различий. Среди пациентов, получивших профилактику в режиме Tacro/Mtx, было отмечено 6% ($n = 6$) случаев неприживания, в группе Tacro/MMF – 5% ($n = 5$), а при использовании CsA/MMF/Mtx – 33,3% ($n = 4$). У пациентов, получивших CsA/Mtx или CsA/MMF, потери функции трансплантата зафиксировано не было. Кроме того, не зафиксировано достоверной разницы в зависимости от источника трансплантата (таблица 1).

Токсичность терапии. Регистрация тяжелых токсических осложнений у пациентов, получивших различные схемы профилактики, показала отсутствие достоверно значимых токсических осложнений при использовании любой комбинации агентов, что представлено в таблице 2.

Острая реакция «трансплантат против хозяина». Клиническая картина оРТПХ наблюдалась у 67,5% ($n = 173$) пациентов, при этом оРТПХ III–IV степени была зафиксирована у 15,2% ($n = 39$) больных, перенесших алло-ТГСК от неродственного донора. Проанализирована частота регистрации оРТПХ в зависимости от режима профилактики. Так, чаще всего оРТПХ встречалась у пациентов при использовании режима Tacro/MMF – 76% ($n = 77$). При использовании данного режима была зафиксирована и наибольшая частота оРТПХ III–IV степени тяжести – 22,5% ($n = 23$). Реже всего оРТПХ регистрировалась при использовании режимов Tacro/Mtx и Tacro/Mtx/MMF – 60% ($n = 59$) и 33% ($n = 1$) соответственно. Частота хрРТПХ регистрировалась, в зависимости от режима профилактики, в коридоре от 21 до 33% ($p = 0,834$), что представлено в таблице 3.

Таблица 1

Характеристика функции трансплантата в зависимости от режима профилактики РТПХ

Table 1

Transplant function characteristics depending on prophylaxis regimen

Режим профилактики (источник ГСК) Prophylaxis regimen (HSC source)	День восстановления лейкопоза (медиана) Engraftment day (median)	Повторные ТГСК Second HSCT	Неприживление/ отторжение Graft failure/rejection	p
Tacro/Mtx (КМ/ВМ) (n = 74)	+20,5	n = 2	4% (n = 3)	0,16
Tacro/Mtx (ПСКК/ПВСК) (n = 24)	+19,9	n = 4	12,5% (n = 3)	
Tacro/MMF (КМ/ВМ) (n = 85)	+17,9	n = 2	4% (n = 3)	0,19
Tacro/MMF (ПСКК/ПВСК) (n = 17)	+14,8	n = 2	11,7% (n = 2)	
CsA/Mtx (КМ/ВМ) (n = 15)	+22,4	n = 1	0	-
CsA/Mtx (ПСКК/ПВСК) (n = 9)	+18,1	n = 0	0	
CsA/MMF (КМ/ВМ) (n = 8)	+21,3	0	0	-
CsA/MMF (ПСКК/ПВСК) (n = 6)	+19,2	0	0	
CsA/Mtx + MMF (КМ/ВМ) (n = 10)	+19,8	n = 1	30% (n = 3)	0,58
CsA/Mtx + MMF (ПСКК/ПВСК) (n = 2)	+15	0	50% (n = 1)	

Note. GvHD – "graft versus host" disease; HSC – hematopoietic stem cell; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; BM – bone marrow; PBSC – peripheral blood stem cells.

Таблица 2

Токсичность режимов профилактики РТПХ

Table 2

Toxicity of GvHD prevention regimens

Режим профилактики Prophylaxis regimen	Токсичность ЖКТ III–IV степени Gut toxicity, grade III–IV		Нефротоксичность Nephrotoxicity		Печеночная токсичность Liver toxicity	
	n	%	n	%	n	%
Tacro/Mtx (n = 98)	41	42	36	38	11	11
Tacro/MMF (n = 102)	49	48	36	35	6	6
Tacro/Mtx/MMF (n = 3)	1	33	1	33	0	0
CsA/Mtx (n = 25)	16	64	3	12	2	8
CsA/MMF (n = 12)	4	33	5	42	1	8
CsA/MMF (n = 14)	6	43	2	14	0	0
p	0,40		0,24		0,62	

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3

Влияние режима профилактики на частоту развития РТПХ

Table 3

Dependence of prophylaxis regimen on GvHD frequency

Режим профилактики Prophylaxis regimen	I–IV степень Grade I–IV	III–IV степень Grade III–IV	хРТПХ cGvHD	ОВ OS
Tacro/Mtx (n = 98)	60% (n = 59)	10% (n = 10)	25% (n = 24)	73,4 ± 4,5%
Tacro/MMF (n = 102)	76% (n = 77)	22,5% (n = 23)	31% (n = 32)	50,1 ± 5,1%
Tacro/Mtx/MMF (n = 3)	33% (n = 1)	0	33% (n = 1)	50,0 ± 35,4%
CsA/Mtx (n = 25)	68% (n = 17)	16% (n = 4)	32% (n = 8)	83,1 ± 7,8%
CsA/Mtx/MMF (n = 12)	75% (n = 9)	15,4 (n = 2)	31% (n = 4)	64,3 ± 14,6%
CsA/Mtx (n = 15)	67% (n = 10)	0	21% (n = 3)	78,6 ± 11,0%
p	0,200	0,095	0,843	0,035

Note. cGvHD – chronic "graft versus host" disease; OS – overall survival

Таблица 4

Частота возникновения оРТПХ в зависимости от источника ГСК и режима профилактики

Table 4

The frequency of aGvHD depending on the source of HSCs and prophylaxis of GvHD

Режим профилактики (источник ГСК) Prophylaxis regimen (source of HSCs)	оРТПХ aGvHD	p	оРТПХ III–IV степени Grade III–IV	p
Tacro/Mtx (КМ/ВМ) (n = 74)	59% (n = 44)	0,494	8% (n = 6)	0,202
Tacro/Mtx (ПСКК/ПВСК) (n = 24)	63% (n = 15)		17% (n = 4)	
Tacro/MMF (КМ/ВМ) (n = 84)	76% (n = 64)	0,465	23% (n = 19)	0,621
Tacro/MMF (ПСКК/ПВСК) (n = 18)	72% (n = 13)		22% (n = 4)	
CsA/Mtx (КМ/ВМ) (n = 15)	60% (n = 9)	0,274	20% (n = 3)	0,468
CsA/Mtx (ПСКК/ПВСК) (n = 10)	80% (n = 8)		10% (n = 1)	
CsA/MMF (КМ/ВМ) (n = 10)	70% (n = 7)	0,566	0	-
CsA/MMF (ПСКК/ПВСК) (n = 5)	60% (n = 3)		0	
CsA/Mtx + MMF (КМ/ВМ) (n = 10)	70% (n = 7)	0,546	10% (n = 1)	0,318
CsA/Mtx + MMF (ПСКК/ПВСК) (n = 2)	100% (n = 2)		50% (n = 1)	

Note. aGvHD – acute "graft versus host" disease.

Таблица 5

ОВ в зависимости от профилактики РТПХ и источника ГСК

Table 5

OS depending of GvHD prophylaxis and HSCs source

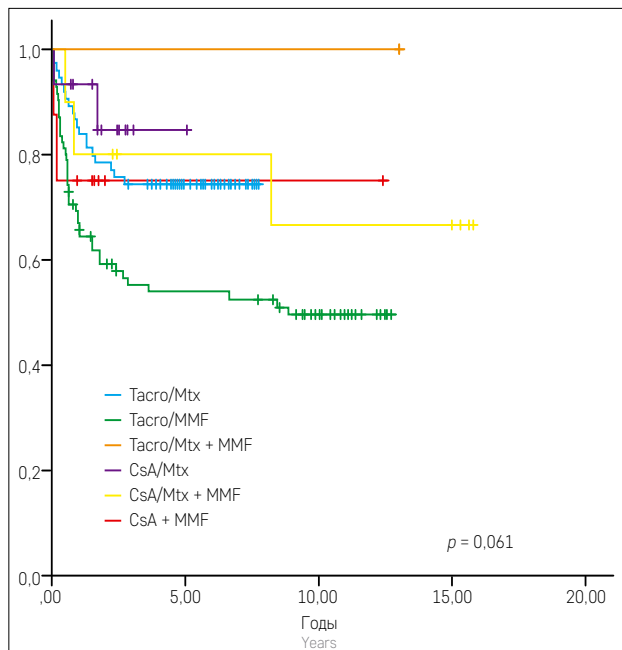
Режим профилактики (источник ГСК) Prophylaxis regimen (source of HSCs)	ОВ, % OS, %	p
Tacro + Mtx (КМ/ВМ)	74,3 ± 5,1	0,623
Tacro + Mtx (ПСКК/РВСК)	70,4 ± 9,4	
Tacro + MMF (КМ/ВМ)	49,6 ± 5,6	0,982
Tacro + MMF (ПСКК/РВСК)	52,9 ± 12,1	
Tacro/Mtx + MMF (КМ/ВМ)	100,0 ± 0,0	0,317
Tacro/Mtx + MMF (ПСКК/РВСК)	0,0 ± 0,0	
CsA/Mtx (КМ/ВМ)	84,8 ± 10,0	0,681
CsA/Mtx (ПСКК/РВСК)	80,0 ± 12,6	
CsA + MMF (КМ/ВМ)	66,7 ± 16,1	0,448
CsA + MMF (ПСКК/РВСК)	50,0 ± 35,4	
CsA/Mtx + MMF (КМ/ВМ)	75,0 ± 15,3	0,651
CsA/Mtx + MMF (ПСКК/РВСК)	83,3 ± 15,2	

Рисунок 1

ОВ при использовании КМ в качестве источника ГСК в зависимости от профилактики РТПХ

Figure 1

OS when using BM as a source of HSCs, depending on the prophylaxis GvHD. MMF – mycophenolate mofetil



Влияние источника гемопоэтических стволовых клеток на развитие реакции «трансплантат против хозяина» и выживаемость. Частота развития оРТПХ у пациентов, получивших неманипулированный КМ, оказалась ниже в группах Tacro/Mtx – 59% ($n = 44$) и CsA/Mtx – 60% ($n = 9$) при уровне ОВ в группе Tacro/Mtx (КМ) – 74,3% и в группе CsA/Mtx (КМ) – 84,8% ($p = 0,061$) (рисунок 1, таблица 4). Частота развития оРТПХ у пациентов, получивших неманипулированные ПСКК, оказалась ниже в группах Tacro/Mtx и CsA/MMF – 63% ($n = 15$) и 60% ($n = 3$) соответственно, что также показало высокий уровень ОВ в этих группах: Tacro/Mtx (ПГСК) –

Рисунок 2

ОВ при использовании ПСКК в качестве источника ГСК в зависимости от профилактики РТПХ

Figure 2

OS when using PBSC as a source of HSCs depending of the prophylaxis GvHD

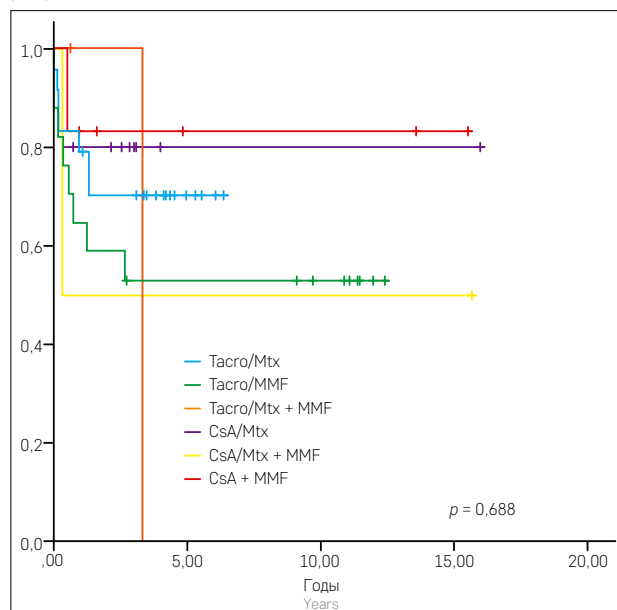
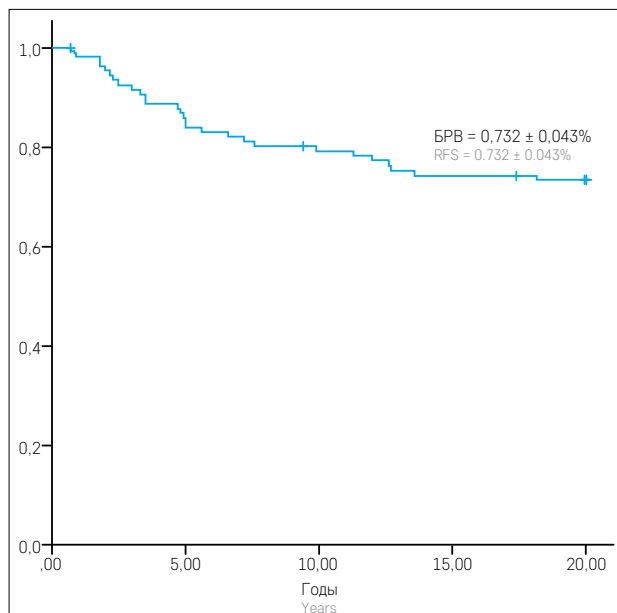


Рисунок 3

Двухлетняя БРВ при онкологических заболеваниях

Figure 3

Two-year relapse-free survival (RFS) in malignant diseases



70%, CsA/MMF (ПГСК) – 83% ($p = 0,525$) (рисунок 2, таблица 5). Частота развития тяжелой формы оРТПХ III–IV степени чаще всего наблюдалась при трансплантациях с режимом профилактики Tacro/MMF как с КМ – 23% ($n = 19$), так и ПСКК – 22% ($n = 4$) при низком уровне ОВ в этих группах: 49,6 и 52,9% соответственно. Применение в качестве источника ГСК КМ или ПСКК статистически значимо не влияло на частоту РТПХ (таблица 4).

Рисунок 4
Двухлетняя БРВ при злокачественной патологии
в зависимости от источника ГСК

Figure 4
Two-year RFS in malignant diseases, depending on the HSCs

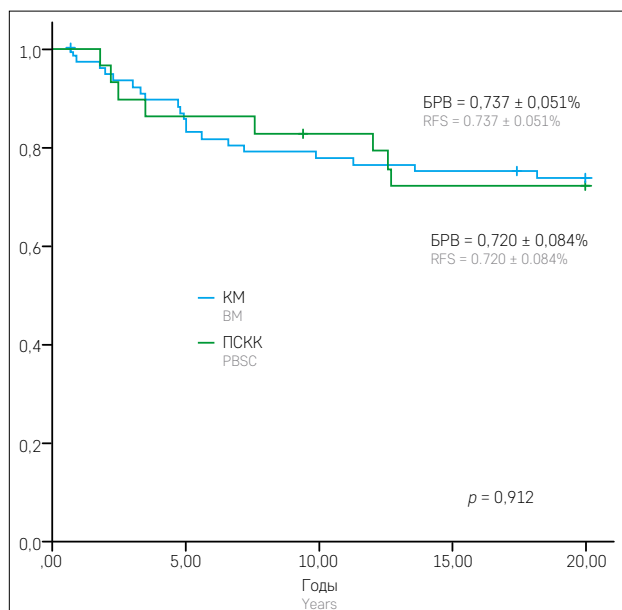


Рисунок 6
Двухлетняя БРВ у пациентов с МПЗ и ЛПЗ

Figure 6
Two-year RFS in patients with myeloproliferative diseases (MPD) and lymphoproliferative diseases (LPD)

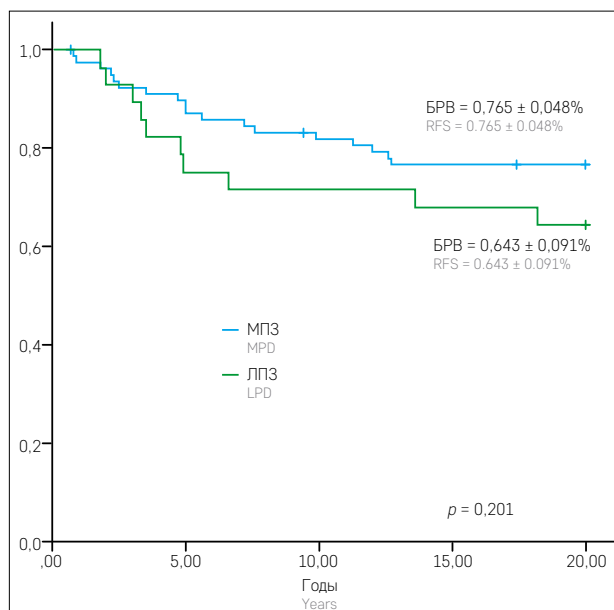


Рисунок 5
Двухлетняя БРВ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 5
Two-year RFS depending of the GvHD prophylaxis

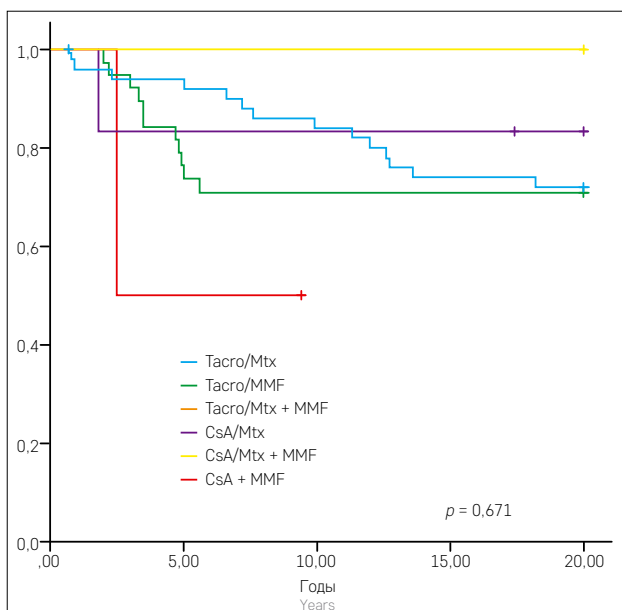
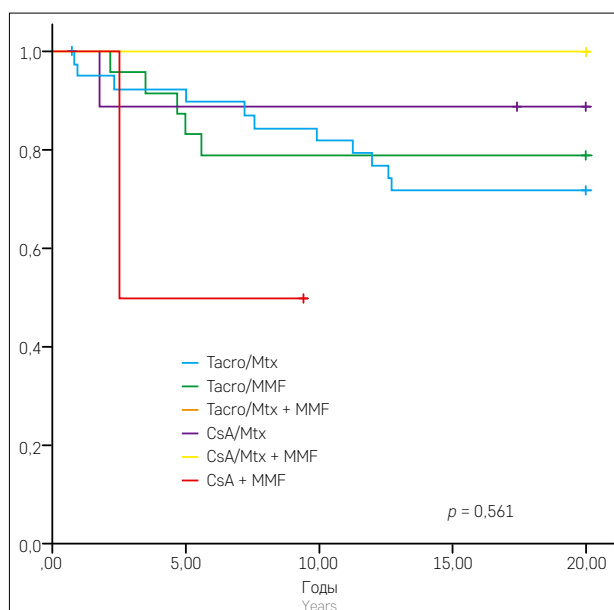


Рисунок 7
Двухлетняя БРВ при МПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 7
Two-year RFS in MPD, depending the GvHD prophylaxis



Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями. Особый интерес представляет выживаемость пациентов с ЗНО. Для анализа влияния схем профилактики РТПХ на 2-летнюю БРВ было сформировано 2 когорты пациентов с ЗНО: 1-я – МПЗ; 2-я – ЛПЗ. Определена 2-летняя БРВ у всех пациентов с ЗНО, включенных в исследование, которая составила $0,732 \pm 0,043\%$ (рисунок 3). На уровень 2-летней БРВ не оказал существенного влияния

источник ГСК (рисунок 4). При анализе влияния режима профилактики наблюдается снижение 2-летней БРВ при использовании схем с Такро, а также схем, в которых не используется Мtx в качестве второго агента ($p = 0,671$) (рисунок 5). Проведен анализ 2-летней БРВ у пациентов в зависимости от вида ЗНО (МПЗ и ЛПЗ) и режима профилактики. Уровень 2-летней БРВ между пациентами с МПЗ и ЛПЗ достоверно отличался ($p = 0,0201$) (рисунок 6). Увеличение 2-летней БРВ у пациентов при МПЗ

Таблица 6

ОВ в зависимости от режима профилактики РТПХ и источника ГСК у пациентов с ЗНО

Table 6

OS depending the prophylaxis GvHD and HSCs in patients with malignant diseases

Режим профилактики Prophylaxis regimen	МПЗ MPD	ЛПЗ LPD	КМ BM	ПСКК PBSC
Tacro + Mtx	0,685 ± 0,070%	0,615 ± 0,135%	0,698 ± 0,070%	0,587 ± 0,130%
Tacro/MMF	0,509 ± 0,088%	0,224 ± 0,083%	0,350 ± 0,071%	0,500 ± 0,144%
Tacro/Mtx + MMF	1,00 ± 0,0%	–	1,00 ± 0,0%	–
CsA/Mtx	0,750 ± 0,125%	1,00 ± 0,0%	0,750 ± 0,153%	0,857 ± 0,132%
CsA/Mtx + MMF	0,500 ± 0,250%	–	0,500 ± 0,354%	0,500 ± 0,354%
CsA/MMF	0,333 ± 0,272%	–	0,00 ± 0,0%	0,500 ± 0,354%
<i>p</i>	0,133	0,046	0,001	0,765

Рисунок 8

Двухлетняя БРВ при ЛПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 8

Two-year RFS in LD depending the GvHD prophylaxis

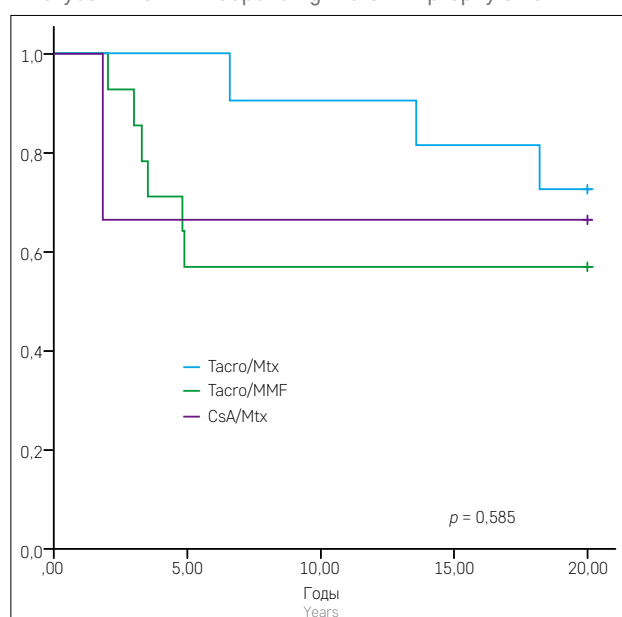


Рисунок 9

ОВ пациентов при неродственных ТГСК

Figure 9

OS in patients after matched unrelated donors

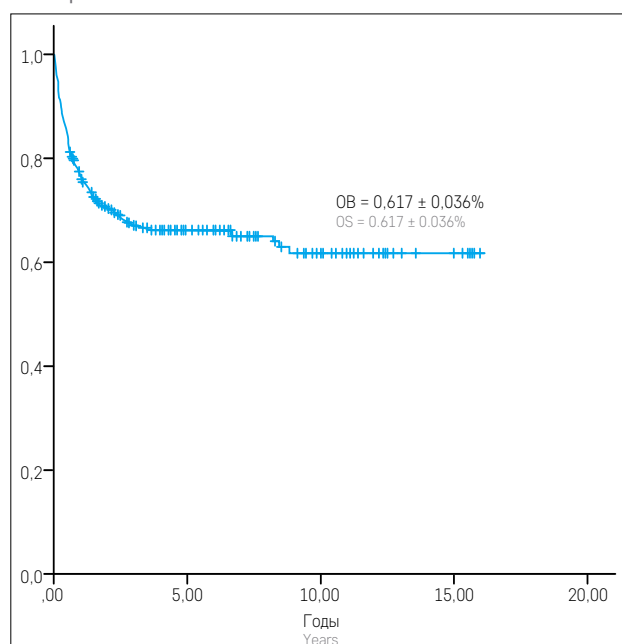


Рисунок 10

ОВ пациентов в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 10

OS depending of the prophylaxis GvHD

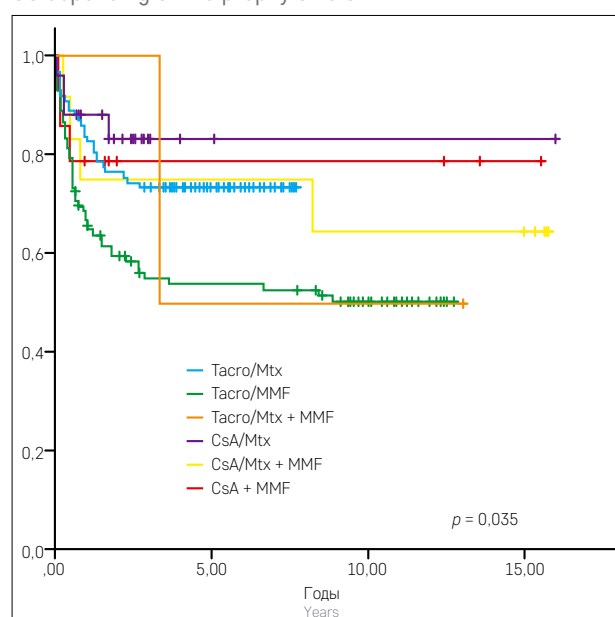


Рисунок 11

ОВ при ЗНО в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 11

OS in malignant diseases depending the prophylaxis GvHD

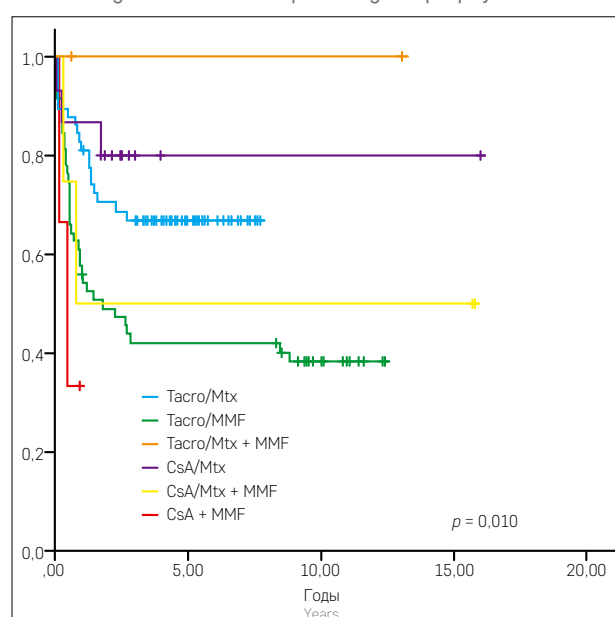


Таблица 7

ОВ в зависимости от режима профилактики и источника ГСК у пациентов с незлокачественной патологией

Table 7

OS depending the prophylaxis GvHD and HSCs in patients with non-malignant diseases

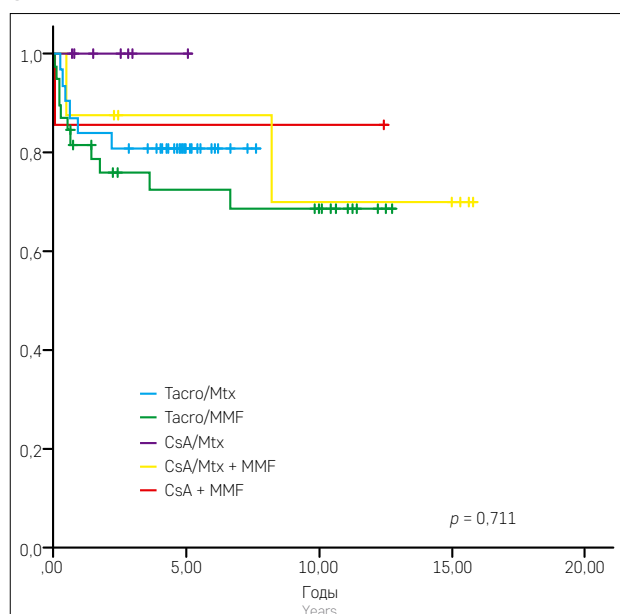
Режим профилактики Prophylaxis regimen	Источник ГСК	
	КМ BM	ПСКК PBSC
Такро + Mtx	80,6 ± 7,1%	88,9 ± 10,5%
Tacro/MMF	68,8 ± 7,9%	60,0 ± 21,9%
Tacro/Mtx + MMF	—	—
CsA/Mtx	100 ± 0,00%	66,0 ± 27,2%
CsA/Mtx + MMF	70,0 ± 18,2%	—
CsA/MMF	85,7 ± 13,2%	100 ± 0,00%
<i>p</i>	0,107	0,159

Рисунок 12

ОВ при незлокачественной патологии в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 12

OS in non-malignant diseases depending the prophylaxis GvHD



отмечалось при использовании схем, включающих CsA и Mtx в качестве второго агента. Хуже всего 2-летняя БРВ оказалась при включении Такро в режим профилактики и не включении в него Mtx ($p = 0,561$) (рисунок 7). Уровень 2-летней БРВ при ЛПЗ улучшался при использовании схем с Mtx в качестве второго агента (рисунок 8) ($p = 0,585$).

Общая выживаемость всей группы пациентов.

ОВ пациентов в нашем исследовании составила 61,7 ± 3,6% (рисунок 4). Выживаемость пациентов, в зависимости от режима профилактики, показала увеличение ОВ при использовании режимов Такро/Mtx, CsA/Mtx, CsA/Mtx + MMF и снижение ОВ при схемах Такро/MMF, Такро/Mtx + MMF, CsA + MMF ($p = 0,035$) (рисунок 5). Проведен анализ ОВ в зависимости от злокачественной или незлокачественной природы заболе-

Рисунок 13

ОВ при МПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 13

OS at MPD depending the prophylaxis GvHDGvHD

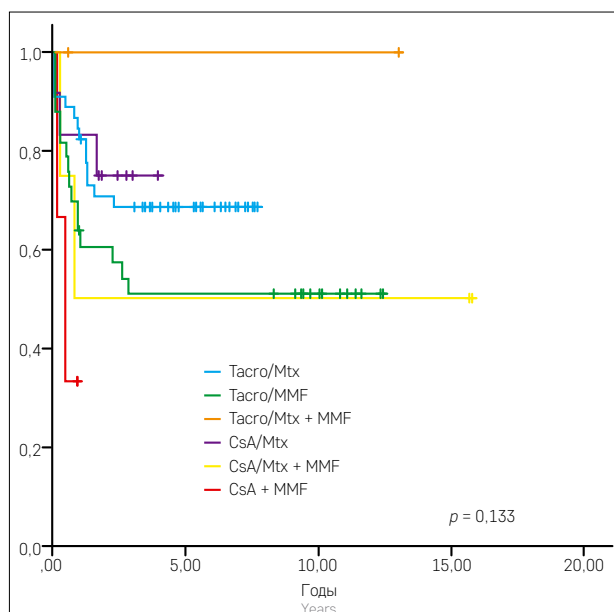
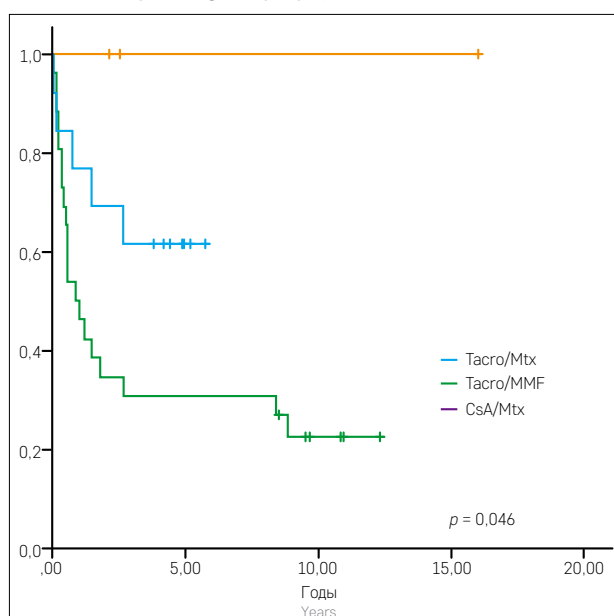


Рисунок 14

ОВ при ЛПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 14

OS in LPD depending the prophylaxis GvHD



вания и режима профилактики РТПХ (рисунки 6 и 7). ОВ пациентов при незлокачественной патологии при использовании комбинации CsA/Mtx достигала 100%, худший результат отмечен при применении схемы Такро/MMF – 0,688 ± 0,079% ($p = 0,711$). При анализе ОВ пациентов с онкологической патологией в зависимости от режима профилактики РТПХ лучшие результаты показала схема CsA/Mtx – 80,0 ± 10,3%, при этом самый низкий уровень выживаемости оказался при использовании схем без включения Mtx в режим

профилактики: Тасго/ММФ – $38,2 \pm 6,4\%$, CsA/ММФ – $33,3 \pm 27,2\%$ ($p = 0,01$). Также мы оценили влияние вариантов терапии на ОВ у пациентов с МПЗ, где самый высокий уровень ОВ при использовании схемы CsA/Mtx – $0,750 \pm 0,125\%$ ($p = 0,133$) (рисунки 8). В группе ЛПЗ наиболее эффективным также оказался протокол CsA/Mtx с ОВ $0,615 \pm 0,135\%$ ($p = 0,046$) (рисунки 9).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из представленных данных, выбор режима профилактики РТПХ не влиял на неприживление и отторжение трансплантата. Профиль токсичности был сравним в группах с CsA и Тасго. Проявленная большая токсичность схем с Мtx, описанная в ряде работ, в нашем исследовании не подтвердилась [42]. При этом отмечалось чуть меньшее число тяжелых РТПХ в группе с CsA и Мtx. Одним из способов улучшения результатов лечения в проведенных ранее исследованиях являлась попытка исключения блокаторов кальциневрина из режимов профилактики [43], но в нашем анализе сравнимый и приемлемый профиль токсичности был достигнут при использовании комбинации блокаторов кальциневрина и Мtx, что не потребовало смены базового препарата. Из наиболее проблемных стоит выделить комбинации ингибиторов кальциневрина и ММФ, которые показали значительное снижение уровня ОВ, при этом достоверно не влияли на частоту РТПХ. Интересной является дискуссия о влиянии источника ГСК. В нашем исследовании было показано, что применение в качестве источника ГСК КМ или ПСКК статистически значимо не влияло на частоту РТПХ. Традиционно более высокие результаты достигаются при применении КМ, что соответствует современным представлениям при использовании неманипулированного трансплантата – при сравнимых показателях выживаемости риск РТПХ меньше [44, 45]. Однако в настоящее время имеются различные точки зрения относительно данного вопроса в зависимости от формата ТГСК и кондиционирования, что требует дальнейшего изучения для формирования стандартизованных протоколов [46]. Особое место в дискуссии о формате профилактики РТПХ занимают результаты лечения в зависимости

от режимов. В нашем исследовании было показано, что наилучшие результаты достигались при использовании комбинаций Тасго и CsA с низкими дозами Мtx, что коррелирует с рядом исследований [47]. Не меньший интерес представляет анализ 2-летней БРВ в группе детей с ЗНО. В нашем исследовании были показаны также лучшие результаты при использовании блокаторов кальциневрина и Мtx [48].

В общей группе при оценке ОВ отмечено, что худшие результаты были достигнуты при включении в режим профилактики ММФ, что не было ранее показано в других исследованиях [49]. В свою очередь, в настоящее время появились работы, призывающие пересмотреть классические подходы к профилактике РТПХ [50], что говорит о необходимости расширения проводимого исследования для получения клинически значимых результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика РТПХ у реципиентов неродственных трансплантаций является нерешенной проблемой современной детской онкологии-гематологии. В нашем исследовании был проанализирован опыт лечения большой группы пациентов, который показал эффективность и безопасность применения режимов профилактики РТПХ при неродственных трансплантациях неманипулированных ГСК на базе блокаторов кальциневрина и Мtx как для злокачественных, так и незлокачественных заболеваний у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sidorova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Slinin A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

Machneva E.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Konstantinova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

Burya A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

Pristanskova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Blagonravova O.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>

Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Литература

1. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004
2. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1550–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3

3. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.P., Petersdorf E.W., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117 (11): 3214–9. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109
4. Grube M., Holler E., Weber D., Holler B., Herr W., Wolff D. Risk factors and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation—results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (10): 1781–91. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.06.020
5. Arai S., Arora M., Wang T., Spellman S.R., He W., Couriel D.R., Urbano-Ispizua A., et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (2): 266–74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.021
6. Baird K., Cooke K., Schultz K.R. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) in children. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57 (1): 297–322. DOI: 10.1016/j.pcl.2009.11.003
7. Carpenter P.A., Kitko C.L., Elad S., Flowers M.E., Gea-Banacloche J.C., Halter J.P., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7): 1167–87. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024
8. Greinix H.T., Lodenkemper C., Pavletic S.Z., Holler E., Socie G., Lawitschka A., Halter J., Wolff D. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (2): 167–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.017
9. Storb R., Deeg H.J., Thomas E.D., Appelbaum F.R., Buckner C.D., Cheever M.A., et al. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 1985; 66 (3): 698–702.
10. Deeg H.J., Lin D., Leisenring W., Boeckh M., Anasetti C., Appelbaum F.R., et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood* 1997; 89 (10): 3880–7.
11. Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B., Andresen S., Rybicki L., Kuczkowski E., Kalaycio M. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GvHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34 (7): 621–5. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704647
12. Kohno A., Morishita Y., Iida H., Sakamaki H., Yokozawa T., Kitaori K., et al. Low-dose cyclosporin A with short-term methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a prospective phase II study in Japanese patients. *Int J Hematol* 2006; 84 (1): 83–9. DOI: 10.1532/IJH97.05171
13. Storb R., Deeg H.J., Whitehead J., Appelbaum F., Beatty P., Bensinger W., et al. Methotrexate and cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314 (12): 729–35. DOI: 10.1056/NEJM198603203141201
14. Ratanatharathorn V., Nash R.A., Przepiora D., Devine S.M., Klein J.L., Weisdorf D., et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92 (7): 2303–14.
15. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W., Avalos B.R., Yeager A.M., et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96 (6): 2062–8.
16. Inamoto Y., Flowers M.E., Appelbaum F.R., Carpenter P.A., Deeg H.J., Furlong T., et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (7): 1088–92. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.01.017
17. Törlén J., Ringdén O., Garming-Legert K., Ljungman P., Winiarski J., Remes K., et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016; 101 (11): 1417–25. DOI: 10.3324/haematol.2016.149294
18. Zeiser R., Blazar B.R. Acute graft-versus-host disease: biologic process, prevention and therapy. *N Engl J Med* 2017; 377 (22): 2167–79. DOI: 10.1056/NEJMra1609337
19. Nash R.A., Johnston L., Parker P., McCune J.S., Storer B., Slattery J.T., et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (7): 495–505. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.03.006
20. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42.
21. Schfer S.H., Finke J. Mismatched unrelated alternative donors for hematological malignancies. *Semin Hematol* 2016; 53 (2): 77–81. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.009
22. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачева А.А., Кузмич Е.В., Кучер М.А. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (2): 68–74.
23. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P., et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (6): 744–50. DOI: 10.1038/bmt.2014.55
24. Lown R.N., Shaw B.E. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (2): 210–9. DOI: 10.1038/bmt.2012.54
25. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W., 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; 33 (11): 1265–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9747
26. Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C., De Lorenzo P., Klingebiel T., Peters C., et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366 (9486): 635–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66998-X
27. Bacigalupo A., Socie G., Schrezenmeier H., Tichelli A., Locasciulli A., Fuehrer M., et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 2012; 97 (8): 1142–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.054841

28. Bacigalupo A., Socié G., Schrezenmeier H., Tichelli A., Locasciulli A., Fuehrer M., et al. Survey of CMV management in pediatric allogeneic HSCT programs, on behalf of the inborn errors, infectious diseases and pediatric diseases working parties of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (2): 276–9. DOI: 10.1038/bmt.2013.164
29. Jeljeli M., Guérin-Elkhourouj V., Porcher R., Fahd M., Leveillé S., Yakouben K., et al. Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol* 2014; 166 (2): 229–39. DOI: 10.1111/bjh.12875
30. Schechter T., Lewis V.A., Schultz K.R., Mitchell D., Chen S., Seto W., et al. Relationship between cyclosporine area-under-the curve and acute graft versus host disease in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective, multicenter study. *Pediatr Hematol Oncol* 2018; 35 (4): 288–96. DOI: 10.1080/08880018.2018.1520948
31. Schechter T., Lewis V.A., Schultz K.R., Mitchell D., Chen S., Seto W., et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after alphabeta T-cell and B-cell depletion. *Blood* 2017; 130 (5): 677–85. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779769
32. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., et al. TCRalpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 668–74. DOI: 10.1038/bmt.2015.343
33. Federmann B., Bornhauser M., Meisner C., Kordelas L., Beelen D.W., Stuhler G., et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica* 2012; 97 (10): 1523–31. DOI: 10.3324/haematol.2011.059378
34. Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.M., Schwinger W., Schlegel P., Pfeiffer M., et al. Improved immune recovery after transplantation of TCRalphabeta/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 Suppl 2: S6–10. DOI: 10.1038/bmt.2015.87
35. Yang F., Lu D., Hu Y., Huang X., Huang H., Chen J., et al. Risk Factors for Graft-Versus-Host Disease After Transplantation of Hematopoietic Stem Cells from Unrelated Donors in the China Marrow Donor Program. *Ann Transplant* 2017; 22: 384–401. DOI: 10.12659/aot.902805
36. Qayed M., Wang T., Hemmer M.T., Spellman S., Arora M., Couriel D., et al. Influence of Age on Acute and Chronic GvHD in Children Undergoing HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia: Implications for Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (3): 521–528. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.004
37. Simonin M., Dalissier A., Labopin M., Willasch A., Zecca M., Mouhab A., et al. More chronic GvHD and non-relapse mortality after peripheral blood stem cell compared with bone marrow in hematopoietic transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (7): 1071–3. DOI: 10.1038/bmt.2017.66
38. Simonin M., Dalissier A., Labopin M., Willasch A., Zecca M., Mouhab A., et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012; 367 (16): 1487–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1203517
39. Сидорова Н.В., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Константинова В.В., Буря А.Е., Благонравова О.Л. и др. Анализ факторов, связанных с неродственным донором гемопоэтических стволовых клеток, влияющих на результаты аллогенных трансплантаций у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (2): 23–8.
40. Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Масчан А.А. Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 2 (2): 50–9.
41. Скворцова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М., Сидоренко Л.В., Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014; 1 (2): 13–8.
42. Chaudhry H.M., Bruce A.J., Wolf R.C., Litwos M.R., Hogan W.J., Patnaik M.S., et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis. Among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (4): 605–16. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014
43. Saini N., Nath R., Cerny J. Calcineurin Inhibitor-Free GvHD Prophylaxis With Sirolimus and Mycophenolate Mofetil Combination. *Ann Hematol* 2017; 96 (9): 1563–8. DOI: 10.1007/s00277-017-3062-2
44. Nakasone H., Kawamura K., Yakushijin K., Shinohara A., Tanaka M., Ohashi K., et al. BM is preferred over PBSCs in transplantation from an HLA-matched related female donor to a male recipient. *Blood Adv* 2019; 3 (11): 1750–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000077
45. Byrne M., Savani B.N., Mohty M., Nagler A. Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation: A perspective from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Exp Hematol* 2016; 44 (7): 567–73. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.04.005
46. Amouzegar A., Dey B.R., Spitzer T.R. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev* 2019; 33 (1): 43–50. DOI: 10.1016/j.tmr.2018.11.003
47. Bleyzac N., Cuzzubbo D., Rénard C., Garnier N., Dubois V., Domenech C., et al. Improved Outcome of Children Transplanted for High-Risk Leukemia by Using a New Strategy of Cyclosporine-Based GvHD Prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 698–704. DOI: 10.1038/bmt.2015.350
48. Adachi Y., Ozeki K., Ukai S., Sagou K., Fukushima N., Kohno A. Optimal dosage of methotrexate for GvHD prophylaxis in umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol* 2019; 109 (4): 440–50. DOI: 10.1007/s12185-019-02598-x
49. Yoshida S., Ohno Y., Nagafuji K., Yoshimoto G., Sugio T., Kamimura T., et al. Comparison of calcineurin inhibitors in combination with conventional methotrexate, reduced methotrexate, or mycophenolate mofetil for prophylaxis of graft-versus-host disease after umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol* 2019; 98 (11): 2579–91. DOI: 10.1007/s00277-019-03801-z
50. Lawitschka A., Lucchini G., Strahm B., Dalle J.H., Balduzzi A., Gibson B., et al.; European Society for Blood, Marrow Transplantation (EBMT) Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int* 2020. DOI: 10.1111/tri.13601