

## Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт

В.П. Поп, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России;  
Россия, 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3

Контактные данные: Василий Петрович Поп [vasiliyprop@mail.ru](mailto:vasiliyprop@mail.ru)

**Цель.** Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) используется для обеспечения возможности излечения злокачественных онкогематологических заболеваний, некоторых солидных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Целью обзора является суммирование основных данных о развитии и перспективе ТГСК, изучении новых возможностей, а также развивающихся альтернативных технологиях, усиливающих эффективность противоопухолевого потенциала аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), и одновременно уменьшающих риски ее тяжелых осложнений.

**Основные положения.** Алло-ТГСК как форма иммунотерапии способствует длительным ремиссиям, но все еще ограничена связанными с трансплантацией заболеваемостью и смертностью из-за токсических эффектов на организм, инфекционных осложнений и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Разработаны различные методы, уменьшающие побочные эффекты ТГСК. Одними из основных достижений последнего времени явились успехи в гаплоидентичной трансплантации, которая на основе новых возможностей профилактики РТПХ не только стала доступна почти для всех подходящих пациентов, но и не уступает стандартной алло-ТГСК по эффективности и безопасности. Успешно внедряется алло-ТГСК после редуцированной интенсивности кондиционирования или немиелоаблативных режимов при лечении пожилых или ослабленных пациентов с распространенными стадиями гематологических злокачественных заболеваний. Показано, как новые технологии усиливают эффективность противоопухолевого потенциала алло-ТГСК, и одновременно уменьшают риски ее тяжелых осложнений. Представлен собственный опыт алло-ТГСК у 19 пациентов. В нашем исследовании показано, что алло-ТГСК не улучшила исход для рефрактерных/рецидивирующих пациентов с острыми лейкозами, но может быть с успехом использована в фазу ремиссии.

**Выводы.** Роль стволовых клеток в лечении гематологических и негематологических злокачественных заболеваний (а также некоторых аутоиммунных состояний) постоянно возрастает. Всесторонние знания о возможностях применения трансплантационных технологий, современных методах клеточной терапии гемобластозов позволят уменьшить лекарственную токсичность и улучшить исходы пациентов.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичная трансплантация, адоптивная иммунотерапия, Т- и НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, химерный антигенный рецептор, клеточная терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69

### Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: Perspectives and alternatives, own experience

V.P. Pop, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Area, Moscow, 105229, Russia

**Rationale.** Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) providing possibility to cure malignant oncohematological diseases, selected solid tumors and autoimmune disorders. Aim of review is summarizing of major data on development and perspective of HSCT, studying of new possibilities and developing alternative technologies improving effectiveness of anti-leukemia potential of allogeneic HSCT (allo-HSCT) and, at the same time, decreasing of risk of severe complications.

**General statues.** Allo-HSCT as a method of immunotherapy contributes prolonged remissions, but still limited transplant related morbidity and mortality due to toxic effects on body, infection complications and "graft-versus-host" disease (GvHD). Different methods decreasing side effects of HSCT have been developed. One of the major recent achievements are the successes in haploidentical transplants, which based on the new approaches of GvHD prophylaxis and became accessible almost for all suitable patients and do not concede of standard allo-HSCT on efficacy and safety. Allo-HSCT after reduced intensity conditioning or non-myeloablative conditioning for treatment of elderly or weakened patients with advanced stages of hematological malignant disorders have successfully implemented. It was shown how the new technologies enhancing effectiveness of anti-tumor potential allo-HSCT and simultaneously decreases the risks of severe complications. Own experience of allo-HSCT at 19 patients presented. It was shown in our study that allo-HSCT did not improved outcome for refractory/relapsing patients with acute leukemias, but can be successfully used in remission phase.

**Conclusion.** Role of stem cells in treatment of haematological and non-hematological malignant diseases (as well as some autoimmune disorders) continuously growing. Comprehensive knowledge on possibilities of usage of transplant technologies, modern methods of cell therapy of leukemias allows to decrease drug toxicity and improve the patients' outcomes.

**Key words:** *transplantation of hematopoietic stem cells, haploidentical transplantation, adoptive immunotherapy, T cell, NK cell, cytotoxic T lymphocytes, chimeric antigenic receptor, cell therapy*

## Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является процедурой, направленной на восстановление функции костного мозга (КМ) пациента, имеющего, как правило, заболевание системы крови или нарушение иммунной системы, посредством замены гемопоэтической системы мультипотентными гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК), полученными из КМ, периферической крови или пуповинной крови.

ГСК – наиболее примитивная клетка, 1/25 000–100 000 клеток КМ, способна к митотическому делению до 100 раз в течение своей жизни. Впервые понятие о стволовой клетке (от нем. *Stammzelle* – клетка-родоначальник, коренная, стволовая, племенная или порождающая клетка) как едином предшественнике всех форменных элементов крови стал активно использовать в 1909 г. выдающийся российский гистолог А.А. Максимов, который считается одним из главных создателей унитарной теории кроветворения [1]. По данным J. Abkowitz et al. (2002), количество ГСК у человека составляет от 11 200 до 22 400, из них одновременно готовыми для восполнения клеток крови являются около 1000 [2]. ГСК самообновляются каждые 25–50 нед, создавая 2 дочерние клетки, эквивалентные родительским и дифференцирующиеся в процессе гемопоэза в множество клеток крови (S. Catlin et al., 2011) [3]. Количество стволовых клеток увеличивается от рождения до подросткового возраста, после чего длительно поддерживается на уровне плато и уменьшается в пожилом возрасте. В 2014 г. были опубликованы (H. Holstege et al.) результаты исследования крови и тканей голландской женщины-долгожительницы (Хенрике ван Андель-Шиппер), которая скончалась в 2005 г. в возрасте 115 лет. Оказалось, что примерно 65 % клеток крови на момент смерти исследуемой вели свое происхождение всего от 2 ГСК, при этом одна из них произвела вторую [4].

После инфузии в кровяной ток ГСК в соответствии с «инстинктом дома» попадает в КМ и обладает свойством восстанавливать его функцию. ГСК идентифицируется как CD34<sup>+</sup>-клетка с дополнительными маркерами: C-kit/CD117, CD133, Lin- и др.

В зависимости от типа донора принципиально выделяют аутологичную ТГСК (ауто-ТГСК), при которой источник ГСК – сам пациент, и аллогенную ТГСК (алло-ТГСК), когда источником ГСК является донор. При этом, поскольку как кровь, так и КМ являются источниками ГСК, то понятие ТГСК, или «трансплантация стволовых клеток», заменило понятие «трансплантация КМ» (ТКМ) как более общий

термин для этой процедуры. В качестве источника стволовых клеток в последнее время активно применяется и пуповинная (плацентарная) кровь. Основными осложнениями алло-ТГСК являются реакция (болезнь) «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжение (неприживление) трансплантата, а также инфекционные осложнения. В части случаев важное значение может приобретать синдром приживления трансплантата (комплекс клинических проявлений, обусловленных выделением различных биологических веществ в ходе восстановления нейтрофилов), который следует дифференцировать от острой РТПХ. Предпочтительным донором для алло-ТГСК остается HLA-идентичный сиблинг или полностью (10/10) HLA-совместимый неродственный донор (локусы A, B и C HLA I класса, конститутивно экспрессирующиеся на всех типах клеток, и сублокусы DRB1 и DQB1 HLA II класса, конститутивно экспрессирующиеся на гемопоэтических клетках, вовлеченных в презентацию антигена). Увеличение степени HLA-совместимости между донором и реципиентом является одним из наиболее важных путей для уменьшения риска посттрансплантационных осложнений, в частности РТПХ. Для уменьшения РТПХ определенно имеет значение также и совместимость по некоторым минорным антигенам, а также вновь открываемым антигенам.

Первые попытки лечения КМ (перорально) предпринимались еще в конце XIX века во Франции для пациентов с лейкозами и другими заболеваниями, которые, как считалось, связаны с нарушением гемопоэза (анемии, туберкулез). В 1891 г. такое лечение впервые назначали Ш. Броун-Секар и Ж. д'Арсонваль [5]. Первая внутривенная трансфузия КМ проведена в 1939 г. больной апластической анемией (АА) [6], а в 1940 г. – внутригрудная трансфузия КМ при АА [7].

Впервые аллогенная ТКМ (алло-ТКМ) выполнена в 1957 г. Э.Д. Томасом (США) 6 пациентам с острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ): после лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) проведена трансфузия КМ донора, однако впоследствии только у 2 больных выявлен трансплантат; при этом ни один из пациентов не прожил более 100 дней после трансплантации [8]. В Европе первым врачом, который в 1958 г. провел алло-ТКМ (от 180 до 300 мл) 5 пациентам, подвергшимся облучению в результате аварии в Институте ядерных исследований в Белграде, был Ж. Мате из Парижа (1 пациент умер от кишечных осложнений, 4 – выжили) [9]. Впоследствии появились сообщения, что доза облучения у этих пациентов не была миелоаблативной, а у реципиентов не выявлено признаков

приживления трансплантата. Следует отметить, что в то время HLA-типирование донора и реципиента не считали необходимым, а доноров подбирали только по системе АВ0, несмотря на проблемы иммунологической несовместимости донора и реципиента, которые стали решать только в конце 1960-х годов. В бывшем СССР инфузии костномозговой взвеси выполнялись также без особого успеха (кроме пациентов с АА, где донорами были близкие родственники), преимущественно в экспериментальных целях использовали с 60-х годов XX века (в Кирове и Ленинграде) [10]. Но первая HLA-идентичная аллогенная трансплантация взрослой пациентке с АА проведена в 1975 г. в Москве (клиника Института биофизики под руководством А. Баранова); несмотря на признаки восстановления гемопоэза из трансплантата донора-мужчины, больная умерла на 21-й день от кандидозного сепсиса [11].

Алло-ТГСК, помимо процедуры, призванной восстановить гемопоэз после его химиолучевой эрадикации, является в общем виде неселективным вариантом адоптивной иммунотерапии (от англ. *adoptive* — приемный), которая связана с переносом сопутствующих иммуноактивных Т-клеток, находящихся в трансплантате. Поскольку иммунный ответ после алло-ТГСК направлен не только против опухолевых клеток, то такой вид терапии имеет много побочных эффектов, что не подходит для пожилых и пациентов с высокой коморбидностью. Кроме того, препараты, направленные на профилактику РТПХ, могут ухудшать реакцию «трансплантат против лейкоза» (ТПЛ).

Основным ограничением алло-ТГСК остаются высокая смертность и значительная частота осложнений. Смертность в течение 100 дней после трансплантации составляет от 7 % после алло-ТГСК от HLA-совместимого родственного донора при острых лейкозах в ремиссии до 27 % для больных с рефрактерным острым лейкозом после трансплантации от неродственного донора [12]. Главными причинами смертности являются РТПХ (17 % — при ТГСК от HLA-совместимого родственного донора и 19 % — от HLA-совместимого неродственного донора) и инфекции (12 % — при ТГСК от HLA-совместимого родственного донора и 17 % — от HLA-совместимого неродственного донора).

#### Показания для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Среди основных показаний для ТГСК в 2014 г., по данным ЕВМТ, были 4 группы заболеваний [13]. В 1-ю группу вошли лейкозы, в том числе первичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ОЛЛ и миелодиспластический синдром/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ): 11 853 трансплантации периферических гемопоэтических стволовых клеток (ТПГСК) (33 % всех ТГСК; из них 96 % были алло-

генными). Вторую группу составили лимфопролиферативные гемобластозы: неходжкинские лимфомы (НХЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфома Ходжкина (ЛХ) и плазмоклеточные заболевания (преимущественно — множественная миелома (ММ)). При этих заболеваниях выполнено 20 802 ТПГСК (57 % всех ТПГСК; из них 11 % — аллогенные). Солидные злокачественные заболевания послужили показанием для ТПГСК в 1458 случаях (4 % ТПГСК, почти все аутологичные, кроме 3 %). ТПГСК также проводилась и при незлокачественных заболеваниях ( $n = 2203$ ; 6 %), таких как аутоиммунные заболевания, первичные иммунодефициты, гемоглобинопатии, тяжелая АА и некоторых других; при этом ТПГСК была преимущественно аллогенной (88 %), кроме аутоиммунных заболеваний, при которых ауто-ТГСК выполнялись в 95 % случаев. Основные сведения о ТГСК в 2014 г. (по данным ЕВМТ) представлены в табл. 1.

#### Тенденции в показаниях к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Согласно наблюдениям Европейской группы по ТКМ (ЕВМТ), в 2014 г. выполнено 40 829 ТГСК у 36 469 пациентов, включая 16 946 (42 %) аллогенных и 23 883 (58 %) аутологичных трансплантаций в 656 центрах из 47 стран [13]. При этом количество трансплантаций (как ауто-ТГСК, так и алло-ТГСК) продолжает ежегодно увеличиваться, несмотря на некоторое замедление ауто-ТГСК в начале 2000-х после внедрения в клиническую практику иматиниба для лечения ХМЛ, а также выявления в середине 2000-х негативного влияния ауто-ТГСК на результаты лечения рака молочной железы (РМЖ) [15, 16]. Тем не менее в 2014 г. при РМЖ выполнено 36 трансплантаций (31 — ауто-ТГСК, 5 — алло-ТГСК). В США, по данным исследовательского центра по ТКМ (CIBMTR), в 2014 г. выполнено 19 862 трансплантации (11 392 — ауто-ТГСК и 8470 — алло-ТГСК). За период с 2006 по 2014 г. в мире (1516 центров из 75 стран) выполнен почти 1 млн трансплантаций: 553 350 (58 %) — ауто-ТГСК и 400 301 (42 %) — алло-ТГСК [17].

Следует отметить, что количество трансплантаций при ХЛЛ имеет тенденцию к уменьшению (на 18 %), что может быть связано с появлением новых ингибиторов киназ. Не наблюдается роста трансплантаций у больных ХМЛ и незначительный рост при ЛХ (3 %) что также объясняется внедрением в практику новых эффективных препаратов. В связи с недостаточной эффективностью трансплантации при солидных злокачественных новообразованиях количество ТГСК с 2010 г. уменьшилось с 1585 до 1458 (на 8 %). В то же время число алло-ТГСК при ОМЛ увеличилось на 31 % (в 1-й полной ремиссии (ПО) — на 37 %), а у пациентов с ОЛЛ — более чем на 17 % (в 1-й ПО — на 22 %). Почти на 24 % увеличилось количество

Таблица 1. Количество ТГСК, выполненных в 2014 г. при некоторых заболеваниях, в сравнении с 2010 г. (по [13, 14])

Заболевание	Алло-ТГСК, n (% от всех алло-ТГСК)		Ауто-ТГСК, n (% от всех ауто-ТГСК)		Всего ТГСК, n	
	2010	2014	2010	2014	2010	2014
ММ и другие плазмноклеточные заболевания	566 (4,6)	580 (3,4)	7835 (44,2)	10 421 (43,6)	8401	11 001
НХЛ	1068 (8,7)	1253 (7,4)	5463 (30,8)	6061 (25,4)	6531	7296
ЛХ	343 (2,8)	477 (2,8)	2087 (11,8)	2028 (8,5)	2430	2505
ХЛЛ	407 (3,3)	353 (2,1)	47 (0,3)	19 (< 0,01)	454	372
ОМЛ	3946 (32,1)	5734 (34)	516 (2,9)	383 (1,6)	4462	6117
ОЛЛ	2007 (16,3)	2455 (14,5)	86 (0,5)	89 (0,4)	2093	2544
Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)	416 (3,4)	413 (3)	1 (< 0,01)	3 (< 0,01)	417	416
МДС или МДС/МПЗ	1434 (11,7)	1878 (11,8)	18 (0,1)	5 (< 0,01)	1452	1883
МПЗ	475 (3,9)	515 (3)	2 (0,01)	6 (< 0,01)	477	521
Тяжелая АА	499 (4,06)	617 (3,6)	1 (< 0,01)	3 (< 0,01)	500	620
Нейробластома	31 (0,3)	16 (< 0,01)	456 (2,6)	467 (2)	487	483
Герминогенные опухоли	1 (< 0,01)	0	350 (2)	306 (1,3)	351	306
Саркома Юинга	17 (0,14)	7 (< 0,01)	222 (1,3)	199 (0,8)	239	206
Саркомы мягких тканей	6 (< 0,01)	9 (< 0,01)	45 (0,3)	19 (< 0,01)	51	28

ауто-ТГСК при ММ, на 10,4 % – при НХЛ, а также алло-ТГСК при МДС/МПЗ – на 23 % и при тяжелой АА – на 19,5 %.

За последние годы в области ТГСК произошли значительные изменения. Они связаны с улучшением возможности поиска донора в связи с существенным увеличением ресурсов стволовых клеток от гаплоидентичных доноров и использованием пуповинной крови, совершенствованием стратегий кондиционирования, что позволило расширить показания для трансплантации, в том числе и для пожилых или пациентов с коморбидностью, а также уточнением места ТГСК в арсенале новых эффективных таргетных препаратов. Так, применение современных препаратов (леналидомид, карфилзомиб, помалидомид, даратумумаб и др.) для лечения ММ во многих случаях может предполагать отсрочку выполнения ауто-ТГСК до прогрессирования заболевания.

Основные показания для выполнения ТГСК в качестве лечебного метода при онкогематологических и некоторых других заболеваниях представлены в табл. 2 [18].

#### Тенденции в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Основная роль ХТ или комбинации ХТ и ЛТ, использующихся как режим кондиционирования для подготовки пациента к трансплантации, заключается в эрадикации остаточной опухоли и иммуносупрессии для предотвращения отторжения трансплантата. В некоторых случаях кондиционирование может профилактировать развитие РТПХ, являющейся серьезной проблемой, особенно у пациентов старшего возраста и пожилых. Одним из подходов для профилактики РТПХ стало удаление *ex vivo* из трансплантата Т-лимфоцитов (Т-клеточная деплеция). В то же время отсутствие острой и особенно умеренно выраженной хронической РТПХ часто сопряжено с повышенным риском рецидива. Идеальный режим кондиционирования должен иметь низкую токсичность и смертность, связанную с трансплантацией (ССТ), низкую частоту РТПХ, высокую степень эрадикации опухоли, предотвращение рецидива и способствовать хорошей иммунной реконституции после ТГСК. Традиционно

Таблица 2. Показания для трансплантации у взрослых (EBMT, A. Sureda et al., 2015) (начало)

Заболевание	Статус заболевания	Алло-ТГСК от сиблинга	Алло-ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора	Алло-ТГСК от альтерна- тивного донора	Ауто-ТГСК
<i>Лейкозы</i>					
ОМЛ	ПО1 (низкий риск) <sup>a</sup>	КО/II	И/II	ОНР/II	КО/I
	ПО1 (промежуточный риск) <sup>a</sup>	С/II	КО/II	И/II	С/I
	ПО1 (высокий риск) <sup>a</sup>	С/II	С/II	КО/II	КО/I
	ПО2	С/II	С/II	КО/II	КО/II
	ПО3 (начинающийся рецидив)	С/III	КО/III	И/III	ОНР/III
	М3 (по FAB) с молекулярным персистированием (МРБ)	С/II	КО/II	ОНР/III	ОНР/III
	М3 (по FAB) с молекулярным ПО2	С/II	КО/II	ОНР/III	С/II
	Рецидив или рефрактерность	КО/II	КО/II	И/II	ОНР/III
ОЛЛ	Ph(-), ПО1 (стандартный риск) <sup>a</sup>	И/II	ОНР/II	ОНР/III	КО/III
	Ph(-), ПО1 (высокий риск) <sup>a</sup>	С/II	С/II	КО/II	ОНР/III
	Ph(+), ПО1	С/II	С/II	КО/II	КО/III
	ПО2 (начинающийся рецидив)	С/II	С/II	КО/II	ОНР/III
	Рецидив или рефрактерность	КО/II	И/II	И/II	ОНР/III
ХМЛ	1-я ХФ, неэффективность ИТК	С/II	С/II	КО/III	ОНР/III
	Фаза акселерации или > 1-й ХФ	С/II	С/II	КО/II	И/III
	Бластный криз	С/II	С/II	КО/II	ОНР/III
МДС	РА, РАМД, РАИБ I и II	С/II	С/II	С/II	ОНР/III
	Вторичный ОМЛ в ПО1 или ПО2	С/II	С/II	С/II	КО/II
	Более продвинутые стадии	С/II	С/II	С/II	ОНР/III
ХЛЛ	Факторы плохого прогноза	С/II	С/II	И/III	ОНР/I
<i>Лимфоидные злокачественные заболевания</i>					
ДВККЛ	ПО (промежуточный/высокий индекс IPI при диагностике)	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/I
	Химиочувствительный рецидив, ≥ ПО2	КО/II	КО/II	И/III	С/I
	Химиочувствительный рецидив после неудачи ауто-ТГСК	С/II	С/II	КО/III	ОНР/III
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	И/III	КО/II
ЛМК	ПО1	И/III	И/III	ОНР/III	С/I
	ПО/ЧО > 1, ранее без ауто-ТГСК	КО/III	КО/III	И/III	С/II
	ПО/ЧО > 1, ранее с ауто-ТГСК	С/II	С/II	КО/III	ОНР/II
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	И/III	ОНР/II



Таблица 2. Показания для трансплантации у взрослых (EBMT, A. Sureda et al., 2015) (продолжение)

Заболевание	Статус заболевания	Алло-ТГСК от сиблинга	Алло-ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора	Алло-ТГСК от альтернативного донора	Ауто-ТГСК
ФЛ	ПО1	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/II
	Химиочувствительный рецидив, ≥ ПО2	КО/III	КО/III	ОНР/III	С/II
	≥ ПО2 после неудачи ауто-ТГСК	С/II	С/II	И/III	ОНР/III
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	КО/III	ОНР/III
МВ	ПО1	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/II
	Химиочувствительный рецидив, ≥ ПО2	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/II
	Факторы плохого прогноза	КО/II	КО/II	И/III	ОНР/III
ТКЛ	ПО1	КО/II	КО/II	ОНР/III	КО/II
	Химиочувствительный рецидив, ≥ ПО2	С/II	С/II	КО/III	КО/II
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	КО/III	ОНР/II
Первичная ТКЛК	I–IIA стадии по EORTC/ISCL (начальные)	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III
	IIВ–IV стадии по EORTC/ISCL (распространенные)	КО/III	КО/III	И/III	ОНР/III
ЛХ	ПО1	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/I
	Химиочувствительный рецидив, ранее без ауто-ТГСК	И/III	И/III	ОНР/III	С/I
	Химиочувствительный рецидив, ранее с ауто-ТГСК	С/II	С/II	КО/III	КО/III
	Рефрактерность	И/II	И/II	И/III	КО/III
ММ		КО/I	КО/II	ОНР/III	С/I
AL-амилоидоз		КО/III	КО/III	ОНР/III	КО/II
<b>Другие заболевания</b>					
Приобретенная тяжелая АА	Вновь диагностированная	С/II	С/II (дети) КО/II (взрослые)	ОНР/III	NA
	Рецидив/рефрактерность	С/II	С/II	КО/II	NA
Приобретенная АА/ПНГ	Вновь диагностированная	С/II	КО/II	ОНР/III	NA
	Рецидив/рефрактерность	С/II	С/II	КО/II	NA
Гемолитическая ПНГ		ОНР/II	ОНР/II	ОНР/II	NA
Врожденная тяжелая АА	Анемия Фанкони	С/II	С/II	КО/II	NA
	Дискератоз	С/II	С/II	КО/II	NA
РМЖ	Адьювантная терапия, высокий риск, HER-2-негативный	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/II
	Метастатический, химиочувствительный	И/II	И/II	ОНР/III	И/КО/II

Таблица 2. Показания для трансплантации у взрослых (EBMT, A. Sureda et al., 2015) (окончание)

Заболевание	Статус заболевания	Алло-ТГСК от сиблинга	Алло-ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора	Алло-ТГСК от альтерна- тивного донора	Ауто-ТГСК
Герминогенные опухоли	2-я линия, высокий риск	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/II
	Первично рефрактерные, 2-й и последу- ющий рецидивы	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	С/II
Рак яичников	Высокий риск/рецидив	И/II	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/I-II
Медуллобластома	Постоперационно, высокий риск	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/КО/III
Мелкоклеточный рак легкого	Ограниченный	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/I-II
Саркома мягких тканей	Метастатическая	И/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/II
Семейство опухолей типа саркомы Юинга	Локально распространенные/метастати- ческие, химиочувствительные	И/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/III
Почечно-клеточный рак	Метастатический, цитокинорефрактерный	И/II	И/II	ОНР/III	ОНР/III
Рак поджелудочной железы	Распространенный	И/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III
Колоректальный рак	Метастатический	И/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III
Рассеянный склероз		И/III	ОНР/III		КО/II
Системная склеро- дермия		И/III	ОНР/III		КО/II
Системная красная волчанка		И/III	ОНР/III		КО/II
Болезнь Крона		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Ревматоидный артрит		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Системные васкулиты		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Полимйозит-дермато- миозит		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
ХВДП		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Оптиконефрит		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Цитопении		КО/II	КО/II		КО/II
СД 1-го типа		ОНР/III	ОНР/III		И/III
Рефрактерная целиа- кия 2-го типа		ОНР/III	ОНР/III		И/III

**Примечание.** КО — клиническая опция, может выполняться после тщательной оценки соотношения риск/польза для индивидуального пациента; И — исследовательский подход, необходимы дальнейшие клинические исследования для определения роли ТГСК; ОНР — обычно не рекомендуется (но возможно в клинических исследованиях); С — стандарт помощи, обычно показана для подходящих пациентов. I, II, III — уровни доказательности (по ASCO, ESMO). ПМЗ — промиелоцитарный лейкоз, МРБ — минимальная резидуальная болезнь, Ph — филадельфийская хромосома, ХФ — хроническая фаза, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы, РА — рефрактерная анемия, РАМД — рефрактерная анемия с мультилинейной дисплазией, РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛМК — лимфома из мантийных клеток, ЧО — частичный ответ, ФЛ — фолликулярная лимфома, МВ — макроглобулинемия Вальденстрема, ТКЛ — Т-клеточная лимфома, ТКЛК — Т-клеточная лимфома кожи, ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, СД — сахарный диабет. Альтернативный донор = частично совместимый неродственный донор, донор пуповинной крови, гаплоидентичный донор. Хорошо совместимый неродственный донор = 10/10, 8/8, 9/10 (если частично несовместим по DQB1). <sup>a</sup> — риск основан на количестве лейкоцитов, цитогенетике и молекулярных маркерах при диагностике и времени до достижения ремиссии, согласно международным клиническим исследованиям.

для кондиционирования назначались супралетальные дозы с тотальным облучением тела (ТОТ) и химиопрепаратов с непрекращающейся токсичностью. Чем более интенсивен стандартный режим кондиционирования, тем больше будет противоопухолевый эффект, в то время менее интенсивный режим способствует уменьшению ССТ. Более миелоаблативный режим чаще выбирают при выражено агрессивных гемобластозах, а режимы со сниженной интенсивностью доз (РИК) и немиелоаблативные режимы могут быть предпочтительнее при индолентных заболеваниях. При изучении тенденций в клинических исследованиях алло-ТГСК наиболее изучаемым аспектом всех исследований закономерно оказались режимы кондиционирования [19].

Режимы кондиционирования могут иметь различные показания, базирующиеся на данных из клинических исследований, и в зависимости от интенсивности являются полностью миелоаблативными, РИК и немиелоаблативными (табл. 3). Различные режимы предполагают различное соотношение польза/риск для пациента.

Таблица 3. Примеры режимов кондиционирования при алло-ТГСК

Немиелоаблативные	РИК	Миелоаблативные
Flu/TBI	Flu/Bu/ATG	Cy/TBI
Flu/Cy	Flu/MEL	Bu/Cy
TBI	Flu/Mel/Campath	

**Примечание.** Flu — флударабин, TBI — ТОТ, Cy — циклофосфамид, ATG — антиtimoцитарный глобулин (АТГ), Mel — мелфалан, Bu — бусульфамид, Campath — алемтузумаб (кэмпас).

Так как большинство злокачественных заболеваний системы крови развивается в старшем и пожилом возрасте, когда у больного могут быть значимые сопутствующие заболевания, миелоаблативное кондиционирование с неприемлемой токсичностью может исключать применение алло-ТГСК у этой категории пациентов. Основания для более активного внедрения в практику методов с постепенным уменьшением интенсивности режимов кондиционирования появились после понимания, что донорский трансплантат оказывает иммунотерапевтический эффект против лейкоза, а трансплантация от сингенного донора (полностью генетически и иммунологически идентичный реципиенту однояйцовый близнец) менее эффективна для предотвращения рецидива заболевания, чем трансплантация от сиблинга (или сибса — родные брат или сестра — потомки одних родителей, но не близнецы), что используется в подходах адоптивной терапии — от инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) до назначения Т-лимфоцитов с измененным химерным антигенным рецептором (ХАР Т-клеточная тера-

пия). В результате исследований было показано, что именно эффект ТПЛ (т. е., иммунологические реакции донорских клеток против опухолевых клеток) является ответственным за эффективность ТГСК. Кроме того, появились основания для уменьшения токсичности кондиционирования по результатам клинических исследований: показано, что циклофосфамид с бусульфамидом способствовали уменьшению ССТ и улучшению выживаемости без лейкоза при ОМЛ без необходимости назначать миелоаблативное ТОТ [20]. Миелоаблативное кондиционирование при алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ среднего возраста (40–60 лет) в 1-й полной ремиссии не показало преимуществ над менее интенсивными — таков вывод рабочей группы ЕВМТ на основании изучения исходов лечения 2974 больных (1638 получали миелоаблативные режимы и 1336 — РИК) из 214 центров [21]. Появление новых эффективных режимов с редуцированной токсичностью становится все более частым за последнее время. Применение РИК и немиелоаблативных режимов кондиционирования при алло-ТГСК позволяет не только уменьшить токсичность и ССТ, но и расширить показания для алло-ТГСК пациентам с коморбидностью или больным старшего возраста.

Подготовительные режимы с РИК при алло-ТГСК могут, так же как и миелоаблативные режимы, способствовать как приживлению трансплантата, так и эрадикации гемобластоза с гемопоэзом пациента [22]. Чем менее интенсивен режим кондиционирования, тем больше требований к выраженности эффекта ТПЛ, учитывая более высокую частоту рецидивов после РИК алло-ТГСК. Также после РИК алло-ТГСК наблюдается более частое отторжение трансплантата, в связи с чем целесообразно исследовать состояние донорского химеризма, особенно если в ранний срок после ТГСК сложно исключить недостаточность функции трансплантата, например, вследствие цитомегаловирусной (ЦМВ) или герпетической инфекции. ТГСК после немиелоаблативных режимов кондиционирования часто сопровождается длительным смешанным химеризмом, что требует его оценки в динамике, поскольку снижение его уровней может говорить о недостаточном приживлении трансплантата и необходимости изменений режима иммуносупрессии или необходимости ИДЛ.

Одним из эффективных РИК стал разработанный германскими исследователями комбинированный режим FLAMSA при ОМЛ и МДС высокого риска ( $n = 75$ , медиана возраста — 52,3 года) с последовательной циторедукцией (флударабин, цитарабин и амсакрин), после 3-дневного отдыха — РИК (ТОТ, АТГ и циклофосфамид) и профилактической ИДЛ (с +120-го дня, при отсутствии РТПХ) [23]. ПО отмечен у 66 (88 %) пациентов. При медиане наблюдения 35,1 мес 2-летняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость



без лейкоза были 42 % и 40 % соответственно. Исходы у больных с рефрактерностью или с комплексными цитогенетическими aberrациями были идентичными с таковыми у пациентов в лучших прогностических подгруппах. При изучении долгосрочных исходов терапии по протоколу FLAMSA у 46 пациентов показано (Z. Jedlickova et al., 2016), что 7-летняя ОВ была 67 %, а в контрольной группе ( $n = 34$ ) — 31 % ( $p < 0,001$ ) [24]. Рецидив отмечен у 22 % исследуемых и в 53 % случаев в контрольной группе. В последующем появился вариант режима FLAMSA, в котором ТОТ было заменено бусульфаном, что привело к улучшению результатов: в группе из 12 пациентов, которые его получили, не отмечено рецидивов [25].

Как показали мексиканские исследователи (O. Cantú-Rodríguez et al., 2007), назначение РИК (бусульфан, циклофосфамид и флударабин) возможно в амбулаторном режиме, при этом из 132 пациентов 103 (78 %) смогли завершить алло-ТГСК вне стационара, а оставшиеся 29 (22 %) больных были помещены в госпиталь из-за лихорадки, мукозита, острой РТПХ или других осложнений [26]. Кроме того, РИК способствует снижению частоты и тяжести РТПХ ( $n = 301$ ; O. Cantú-Rodríguez et al., 2011) [27].

Для пациентов с распространенными стадиями гемобластозов ( $n = 1092$ ), неспособными перенести высокоинтенсивные режимы кондиционирования из-за возраста, высокого индекса коморбидности или тяжелой предлеченности, R. Storb et al. (2013) предложили режим кондиционирования с минимальной интенсивностью (низкодозовое ТОТ ± флударабин), направленный на более точную оценку эффекта «трансплантат против опухоли» (ТПО) отдельно от влияния кондиционирования, а также выраженности РТПХ, не усиливаемой токсичностью кондиционирования [28]. Пятилетняя ОВ была от 25 до 60 % и зависела преимущественно от коморбидности, группы риска заболевания и РТПХ. РТПХ в старшей популяции больных была не более выраженной, чем у молодых пациентов, получавших миелоаблативные режимы. Выраженный эффект ТПО наблюдался при всех заболеваниях, кроме распространенного ОЛЛ. Хотя у реципиентов неродственного трансплантата ( $n = 481$ ) РТПХ была более выраженной, чем при родственной трансплантации ( $n = 611$ ), величина эффекта ТПО была сравнима в обеих группах. При этом более высокий уровень эффекта ТПО отмечен у пациентов, имевших хроническую РТПХ, а не острую. Большинство рецидивов были ранними, когда иммунная система была скомпрометирована и еще не развилась эффект ТПО. Смертность, связанная с рецидивом, за 5 лет составила 34,5 %, а не связанная с рецидивом — 24 % (как правило, она была обусловлена осложнениями, ассоциированными с РТПХ). В данном исследовании для профилактики РТПХ применяли

микофенолата мофетил и ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус). Для улучшения результатов лечения необходимы новые способы контроля ранней прогрессии заболевания сразу после алло-ТГСК и эффективной профилактики РТПХ.

В работе B. Gyurkocza et al. (2010) изучался немиелоаблативный подход (ТОТ 2 Гр ± флударабин) при алло-ТГСК у 274 пациентов с ОМЛ, медиана возраста — 60 лет [29]. Кумулятивная частота острой РТПХ II, III и IV степени за 5 лет составила 38, 9 и 5 % соответственно, а хронической — 44 %. Исходы алло-ТГСК от родственных и неродственных доноров были сходными. Пятилетний риск смертности, связанной с рецидивом/прогрессированием и не связанной с рецидивом, был 42 % и 26 % соответственно. Хроническая РТПХ была ассоциирована с более низким риском рецидива. То есть эффективность алло-ТГСК при немиелоаблативном кондиционировании зависела только от эффекта ТПЛ.

Среди подходов, способствующих уменьшению ССТ, помимо использования РИК и немиелоаблативных режимов кондиционирования, немаловажным является поддерживающая терапия, особенно профилактика ЦМВ-инфекции и инвазивного аспергиллеза, ставшие стандартом помощи.

Большое значение придается разработке и совершенствованию систем для индивидуальной оценки степени риска ССТ (например, с учетом коморбидности). M. Sorror et al. (2005) на основании изучения данных 1055 реципиентов алло-ТГСК (из них с немиелоаблативным кондиционированием — 294 пациента и аблативным — 761) была разработана шкала коморбидности для прогнозирования исходов после алло-ТГСК (табл. 4) [30].

В зависимости от количества баллов по шкале НСТ-СІ определяется прогноз 2-летней летальности, не связанной с рецидивом, и 2-летней ОВ после алло-ТГСК (табл. 5).

Для адекватного выбора режима кондиционирования перед алло-ТГСК, помимо коморбидности, необходимо учитывать множество факторов, связанных со степенью агрессивности гемобластоза, а также ответом на предшествующее лечение. С целью оценки вклада этих рисков в исход трансплантации P. Armand et al. (2012) на основе ретроспективного изучения 1539 пациентов, которым проведена алло-ТГСК (как с миелоаблативным кондиционированием, так и с РИК), разработали так называемый индекс риска заболевания — DRI (disease risk index), учитывающий информацию о заболевании (острые и хронические лейкозы, МДС, ММ, ЛХ, НХЛ, хронические МПЗ) — (ХМПЗ), группе риска (цитогенетика), а также о состоянии ремиссии перед трансплантацией [31]. На основании этого выде-

Таблица 4. Шкала коморбидности НСТ-СІ (Hematopoietic cell transplantation comorbidity index)

Сопутствующая патология	Определение	Баллы
Аритмии	Фибрилляция или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
Кардиальная патология	Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса левого желудочка $\leq 50\%$	1
Воспалительные заболевания кишечника	Болезнь Крона или неспецифический язвенный колит	1
Диабет	Требуется терапии инсулинами или оральными гипогликемическими препаратами и не контролируется только диетой	1
Цереброваскулярные заболевания	Транзиторные нарушения мозгового кровообращения или инсульты	1
Психические расстройства	Депрессия/тревоги, требующие консультации психиатра и/или медикаментозного лечения	1
Заболевания печени	Хронические гепатиты, общий билирубин до 1,5 нормы или АЛТ/АСТ до 2,5 нормы	1
Ожирение	Индекс массы тела пациента $> 35 \text{ кг/м}^2$	1
Инфекции	Инфекции, требующие назначения антимикробной терапии после дня 0	1
Ревматические заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, смешанные заболевания соединительной ткани или ревматическая полимиалгия	2
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Требуется медикаментозного лечения	2
Умеренные/тяжелые нарушения функции почек	Уровень сывороточного креатинина более 2 мг/дл, либо необходимость диализа, либо трансплантация почки в анамнезе	2
Умеренные нарушения функции легких	DL CO и/или FEV <sub>1</sub> 66–80 %, одышка при легкой физической активности	2
Солитарные опухоли в анамнезе	Лечение в любое время в анамнезе, за исключением немеланомных опухолей кожи	3
Патология клапанов сердца	За исключением пролапса митрального клапана	3
Тяжелые нарушения функции легких	DL CO и/или FEV <sub>1</sub> $\leq 65\%$ , одышка в покое или требующая оксигенотерапии	3
Умеренные/тяжелые нарушения функции печени	Цирроз печени, общий билирубин более 1,5 нормы или АЛТ/АСТ более 2,5 нормы	3

**Примечание.** АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; DL CO – диффузионная способность легких (по окиси углерода); FEV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с.

Таблица 5. Прогноз летальности и ОВ [30]

Количество баллов по шкале НСТ-СІ	Двухлетняя летальность, не связанная с рецидивом, %	Двухлетняя ОВ, %
0	14	71
1–2	21	60
3 и более	41	34

лены 4 группы риска, существенно отличающиеся по 4-летней ОВ (от 64 % в группе низкого риска до 6 % в группе очень высокого риска) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (от 56 % в группе низкого риска до 6 % в группе очень высокого риска),

несмотря на возраст, интенсивность кондиционирования, источник трансплантата или тип донора. В последующем индекс DRI был протестирован на значительно большей выборке ( $n = 13\,131$ ) и уточнен (табл. 6), что позволяет использовать его в клинических исследованиях и при разработке новых режимов кондиционирования [32].

В работе J. Slack et al. (2013) при стратификации пациентов на основе индекса DRI изучалась эффективность РИК и алло-ТГСК у взрослых (18–69 лет) с гематологическими злокачественными неоплазиями ( $n = 100$ ) с использованием флударабина, кармустина, мелфалана и кроличьего АТГ (FBM-A) [33]. Режим FBM-A оказался эффективным и безопасным

Таблица 6. Уточненный индекс DRI для алло-ТГСК  
(по P. Armand et al., 2014)

Заболевание	Риск	Двухлет- няя ОВ, %
ЛХ (ПО), ХЛЛ (ПО, ЧО), ЛМК (ПО), индолентные НХЛ (ПО, ЧО), ОМЛ (БЦ, ПО), ХМЛ (ХФ)	Низкий	66
ХМЛ (распространенная фаза), ЛМК (ЧО), ХМПЗ (любая стадия), ОМЛ (ПрЦ, ПО), ОЛЛ (ПО1), Т-НХЛ (ПО, ЧО), ММ (ПО, ОХЧО, ЧО), агрессивные НХЛ (ПО, ЧО), МДС низкого риска с ПлЦ и ПрЦ (ранняя стадия и РС), ЛХ (ЧО), индолентные НХЛ (РС), ХЛЛ (РС)	Промежу- точный	51
Т-НХЛ (РС), ОМЛ (БЦ, РС), ЛХ (РС), МДС низкого (ПлЦ, РС) и высокого риска с ПрЦ (РС) и ПлЦ (ранняя стадия, РС), ОЛЛ (ПО2, ПО3), ОМЛ с ПлЦ (ПО) и с ПрЦ (РС), ЛМК (РС), ЛБ (ПО), ММ (РС)	Высокий	33
ХМЛ (бластный криз), ОЛЛ (РС), агрессивные НХЛ (РС), ОМЛ (ПлЦ, РС), ЛБ (ЧО, РС)	Очень высокий	23

**Примечание.** РС – распространенная стадия, БЦ – благоприятная цитогенетика, ПрЦ – промежуточная цитогенетика, ПлЦ – плохая цитогенетика, ОХЧО – очень хороший частичный ответ, ЛБ – лимфома Беркитта.

(острая РТПХ III–IV степени была у 8,1 %, хроническая – у 22 % больных за 2 года), а исходы алло-ТГСК, как оказалось, зависели только от индекса DRI, но не от возраста, пола, индекса коморбидности, типа донора или несовместимости по HLA.

При исследовании 459 пациентов после режима кондиционирования с минимальной интенсивностью оказалось, что низкое количество нейтрофилов в первые 3 нед после алло-ТГСК значительно увеличивало риск острой РТПХ и 5-летнюю смертность, не связанную с трансплантацией, но не было ассоциировано с риском рецидива [34]. Острая РТПХ ограничена преимущественно нарушениями со стороны кожи и кишечника, взаимодействующих с внешней средой посредством микробиома, нарушение которого может способствовать развитию реакции. Такое нарушение может быть связано с повторным и длительным применением антибиотиков широкого спектра действия у нейтропенических пациентов после циклической ХТ. Нейтропения и нарушенная микробиота могут приводить к провоспалительному состоянию с продукцией различных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6) и повышенной экспрессии HLA-DR и костимуляторных молекул не только на антиген-презентирующих клетках, но и на коже и кишечном эпителии, что становится мишенью для донорских Т-клеток и приводит в итоге к усилению манифестации РТПХ. При этом высокое количество лимфоцитов перед

трансплантацией было ассоциировано со снижением риска рецидива и общей смертности, но не с риском РТПХ или смертностью, не связанной с рецидивом. Это могло быть связано с возможным участием лимфоцитов в качестве посредников между антиген-презентирующими клетками хозяина, а в итоге – большее количество лимфоцитов приводило к более сильному эффекту ТПО. С другой стороны, поскольку количество лимфоцитов связано с интенсивностью предшествующей ХТ, направленной на редукцию опухолевой массы, низкий предтрансплантационный уровень лимфоцитов мог отражать химиорезистентность.

Возможности для РИК или немиелоаблативного кондиционирования улучшаются как с совершенствованием выбора перитрансплантационного вмешательства, так и новых методов поддерживающей терапии после алло-ТГСК. Так, немиелоаблативный режим кондиционирования BFR (бендамустин – изучался в эскалирующих дозах от 70 до 130 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней, флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней и ритуксимаб двумя дозами по 375 мг/м<sup>2</sup> и 1000 мг/м<sup>2</sup>) перед алло-ТГСК от совместимых сиблингов или неродственных доноров у пациентов с НХЛ ( $n = 41$ ) и ХЛЛ ( $n = 15$ ) продемонстрировал уменьшение миелосупрессии и РТПХ (I. Khouiri et al., 2014) [35]. Острая РТПХ II–IV степени встречалась в 11 %, а выраженная хроническая РТПХ – в 26 % (за 2 года). После медианы наблюдения 26 мес 2-летнего ОВ и ВБП были 90 % и 75 % соответственно. РИК на основе режима FCR (флударабин, циклофосфамид и высокие дозы ритуксимаба) для алло-ТГСК приводит к высокой частоте ПО, уменьшению рецидивов/прогрессирования и хорошей выживаемости у тяжело предлеченных пациентов с ФЛ (G. Laport et al., 2016) [36]. Для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ ( $n = 40$ ), в том числе и с рецидивами после ауто-ТГСК (77 %), а также получавших брентуксимаб ведотин перед алло-ТГСК (65 %), переносимость алло-ТГСК с РИК с гемцитабином, флударабином и мелфаланом была приемлемой (ССТ за 3 года – 17 %), а 3-летняя ОВ и ВБП были 75 % и 54 % соответственно [37]. РИК с децитабином, флударабином и ТОТ (2 Гр) перед алло-ТГСК при МДС, ХМЛ и ОМЛ индуцирует опухолеассоциированный антиген-специфический Т-клеточный ответ (M. Crujisen et al., 2016) [38]. Терапия ингибиторами тирозинкиназ до и после трансплантации при Ph(+)-лейкозах, особенно с достижением МРБ-негативности значительно улучшает результаты алло-ТГСК не только с ОЛЛ, но и в бластном кризе ХМЛ (H. Jiang et al., 2014) [39]. Назначение ибрутиниба после алло-ТГСК, выполненной больнымс рецидивом ХЛЛ ( $n = 27$ ), способствовало усилению эффекта ТПЛ (переход смешанного химеризма в полный, достижение МРБ-негативности даже после прекращения приема ибрутиниба), а также отсутствию РТПХ (C. Ryan et al., 2016) [40].

Исследования, проводимые с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью, показали хорошую клиническую эффективность, что свидетельствует о наличии иммунного эффекта ТПО (или ТПЛ) вне зависимости от степени миелоабляции, одновременно уменьшая осложнения химиолучевой терапии. В перспективе возможно более таргетное кондиционирование для уменьшения токсичности традиционного кондиционирования при алло-ТГСК. Изучается возможность применения радиоиммункондиционирования с применением анти-CD20 ( $^{131}\text{I}$ -тозитумаб и  $^{90}\text{Y}$ -ибритумаб) и анти-CD45 (на основе йода —  $^{131}\text{I}$ , иттрия —  $^{90}\text{Y}$ , висмута —  $^{213}\text{Bi}$  и астата —  $^{211}\text{At}$ ) радиокоъюгатов для таргетной циторедукции опухолевых клеток перед алло-ТГСК.  $^{131}\text{I}$ -анти-CD45-антитело в составе РИК с последующей алло-ТГСК показало хорошие результаты с приемлемой токсичностью при первичном исследовании как у пожилых (после 50 лет,  $n = 58$ ), так и молодых (до 50 лет,  $n = 15$ ) пациентов с распространенной стадией ОМЛ и МДС высокого риска [41, 42]. A. Chhabra et al. (2016) описали новую стратегию (пока только в эксперименте на мышах), при которой проводится иммунотерапевтическая предтрансплантационная элиминация ( $> 99\%$ ) ГСК КМ хозяина посредством антител к c-Kit, а также к CD47 (для увеличения захвата ГСК фагоцитами), что позволяет значительно улучшить приживление донорских ГСК [43]. Кроме того, применение немиелоаблативного кондиционирования способствовало значительному снижению стоимости ТГСК в развивающихся странах [44, 45].

#### Улучшение доступности донорских гемопоэтических стволовых клеток

Доступность доноров для ТГСК в настоящее время улучшилась и благодаря повышенным возможностям сбора периферических ГСК методом афереза (вместо аспирации КМ из тазовых костей в условиях операционной). Перед аферезом периферических ГСК донору назначаются инъекции гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (G-CSF) с/без плериксафора — селективного обратимого антагониста CXCR4 хемокинового рецептора на стволовых клетках, нарушающего лиганд-рецепторное взаимодействие ГСК с фактором стромальных клеток SDF1, что приводит к освобождению ГСК. Эффективность мобилизации периферических ГСК для ауто-ТГСК повышается после предварительной ХТ. ГСК для ауто-ТГСК, как правило, криоконсервируются, а после того как пациент подготовлен к трансплантации, их оттаивают и реинфузируют. При алло-ТГСК аферез обычно выполняется в день трансплантации, поэтому ГСК могут быть трансплантированы без необходимости криоконсервации. Не менее 80 % аллогенных трансплантаций у взрослых старше 20 лет выполняются

с использованием периферических ГСК. По данным систематического обзора 9 рандомизированных клинических исследований ( $n = 1521$ ), проведенных Кокрановским сообществом, ОВ пациентов после алло-ТГСК как при использовании периферических ГСК, так и ГСК КМ — не различалась [46].

Поскольку для большинства пациентов (около 70 %) выбор полностью совместимого донора (10/10) недоступен, они нуждаются в альтернативных донорах [47]. Возможности выбора альтернативного донора для выполнения алло-ТГСК для большинства больных стали более широкими. Под альтернативой понимают частично совместимого неродственного донора, гаплоидентичного родственного донора и трансплантацию пуповинных стволовых клеток. Обычно приемлемой альтернативой для частично совместимого неродственного донора является совместимость как минимум в 7/8 аллелей HLA-системы главного комплекса гистосовместимости (локусы A, B и C HLA I класса и сублокус DRB1 HLA II класса) при использовании типирования высокого разрешения [48]. При этом при наличии несовместимости более чем по одному из аллелей значительно возрастает риск ССТ по сравнению с полностью совместимым неродственным донором.

#### Гаплоидентичная трансплантация и профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

При гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) донором является HLA-гаплоидентичный родственник первой степени родства (родитель, сиблинг или ребенок), который частично совместим с пациентом, как минимум по одному из гаплотипов (совокупность аллелей на локусах одной хромосомы). Такой донор может быть доступен почти для всех пациентов. Исторически для гаплоидентичной трансплантации использовался только КМ, что приводило к неприемлемо высокому уровню летальной РТПХ и отторжения трансплантата, в связи с чем гапло-ТГСК изначально применялась в качестве терапии отчаяния с достаточно плохими результатами: высокая трансплантационная смертность (до 40 %), развитие тяжелой РТПХ, практически в половине случаев, и высокая вероятность отторжения трансплантата (более 15 %). Учитывая основную роль в развитии аллореактивности Т-лимфоцитов, для уменьшения этих рисков в дальнейшем появились методы Т-клеточной (или Т/В-клеточной) деплеции трансплантата *ex vivo*. Использовались различные методы, включая позитивную селекцию CD34<sup>+</sup>-клеток, но наилучшие результаты получены после удаления зрелых лимфоцитов с Т-клеточным рецептором  $\alpha\beta$  (TCR $\alpha\beta$ ) в сочетании с CD19-деплецией В-лимфоцитов [49, 50]. При этом остающиеся в трансплантате TCR $\gamma\delta$  Т-лимфоциты имеют низкий риск инициирования РТПХ, но



одновременно оказывают анти-ЦМВ-, анти-Эпштейна–Барр (ЭБВ) вирусоспецифический и противоопухолевый ответы в сочетании с удалением CD19 В-клеток с целью профилактики ЭБВ-ассоциированного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПЛПЗ). Такой подход, чаще используемый в педиатрической практике, позволил существенно уменьшить риск РТПХ. По данным ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, вероятность первичного приживления трансплантата из периферических ГСК у пациентов с ОМЛ высокого риска ( $n = 33$ ) от неродственных ( $n = 20$ ) и гаплоидентичных ( $n = 13$ ) доноров составила 100 %, кумулятивная частота острой РТПХ II–III степени – 39 %, хронической – 30 %, ССТ – 10 %, ОВ за 2 года – 67 % [51]. У взрослых TCR $\alpha\beta$ -деплеция также эффективна перед гапло-ТГСК, что продемонстрировано у 34 пациентов с острыми лейкозами: острая РТПХ III–IV степени была у 5,9 %, а хроническая – у 6,1 %, годовичная ОВ зафиксирована у 54 % пациентов [52].

Приживление трансплантата значительно повысилось после внедрения в практику, помимо Т-клеточной деплеции, назначения «мегадоз» стволовых CD34-клеток (медиана – 13,8 млн/кг массы тела пациента, по сравнению с 5 млн/кг, необходимыми для совместимой родственной или совместимой неродственной трансплантации) [53]. Еще одним из способов преодоления РТПХ стала обогащенная Т-клетками гапло-ТГСК в сочетании с интенсивной фармакологической иммуносупрессией, включая АТГ. В 2006 г. группа китайских исследователей (D. Lu et al.) показала, что ОВ при ТГСК от HLA-идентичных сиблингов ( $n = 158$ ) и гаплоидентичных семейных доноров ( $n = 135$ ) была сопоставимой [54]. Особенностью исследования стала интенсивная профилактика РТПХ (циклоспорин А, метотрексат и микофенолата мофетил, а группе, получившей гапло-ТГСК, дополнительно назначался АТГ) и комбинированный трансплантат, состоящий из стимулированных G-CSF как периферических ГСК, так и КМ донора (так называемый неманипулируемый КМ). Протокол для гапло-ТГСК получил название GIAC (от – G-CSF, назначаемый всем семейным донорам + интенсивная иммуносупрессия реципиенту (цитарабин, бусульфид, циклофосфамид, дериват ломустина Me-CCNU) + АТГ + комбинация периферических ГСК с КМ). В исследовании X. Huang et al. (2006) по протоколу GIAC гапло-ТГСК выполнена у пациентов с ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ и МДС ( $n = 171$ ); при большой несовместимости по системе АВ0 проводилась деплеция эритроцитов [55]. Всем больным назначалась профилактика РТПХ (циклоспорин А, микофенолата мофетил и короткий курс метотрексата). Такой подход позволил без Т-клеточной деплеции (а наоборот – с повышенным содержанием Т-клеток) ограни-

чить частоту РТПХ, не превышавшую таковую при HLA-идентичной алло-ТГСК, и хорошего эффекта ТПЛ без отторжения трансплантата. В 2009 г. опубликованы обновленные положительные результаты этой группы по изучению GIAC гапло-ТГСК у 250 пациентов с острыми лейкозами (включая наблюдение за 117 больными из вышеуказанной работы) [56]. С целью улучшения результатов использования ГСК неманипулированного КМ итальянская группа в комплексной терапии, направленной на уменьшение РТПХ при гапло-ТГСК, назначала анти-CD25-антитело базиликсимаб, что позволило снизить частоту острой РТПХ до 29 %, а хронической – до 17 % [57].

Эффективным способом уменьшить не только степень РТПХ, но и риск рецидива при гапло-ТГСК, стала инфузия донорских Т-регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>-клеток (Tregs) совместно с традиционными Т-клетками (и CD34-клетками) с целью уменьшения антинеопластического иммунного ответа, что обеспечивает протективный эффект («эффект зонтика») Tregs для традиционных Т-клеток [58]. Только у 6 из 43 пациентов с острыми лейкозами высокого риска развилась острая РТПХ, а хронической РТПХ не отмечено ни у кого в этом исследовании. Следует отметить, что никакой другой посттрансплантационной терапии, направленной на профилактику РТПХ, не назначалось. Частота рецидивов была существенно меньше (у 2 из 41 больного при медиане наблюдения 46 мес), чем в группе исторического контроля.

Одной из новых изучаемых стратегий для улучшения исходов гапло-ТГСК является применение деплеции CD45RA наивных Т-клеток донора, что приводило к более быстрому приживлению трансплантата, отсутствию острой РТПХ, быстрой реконституции Т-клеток памяти, а также предотвращению инфекционной смертности, как показано в исследовании, включившем 17 тяжело предлеченных пациентов с гемобластомами [59].

НК-клетки являются важными эффекторными клетками врожденной иммунной системы, способными быстро убивать чужеродные и трансформированные клетки без предварительной иммунизации. Ингибирующие киллерную функцию рецепторы (KIR) НК-клеток обычно связывают молекулы МНС I класса собственных клеток, в то время как активация НК-клеток развивается, если KIR-рецепторы не находят свой лиганд (МНС-I) при контакте с клеткой. Применение аллореактивных донорских НК-клеток может значительно улучшить результаты лечения при гемобластомах, что продемонстрировано в некоторых исследованиях при ОМЛ и ММ [60, 61]. После алло-ТГСК НК-клетки атакуют преимущественно гемопоэтические клетки хозяина, а не другие ткани, являющиеся обычными мишенями Т-клеточной опосредованной РТПХ [62]. При этом аллореактивные



НК-клетки убивают и дендритные клетки хозяина, что предотвращает презентацию антигенов хозяина донорским Т-клеткам, т. е. это решающий шаг, инициирующий РТПХ. Инфузия донорских НК-клеток уменьшает также и риск рецидива заболевания, как показано на примере лечения ОМЛ. В последнее время активно изучаются возможности иммунотерапии гемобластозов и солидных опухолей донорскими НК-клетками без проведения собственно алло-ТГСК [63–65] или совместно с ауто-ТГСК — лечение рецидивирующей ММ [61].

Одним из наиболее многообещающих подходов к профилактике РТПХ у взрослых в настоящее время стал высокодозный циклофосфамид (50 мг/кг) в +3-й и +4-й дни после гапло-ТГСК с неманипулируемыми ГСК (в том числе и после немиелоаблативного режима кондиционирования — мини-гапло-ТГСК), обладающий способностью вызывать апоптоз активированных аллореактивных Т-клеток донора и реципиента [66]. При этом ГСК донора инактивируют циклофосфамид (за счет высокой концентрации в них альдегиддегидрогеназы). В крупном ретроспективном исследовании S. Ciurea et al. (2015) показали, что ОВ была одинаковой при лечении ОМЛ у взрослых после гапло-ТГСК ( $n = 192$ ), в программу профилактики РТПХ которой входил посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦ), и HLA-совместимой неродственной (8/8) трансплантации ( $n = 1982$ ) с традиционной профилактикой РТПХ [67]. В группе, получавшей ПТЦ, не выявлено случаев ЭБВ-ПЛПЗ в течение первого года наблюдения. Использование немиелоаблативного кондиционирования при гапло-ТГСК с последующей ПТЦ-профилактикой РТПХ у 372 пациентов также показало сходные с предыдущими результаты с низким уровнем РТПХ, а риск рецидива был сравним с таковым при HLA-совместимой неродственной ТГСК [68]. Подход с ПТЦ позволил успешно преодолеть значительную степень различий по белкам HLA у доноров при мини-гапло-ТГСК у 185 пациентов с гематологическими заболеваниями (в 159 случаях различия затрагивали 3 или 4 HLA-антигена) без ухудшения исходов трансплантации [69]. Следует отметить, что после применения ПТЦ для профилактики РТПХ при гапло-ТГСК в исследовании 785 пациентов не отмечена также и ЭБВ-ПЛПЗ [70]. Сравнительное исследование (A. Ruggeri et al., 2016) эффективности профилактики РТПХ после гапло-ТГСК у взрослых больных ОМЛ при назначении ПТЦ ( $n = 193$ ) или АТГ ( $n = 115$ ) убедительно продемонстрировало не только меньшую частоту РТПХ после ПТЦ в сравнении с АТГ, но и лучшую выживаемость без лейкоза и безрецидивную выживаемость, а также более низкую смертность, не связанную с рецидивом [71]. При мини-гапло-ТГСК остается проблема повышенного рецидивирования (при на-

значении ПТЦ в +3-й и +4-й дни), которая может быть связана с элиминацией эффекта ТПЛ после ПТЦ или с немиелоаблативным режимом кондиционирования. При ретроспективном изучении (ЕВМТ, 2016) влияния миелоаблативных режимов кондиционирования ( $n = 425$ ) против РИК ( $n = 271$ ) при гапло-ТГСК у больных ОМЛ высокого риска или ОЛЛ с профилактикой РТПХ на основе ПТЦ не отмечено разницы в частоте РТПХ или ОВ [72].

Продолжается изучение возможных более адекватных вариантов назначения ПТЦ, в том числе включая стандартные препараты для профилактики РТПХ. Так, A. Raiola et al. (2013) ПТЦ назначали в +3-й и +5-й дни, а со дня 0 дополнительно назначали циклоспорин А и микофенолата мофетил, что привело к хорошему приживлению трансплантата и очень низкому уровню острой и хронической РТПХ при стандартном риске рецидивов [73]. В Санкт-Петербурге в клиническом исследовании (О. Пирогова и др., 2016; NCT02294552) для профилактики РТПХ после алло-ТГСК от неродственного донора с использованием периферических ГСК назначение такролимуса и микофенолата мофетила, помимо ПТЦ, продемонстрировало хорошую эффективность у 110 взрослых пациентов [74]. Изучается также эффективность более низких доз циклофосфамида для профилактики РТПХ.

D. Grosso et al. (2011, 2015) разработали новый обнадеживающий 2-ступенчатый подход к миелоаблативной гапло-ТГСК гемобластозов с РИК, способствующий снижению смертности, не связанной с рецидивом, и улучшающий ОВ [75, 76]. Двадцать восемь пациентов с ранней стадией заболевания раздельно получили лимфоидную и миелоидную порцию трансплантата. Донорам проводили аферез  $2 \times 10^8$ /кг CD3<sup>+</sup>-клеток, затем они 5 дней получали G-CSF, после чего выполнялся сбор CD34<sup>+</sup> ГСК (с позитивной селекцией CD34<sup>+</sup> ГСК и минимумом CD3<sup>+</sup>-клеток в трансплантате). Реципиент после ТОТ (фракционно, всего 12 Гр) получал ИДЛ, а через 2 дня — циклофосфамид (60 мг/кг/день, 2 дня). Миелоидная порция трансплантата назначалась через 24 ч после окончания циклофосфамида. С –1-го дня проводилась профилактика РТПХ (микофенолата мофетил и такролимус). С +1-го дня назначался G-CSF. Двухлетняя частота РТПХ I–IV и III–IV степени составила 39,3 % и 3,6 % соответственно. Ни один пациент не умер от РТПХ или инфекции, но у 6 развился рецидив, из них 5 умерли. Двухлетняя выживаемость, свободная от заболевания, была 74 %, а 2-летняя ОВ — 77,3 %.

Интересным вариантом профилактики и лечения РТПХ является назначение руксолитиниба, блокирующего работу JAK1/2 киназ, и обычно применяемого при лечении ПМФ. Руксолитиниб также вызывает супрессию многих провоспалительных цитокинов

(IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\lambda$ , TNF- $\alpha$ ) и дендритных клеток, которые значительно повышены при РТПХ [77–79]. Кроме того, этот препарат нарушает активацию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток через сигнальный путь STAT и повышает количество FoxP3<sup>+</sup> Tregs, что также уменьшает клинические проявления РТПХ [80, 81]. В Санкт-Петербурге проводится клиническое исследование совместной эффективности руксолитиниба и ПТЦ для профилактики РТПХ при алло-ТГСК у больных миелофиброзом (NCT02806375) [82]. Руксолитиниб был также весьма эффективен при рефрактерной к кортикостероидам острой и хронической РТПХ при исследовании 95 пациентов после алло-ТГСК: общий ответ (ОО) составил 81,5 % при острой РТПХ и 85,4 % — при хронической [83]. Перспективным направлением для снижения риска РТПХ оказалось назначение гипометилирующего агента азацитидина в раннем посттрансплантационном периоде (в среднем на +40-й день), а количество курсов терапии было обратно пропорционально риску развития РТПХ [84]. Кроме того, азацитидин (в сочетании с ИДЛ) улучшал лечение рецидива у больных ОМЛ, с МДС или миело-пролиферативным синдромом [85, 86], а также приводил к усилению реакции ТПЛ за счет увеличения уровня Treg [87].

J. Koreth et al. (2012) для профилактики РТПХ при HLA-частично совместимой неродственной трансплантации с РИК у 45 пациентов с успехом применили короткий курс бортезомиба в дни +1, +4 и +7 после инфузии периферических ГСК совместно с такролимусом и метотрексатом, на фоне которого острая РТПХ II–IV степени за 180 дней составила 22 %, а хроническая годовичная РТПХ — 29 % [88].

В качестве профилактики РТПХ при гапло-ТГСК также стала использоваться котрансплантация мезенхимальных стволовых клеток, которые обладают иммуномодулирующим эффектом и способствуют приживлению трансплантата, уменьшают частоту РТПХ, ускоряют восстановление лимфоцитов и уменьшают риск отторжения трансплантата [89–92]. В то же время количество таких клеток, полученных от донора, недостаточно для клинического использования, что требует культивирования мезенхимальных клеток *in vitro* с возможным нарушением их свойств.

Новые методы профилактики РТПХ привели к значительному улучшению результатов гапло-ТГСК, а степень различия по белкам HLA-системы между донором и реципиентом уже не рассматривается фактором риска или плохого прогноза после гапло-ТГСК. Более того, результаты ретроспективных анализов демонстрируют сходную выживаемость пациентов после гапло-ТГСК (без Т-клеточной деплеции, неманипулируемыми ГСК) и HLA-совместимой родственной или HLA-совместимой неродственной алло-ТГСК. Так, в работе A. Di Stasi et al. (2014) не вы-

явлено существенной разницы в исходах гапло-ТГСК ( $n = 32$ , 14 %) и HLA-совместимой (10/10) родственной ( $n = 87$ , 38 %) или неродственной ( $n = 108$ , 48 %) алло-ТГСК у больных ОМЛ и с МДС [93]. По данным A. Raiola et al. (2014), гапло-ТГСК ( $n = 92$ ) была сравнима по результатам с трансплантацией от донора — HLA-идентичного сиблинга ( $n = 176$ ), а выживаемость после неродственной трансплантации пуповинной крови ( $n = 105$ ) уступала таковой при гапло-ТГСК [94]. У детей с ОЛЛ высокого риска ( $n = 129$ ) исходы гапло-ТГСК также были не хуже, чем у получивших трансплантацию пуповинной крови [95]. Сравнимые с литературными данными результаты лечения детей с ОМЛ крайне неблагоприятного прогноза ( $n = 18$ ) после гапло-ТГСК (неманипулируемыми ГСК) с немиелоаблативным кондиционированием показаны Н. Субботиной и др. [96]. Кроме того, целесообразно учитывать уже известные минорные антигены, которые также могут оказывать влияние на течение РТПХ. Так, в исследовании результатов алло-ТГСК ( $n = 922$ ) от полностью (10/10) HLA-совместимых неродственных доноров (R. Carapito et al., 2016) идентифицирован антиген *MICA* (MHC class I chain-related gene A), несовместимость по которому ( $n = 113$ ) увеличивала риск острой (III–IV степени) и хронической РТПХ, а также смертности, не связанной с рецидивом, соответственно в 1,83, 1,5 и 1,35 раза [97]. В то же время у пациентов с *MICA*-несовместимостью было отмечено уменьшение риска рецидива при 6-летней медиане наблюдения (10,2 % против 18,3 %). Однако на ОВ, а также выживаемость без рецидива наличие *MICA*-несовместимости эффекта не оказало. При анализе 10 679 пациентов с ОМЛ, которым проводилась ТГСК от HLA-совместимого сиблинга ( $n = 9815$ ) или гапло-идентичного донора ( $n = 864$ ), не выявлено разницы в вероятности рецидива, что предполагает наличие сходного эффекта ТПЛ в этих группах (EBMT, 2016) [98].

На основе имеющихся результатов применения гапло-ТГСК основными ее преимуществами являются повышенная и быстрая доступность высокомотивированных HLA-гаплоидентичных доноров, возможность получения адекватной дозы ГСК, быстрая доступность донора при необходимости ИДЛ, более низкая стоимость заготовки трансплантата, более выраженный эффект ТПЛ у пациентов с ОМЛ высокого риска после гапло-ТГСК, чем после ТГСК от HLA-совместимого сиблинга (меньшее число рецидивов). Главные недостатки гапло-ТГСК связаны с высокой частотой РТПХ при отсутствии эффективной профилактики и относительно высоким риском отторжения трансплантата, а также риском рецидива. Кроме того, одним из серьезных ограничений гапло-ТГСК остается высокая частота потенциально летальных инфекционных осложнений, связанная с затяжным восстановлением иммунной системы.

**Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной (плацентарной) крови**

С 1988 г. проводятся трансплантации пуповинной (плацентарной) крови [99], что значительно увеличило шанс обнаружения совместимого неродственного донора для пациентов, не имеющих сиблингов. Свойства ГСК пуповинной крови позволяют быть совместимыми с реципиентом в 4–6/6 аллелей HLA-системы (HLA A, B и DRB1). Однако количество стволовых клеток в 1 единице пуповинной крови низкое относительно веса взрослого пациента, что требует применять различные методы увеличения количества стволовых клеток, включая трансплантацию 2 доз пуповинной крови. Недостатками такой трансплантации являются повышенная частота отторжения трансплантата, а на фоне иммуносупрессии — повышенный риск возникновения инфекционных осложнений, обусловленных «наивностью» иммунных клеток пуповинной крови, которые ранее не подвергались воздействию различных патогенов. Кроме того, при необходимости позднее использовать ИДЛ, такой возможности при трансплантации пуповинной крови нет. Согласно, преимущественно ретроспективным данным, показатели выживаемости (без лейкоза и ОВ) при использовании различных альтернативных доноров сходные, однако они более низкие после использования пуповинной крови, чем после ТГСК от совместимых доноров (родственных и неродственных) [100]. Среди пациентов с острыми лейкозами и МДС (Fred Hutchinson Cancer Research Center), имевших минимальную остаточную болезнь перед трансплантацией, вероятность ОВ после трансплантации неродственной пуповинной крови (4–6/6,  $n = 140$ ) была, как минимум, так же благоприятна, как после трансплантации от HLA-идентичного неродственного донора (10/10,  $n = 344$ ) и значительно выше, чем вероятность после трансплантации HLA-частично совместимого неродственного донора (9/10,  $n = 98$ ), а вероятность рецидива была ниже в группе трансплантированных с использованием пуповинной крови, чем в любой из двух других групп [101].

Пуповинная кровь практически не применяется для ауто-ТГСК при лейкозах, так как, по данным различных исследований, у детей, заболевших впоследствии лейкозами, в пуповинной крови выявлялись предлейкемические и лейкемические опухолевые клетки, что может способствовать рецидиву заболевания. Аутологичные стволовые клетки пуповинной крови также не могут использоваться для лечения генетических заболеваний, поскольку они содержат генетические дефекты. По данным J. Passweg et al. (EBMT, 2016), с 2007 по 2014 г. проведено очень небольшое количество ауто-ТГСК с использованием пуповинной крови: тяжелая АА ( $n = 6$ ), НХЛ ( $n = 3$ ), нейробластома ( $n = 3$ ), МДС ( $n = 2$ ), МПЗ ( $n = 1$ )

и другое солидное злокачественное заболевание ( $n = 1$ ) [13]. В то же время имеются единичные публикации об эффективности ауто-ТГСК с пуповинной кровью при ОЛЛ, когда после терапии рецидива ОЛЛ (нейролейкемия) 3-летней девочке была проведена миелоаблативная химиолучевая терапия и выполнена инфузия собственной пуповинной крови с последовавшей полной ремиссией в течение 20 мес наблюдения [102].

**Инфузия донорских лимфоцитов**

ИДЛ стала рутинной процедурой после алло-ТГСК. В практической деятельности она активно применяется после алло-ТГСК при начинающихся признаках рецидива заболевания (утрата донорского химеризма), для лечения неполного приживления трансплантата или в некоторых случаях для профилактики рецидива [103]. Для уменьшения токсичности ИДЛ проводят в постепенно возрастающих дозах. При остром лейкозе, рецидивировавшем после алло-ТГСК, 2-летняя ОВ составляет всего 14–16 %, а лучшим подходом остается достижение 2-й ремиссии с последующей консолидацией ИДЛ или 2-й алло-ТГСК. ИДЛ оказалась наиболее эффективной при ХМЛ. Многочисленные исследования показали, что ИДЛ после цитогенетического или гематологического рецидива ХМЛ (после аллогенной трансплантации) вызывает в более чем 70 % случаев стойкую полную цитогенетическую ремиссию. При других гемобластозах эффективность ИДЛ значительно ниже: так, при ММ ОО достигает 45 %, а ПО — 25 % больных. При этом стойкий ПО отмечен только у половины пациентов с ММ, достигших ПО. ИДЛ при МДС позволяет достичь ремиссии у 33–40 %, при ОМЛ ПО отмечен только у 15–29 %, а у больных ОЛЛ — в 5–18 % случаев [104]. Однако большинство ответов не были стойкими (с медианой ОВ 11 нед после ИДЛ) и сопровождалась высокой смертностью, связанной с лечением [105]. Изучается также риск-адаптированный подход для определения необходимости более раннего (профилактического) назначения ИДЛ после алло-ТГСК для предотвращения рецидива и улучшения клинического исхода. В исследовании P. Krishnamurthy et al. (2013), посвященном эффективности ИДЛ с профилактической или лечебной целью у 119 пациентов с ОМЛ или МДС после РИК алло-ТГСК с Т-клеточной деплецией, 5-летняя ОВ составила 40 % у получивших ИДЛ при рецидиве, в отличие от ОВ 80 % — у больных, которым ИДЛ назначали для профилактики [106]. В уже упоминавшемся немецком ретроспективном исследовании (Z. Jedlickova et al., 2016) изучения долгосрочных результатов адъювантной трансфузии донорских лимфоцитов (аТДЛ) пациентам с ОМЛ с ПО и без РТПХ через, как минимум, 120 дней после алло-ТГСК с РИК по протоколу FLAMSA



показано, что в этой группе 7-летняя ОВ была 67 %, а в контрольной — 31 % ( $p < 0,001$ ) [24]. При этом рецидив развился у 22 % больных, несмотря на аТДЛ, хотя в контрольной группе рецидивировали 53 %. Исследования эффективности ИДЛ при ХЛЛ и НХЛ низкой степени злокачественности ограничены (небольшое количество алло-ТГСК при этих заболеваниях), однако РТПХ у таких пациентов также отмечалась. У пациентов с ЛХ после алло-ТГСК ИДЛ с целью профилактики рецидива может приводить к ОО в 40 %. Для увеличения активности такой терапии при различных онкогематологических заболеваниях предварительно проводят химиоиммунотерапию с лимфодеплецией (алемтузумаб, АТГ, метрономная терапия циклофосфамидом), добавлением гипометилирующих агентов (5-азацитидин), бортезомиба, леналидомида, блокаторов программируемой смерти PD-1 и его лиганда (PD-L1) и др.

#### Цитотоксические Т-лимфоциты и модификация аффинности Т-клеточных рецепторов

Терапия цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) может быть использована как против широкого спектра опухолеассоциированных антигенов (в частности, при острых лейкозах), так и вирусных антигенов, ассоциированных с развитием лимфом, а также микроокружения. Среди ЦТЛ, как CD4, так и CD8 Т-лимфоциты, повышенной цитотоксичностью обладают преимущественно их наивные предшественники с иммунофенотипом CD27, но не CD57 (фенотип клеток памяти). Для индукции таких ЦТЛ в культуру клеток вводят IL-7, IL-15 и IL-2. «Обучение» культуры ЦТЛ происходит преимущественно с помощью дендритных клеток реципиента, представляющих Т-клеткам требуемый антиген. Кроме того, используются различные техники для удаления аутореактивных клонов и супрессорных клеток опухолевого микроокружения.

Способность неселективных донорских лимфоцитов усиливать ТПЛ, а также эффективность ИДЛ в предотвращении и лечении ЭБВ-ПЛПЗ, впервые была продемонстрирована в 1996 г. R. O'Reilly et al. [107]. Это привело к созданию более селективных клонов ЦТЛ, которые, как оказалось, еще и значительно уменьшают риск РТПХ. Кроме того, с успехом используются и аутологичные ЦТЛ. В исследовании Н. Heslop et al. (2010) показано, что при инфузии ЭБВ-специфичных ЦТЛ после алло-ТГСК 114 больным для профилактики ( $n = 101$ ) или лечения ( $n = 13$ ) ЭБВ-ПЛПЗ ни у кого из группы профилактики не развилось ПЛПЗ, а у 11 из 13 пациентов, получавших ЦТЛ с лечебной целью, при биопсии подтвержден ПО [108]. Согласно историческим данным, ЭБВ-ПЛПЗ после алло-ТГСК развиваются более чем у 10 % пациентов. Учитывая, что обычно примерно

у 40 % больных ЛХ или НХЛ присутствуют вирусные антигены ЭБВ (*LMP1*, *LMP2*, *EBNA1*), таким пациентам возможно проведение инфузии ЭБВ-специфичных ЦТЛ. С. Bollard et al. (2014) показали высокую эффективность аутологичных ЦТЛ против вирусных антигенов ЭБВ *LMP1* и *LMP2*, но не *EBNA1*, так как он плохо процессируется белками МНС в качестве адъювантной терапии: индукция устойчивого ответа (медиана — 3,1 года) без существенной токсичности достигнута у 28 из 29 больных с ЭБВ-ассоциированными лимфомами рефрактерного течения или высокого риска [109].

Иммунокомпрометированные пациенты имеют высокий риск жизнеугрожающих заболеваний, ассоциированных не только с ЭБВ-инфекцией, но и с ЦМВ, аденовирусом (AB), ВК-вирусом и HHV6-вирусом. Показана возможность создания и инфузии эффективных мультиспецифичных ЦТЛ против нескольких вирусов одновременно, что намного более целесообразно с клинической точки зрения. Так, A. Leen et al. (2006, 2014) создали 3- и 5-вирусо-специфичные Т-клетки (ЦМВ + AB + ЭБВ и ЦМВ + AB + ЭБВ + ВК + HHV6), что позволяло безопасно восстановить вирусоспецифичный иммунитет пациентов [110, 111]. При этом уменьшение вирусной нагрузки приводило к стойкому клиническому улучшению. Среди других осложнений серьезную угрозу представляют собой грибковые инфекции, которые сложно поддаются терапии современными противогрибковыми средствами. Для решения этой проблемы успешно испытываются ЦТЛ с антигенами против *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* и других грибковых инфекций [112]. Имеются также разработки мультиспецифичных противогрибковых Т-клеток, которые могут применяться и профилактически.

Опухолеассоциированные антигены пациентов с лейкозами (*BCR-ABL*, *PML-RARA*, *WT1*, *Survivin*, *MAGE-A3*, *PRAME*, *Pr3*, *NE* и др.) также могут быть использованы для создания эффективных как моноспецифичных, так и мультиспецифичных (к трем или пяти антигенам одновременно) ЦТЛ для усиления противоопухолевого ответа после алло-ТГСК [113, 114]. Профилактическая инфузия антигенспецифических ЦТЛ (с *BCR-ABL*-, *PR1*- и *WT1*-антигенами) при ХМЛ после алло-ТГСК приводила к молекулярной ремиссии без индукции РТПХ [115]. Одним из ограничений адоптивной Т-клеточной терапии является недостаточная экспрессия опухолеассоциированных антигенов, присутствующих в злокачественной клетке, что может затруднять ее распознавание ЦТЛ. Создание мультиспецифичных ЦТЛ к нескольким опухолеассоциированным антигенам, а также назначение ХТ перед инфузией ЦТЛ позволит повысить восприимчивость к терапии. Эффективность мультиспецифичного подхода к созданию ЦТЛ продемон-

стрирована и для пациентов с ЭБВ-негативными лимфомами (ЛХ и НХЛ), которым проводили ауто-ТГСК [116]. Применение мультиспецифичных ЦТЛ к опухолассоциированным антигенам вне зависимости от HLA-статуса пациента может значительно улучшить лечение многих онкогематологических заболеваний и облегчить создание универсальной противоопухолевой Т-клеточной терапии. Выяснение опухолассоциированных антигенов так называемой стволовой клетки лейкоза, или лимфомы, позволит создавать еще более высокоспецифичные ЦТЛ. Предварительные исследования при ЛХ показывают, что на такие клетки уже можно воздействовать таргетно [117].

Более эффективной является иммунотерапия ЦТЛ с выделением из опухолевого материала и последующей *ex vivo* активацией и размножением аутологичных опухолеспецифичных Т-клеточных клонов, инфильтрирующих опухоль. Метод был разработан и стал применяться для лечения меланомы [118, 119], а в последующем — и других злокачественных опухолевых заболеваний. Приготовленные таким образом Т-клетки вводятся в организм пациента после предварительной ХТ (ЛТ), направленной на уменьшение опухолевой массы и удаление иммуносупрессивных клеток: Tregs, супрессорных клеток миелоидного происхождения (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs) и незрелых дендритных клеток. В 2016 г. K. Noonan et al. были использованы аутологичные лимфоциты, инфильтрирующие КМ, для лечения 25 пациентов с ММ (в комбинированной терапии с ауто-ТГСК), что привело к выраженной редукции опухолевой массы (включая так называемый измеряемый антимиеломный иммунный ответ) и увеличению ВБП [120].

Известно, что клональная эволюция опухоли приводит к потере опухолеспецифичных антигенов или к Т-клеточной супрессии посредством продукции различных цитокинов, например TGF- $\beta$ , привлечения супрессорных клеток, что может уменьшать эффективность Т-клеточной терапии в динамике. Методы синтетической биологии могут помочь преодолеть эти проблемы путем создания с помощью генной инженерии аутологичных Т-клеток, экспрессирующих искусственный Т-клеточный рецептор (ТКР) с повышенной аффинностью или ХАР, распознающие известные таргетные антигены опухоли.

Для усиления аффинности ТКР ЦТЛ из крови/КМ выделяют наивные Т-клетки/стволовые клетки крови с последующим переносом на них с помощью вирусного вектора клонированного ТКР из инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов или ТКР с уже известной специфичностью, а также полученного при иммунизации мышей. Перед инфузией заранее размноженных таких клеток с опухолеспецифичным ТКР пациенту также необходимы предварительные ХТ и ЛТ. В исследовании T. Ochi et al. (2011) исполь-

зован ретровирусный вектор, кодирующий короткие интерферирующие РНК (siRNA), для создания ТКР с *WT1*-антигеном [121]. Показано, что ЦТЛ с *WT1*-ТКР от пациентов с лейкемией успешно лизировали аутологичные опухолевые клетки, но не гемопоэтические клетки-предшественники. В работе I. Tawara et al. (2015) по созданию *WT1*-ТКР-лимфоцитов показано, что инфузия таких лимфоцитов рефрактерным и рецидивирующим пациентам с МДС и ОМЛ является безопасной и переносимой, а также приводит к снижению опухолевых клеток в крови и КМ [122]. *WT1*-антиген, как оказалось, высоко экспрессируется и на опухолевых плазмочитах у больных ММ, представляя собой новую цель для иммунотерапии. При этом он минимально экспрессируется на нормальных тканях. G. Koehne et al. (2015) показали, что инфузия *WT1*-специфических донорских лимфоцитов 4 пациентам с рецидивирующей ММ после алло-ТГСК у 2 больных привела к ПО, который сохранялся более 2 лет после инфузии [123]. A. Rappoport et al. (2015) представили результаты I/II фазы исследования аутологичных Т-клеток, экспрессирующих ТКР, который сконструирован с помощью лентивирусного вектора для распознавания раковых антигенов *NY-ESO-1* и *LAGE-1* у HLA-A201 позитивных больных ММ [124]. У 20 пациентов с антигенпозитивной ММ проведенная через 2 дня после ауто-ТГСК инфузия модифицированных Т-клеток была хорошо переносима без клинических признаков синдрома высвобождения цитокинов. Отмечалось длительное персистирование Т-клеток с модифицированным ТКР в КМ (у большинства больных — до 2 лет), хотя в других более ранних исследованиях персистирование и экспрессия Т-клеток с модифицированным ТКР не превышала месяца. Прогрессирование заболевания было ассоциировано с потерей персистенции Т-клеток или исчезновением антигена с опухолевых клеток. У 16 (80 %) из 20 больных с распространенной ММ был получен обнадеживающий ответ с медианой ВБП длительностью 19,1 мес. Проводятся также клинические исследования ТКР и с некоторыми другими антигенами при ММ (*CSI*, *Dickkopf-1*, *HM1.24*, *MAGE-A3* и др.).

#### Собственные данные

Мы ретроспективно проанализировали когорту из 19 пациентов с гемобластомами и АА, которым проведена родственная алло-ТГСК с 2002 по 2010 г. в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Большинство из них были мужчинами (16/19). Медиана возраста больных составила 30 лет (интервал — 18–59 лет). В возрасте 18–45 лет были 74 %, старше 45 лет — 26 % пациентов. По нозологическим формам алло-ТГСК чаще проводилась у больных острыми лейкозами (8/19), среди которых 5 были с ОЛЛ (1 — с Т-клеточной дифференциров-



кой), а 3 — с ОМЛ: М2-вариант ( $n = 2$ ) и М5b-вариант ( $n = 1$ ) по FAB-классификации. Остальные исследуемые страдали тяжелой АА ( $n = 2$ ), ХМЛ ( $n = 5$ ) и другими заболеваниями системы крови: по 1 больному с МДС и РАИБ с трансплантацией, ЛХ, ММ и ПМФ. Клинически значимой коморбидности не отмечалось. У 7/19 пациентов (3 — с ОЛЛ) интервал от диагноза до алло-ТГСК составил более 1 года. Больной с ММ за 2 года до алло-ТГСК проведена ауто-ТГСК, после которой развилось прогрессирование. Перед алло-ТГСК оценивался статус заболевания (кроме пациентов с тяжелой АА). Ремиссия отмечена у 4/17 больных, стабилизация — у 3/17, прогрессирование (акселерация при ХМЛ) — у 6/17, химиорезистентность — у 4/17 пациентов. Наиболее часто из режимов кондиционирования ( $n = 20$ ) назначались бусульфан (перорально) и циклофосфамид (9/20). Кроме того, кондиционирование проводили флударабином и циклофосфамидом (3/20), флударабином и мелфаланом (2/20), а также указанными комбинациями препаратов с АТГ и некоторыми другими. Миелоаблативное кондиционирование назначалось в 13 случаях, режимы с редуцированной интенсивностью кондиционирования — в 7 случаях алло-ТГСК. Источниками периферических ГСК для 17 больных были НЛА-идентичные сиблинги и для 2 — гаплоидентичные доноры. Медиана  $CD34^+$ -клеток, реинфузированных при алло-ТГСК, составила  $3,09 \times 10^6/\text{кг}$  реципиента (интервал —  $2,05\text{--}9,6 \times 10^6/\text{кг}$ ). Профилактика РТПХ проводилась преимущественно циклоспорином и коротким курсом метотрексата (13/20), у 2 пациентов дополнительно использовался также мофетил микофенолат, 1 больному после гаплоидентичной трансплантации назначался циклоспорин, мофетил микофенолат и циклофосфамид после трансплантации на Д+3, а в 3 случаях — только циклоспорин. Тяжелая форма острой РТПХ (III–IV степени) отмечена у 3/19 больных, нетяжелая хроническая РТПХ была у 12 пациентов, не отмечалось РТПХ в 4 случаях. Ремиссия после алло-ТГСК достигнута у 63,6 % (12/19) больных, недостаточность трансплантата выявлена у 2 пациентов. Медиана наблюдения составила 6 мес (интервал — 1–121 мес). За время наблюдения умерли 74 % (14/19) пациентов. Стодневная смертность после алло-ТГСК была 31,6 % (у 6/19). Большинство больных острыми лейкозами (с МДС и РАИБ с трансплантацией) не имели ремиссии перед алло-ТГСК, что способствовало короткой ОВ (медиана — 2,0 мес) после алло-ТГСК, в то время как у имевших ремиссию она была 11,5 мес. Медиана ОВ пациентов с ХМЛ и тяжелой АА составила 12,5 мес (интервал — 1–81 мес). Наибольшая продолжительность жизни имеет место у больного ПМФ, которому алло-ТГСК выполнена в возрасте 56 лет с развитием стойкой полной ремиссии в течение более 10 лет. Одному из пациентов

с ОЛЛ в раннем рецидиве выполнена 2-я алло-ТГСК, однако он умер на Д+26 от осложнений, связанных с токсичностью. Основными причинами смерти были рецидивы и прогрессирование основного заболевания, инфекционные осложнения (бактериального и грибкового генеза), а в 1 случае у больного с ремиссией ОМЛ-М2 и полным донорским химеризмом — прогрессирование вируса иммунодефицита человека, который реактивировался уже в посттрансплантационном периоде. Количество  $CD34^+$ -клеток, реинфузированных во время алло-ТГСК, а также тяжесть РТПХ не влияли на выживаемость. В нашем исследовании показано, что алло-ТГСК не улучшила исход для рефрактерных/рецидивирующих пациентов с острыми лейкозами, но может быть с успехом использована у них в фазу ремиссии, а также для отдельных больных ХМЛ, ПМФ, тяжелой АА и хроническими лимфопролиферативными заболеваниями.

### Заключение и будущие направления

ТГСК вошла в арсенал медицины как процедура, излечивающая злокачественные заболевания системы крови или некоторые нарушения иммунной системы, а также ряд солидных опухолей. Алло-ТГСК как вариант селективной иммунотерапии активно развивается только после открытия системы НЛА и разработки методов НЛА-типирования. Разработано довольно много эффективных способов проведения алло-ТГСК, однако основными проблемами остаются поиск доноров и тяжелые посттрансплантационные осложнения. Сложности с поиском донора в последнее время значительно уменьшились, поскольку неманипулируемая гапло-ТГСК стала доступна почти для 100 % подходящих для трансплантации больных и является быстроразвивающейся технологией с обнадеживающими результатами и воспроизводимыми исходами, приемлемыми уровнями РТПХ и смертности, не связанной с рецидивом, а ВБП сравнима с транспланцией от сиблинга или неродственного донора [125].

У части больных уже сейчас имеется альтернатива для проведения алло-ТГСК, что продемонстрировано улучшением ОВ у пациентов с ОМЛ в 1-й полной ремиссии с хорошим и промежуточным риском, которым ауто-ТГСК выполнена при отсутствии полностью НЛА-совместимых доноров. Преимущество ауто-ТГСК над алло-ТГСК при отсутствии сиблинга показано также и для пациентов с МРБ-негативным Rh-позитивным ОЛЛ и острым промиелоцитарным лейкозом во 2-й полной ремиссии. Эти успехи стали возможны как за счет внедрения в режим кондиционирования перед ауто-ТГСК внутривенного бусульфана (с более предсказуемой фармакокинетикой и меньшей токсичностью, чем у перорального), так и за счет лучшего контроля МРБ и современной поддерживающей терапии [126, 127].

При всех успехах ТГСК проблема рефрактерности и рецидивирующего течения онкогематологических заболеваний окончательно не решена, что связано с недостатками естественной противоопухолевой иммунной защиты. Широкое практическое применение алло-ТГСК и ИДЛ показало возможности для направленной клеточной иммунотерапии, что помогает иммунной системе таргетно воздействовать на опухолевые клетки, которые могут избегать иммунного надзора с появлением иммуноселективных клонов. В настоящее время наиболее многообещающим иммунотерапевтическим подходом становится адоптивная Т-клеточная терапия, а вектор клинических исследований смещается от моноклональных антител — к моноклональным Т-лимфоцитам и НК-клеткам с искусственным ХАР. В последнее время потенциал ХАР Т- и НК-клеточной терапии демонстрирует феноменальная эффективность анти-CD19 ХАР Т-клеток при лечении лейкозов и лимфом в клинических исследованиях [61, 128–131]. Генетическая модификация Т- и НК-клеток улучшает чувствительность к ним опухолевых мишеней, а также блокирует ингибиторные механизмы опухоли, уменьшающие эффективность Т-клеточной терапии. Следует отметить, что для усиления противоопухолевого иммунитета изучаются также возможности создания ХАР и на других клетках крови, например, на нейтрофилах [132, 133]. Кроме того, разрабатывается методика создания так называемого универсального рецептора (CD4<sup>+</sup>) для встраивания его в ГСК с последующей экспрессией на гранулоцитах, моноцитах и НК-клетках для повышения их цитолитической активности [132, 134]. Технологии, основанные на создании ХАР, являются быстроразвивающейся областью, в которой значительно переплетаются как академические, так и производственные интересы, нацеленные на оптимальную противоопухолевую эффективность перепрограммированных клеток иммунной системы. По состоянию на 30.01.2017 г. на сайте Национальных институтов здоровья (США) зарегистрированы 256 клинических исследований по изучению ХАР Т-клеточной терапии (ClinicalTrials.gov), из них в США — 119 исследований, в Китае — 92, остальные — в Европе (35), Канаде (10) и других странах [135]. В России такой вид терапии только начинает изучаться: разработаны ХАР Т-клетки к раково-эмбриональному антигену [136].

Среди новых многообещающих подходов, улучшающих исходы ТГСК или являющихся ее альтернативой, изучаются возможности редактирования генома с помощью технологии CRISPR/Cas9, базирующейся на особенностях работы иммунной системы бактерий. При этом производится разрезание и удаление участков ДНК с использованием протеина Cas9 по выбору исследователя (на основе повторяющейся последова-

тельности CRISPR РНК, служащей «гидом» и находящей требуемый ген в ДНК клетки) с одновременной вставкой части ДНК с заранее внесенными необходимыми изменениями. Измененные аутологичные ГСК после удаления/замены определенного дефектного гена методом CRISPR/Cas9 в экспериментальных моделях реинфузируются и уже позволяют лечить некоторые заболевания (серповидно-клеточная болезнь и талассемия), а удаление генома ЭБВ из субпопуляции клеток ЛБ приводит к их апоптозу без цитотоксичности в неинфицированных клетках [137–139]. В качестве будущей альтернативы алло-ТГСК возможно применение системы CRISPR/Cas9 и для лечения острых лейкозов с исправлением дефектов аутологичных ГСК. CRISPR/Cas9, как и некоторые другие методики редактирования генома, изучается в лечении различных наследственных заболеваний, ОМЛ, Т-клеточных лимфом, солидных опухолей (модификация Т-клеток с удалением гена мембранного белка PD-1 для противоопухолевой активации Т-лимфоцитов, что представляется более перспективным, чем применение анти-PD-1-антител), врожденных иммунодефицитов, вируса иммунодефицита человека [140–142]. Из более новых технологий изучается белок Spfl для системы CRISPR, а также другой способ редактирования генома с использованием белка *Natronobacterium gregoryi* Argonauteis (NgAgo), который может обладать потенциально большей точностью и эффективностью по сравнению с CRISPR/Cas9.

Возможность применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (полученных, например, из эмбриональных стволовых клеток) в гематологии позволит улучшить клеточную терапию индуцированными Т-клетками, НК-клетками, дендритными клетками, а в перспективе — и получить индуцированную ГСК, хотя все еще не решенными остаются проблемы иммуногенности [143].

Таким образом, методы синтетической биологии, направленные на клеточную иммунотерапию гемобластозов, уже являются довольно эффективными и в перспективе могут заменить многие существующие менее эффективные (и с более выраженными побочными эффектами) традиционные методики лечения в онкогематологии. В то же время многие важные вопросы требуют дополнительных исследований. Современные методы подготовки, культивирования клеток крови и клеточной терапии требуют высокотехнологичного оборудования по стандарту GMP (Good Manufacturing Practice). Несмотря на эти вызовы, очевидно, что технологии клеточной иммунотерапии являются не только мощным противоопухолевым инструментом, но и становятся локомотивом в онкологической помощи, обещая новые достижения в лечении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. Originally in: *Folia Haematologica* 1909;8:125–34. Republished in: *Cell Ther Transplant* 2009;1:e.000040.01.
2. Abkowitz J.L., Catlin S.N., McCallie M.T., Guttorp P. Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals. *Blood* 2002;100(7):2665–7.
3. Catlin S.N., Busque L., Gale R.E. et al. The replication rate of human hematopoietic stem cells *in vivo*. *Blood* 2011;117(17):4460–6.
4. Holstege H., Pfeiffer W., Sie D. et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res* 2014;24(5):733–42.
5. Buchsel P.C., Whedon M.B. Bone Marrow Transplantation: Administrative and Clinical Strategies. Jones and Bartlett, 1995.
6. Osgood E.E., Riddle M.C., Mathews T.J. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939;13(2):357–67.
7. Morrison M., Samwick A.A. Intramedullary (sternal) transfusion of human bone marrow: Preliminary report. *J Am Med Assoc* 1940;115(20):1708–11.
8. Thomas E.D., Lochte H.L., Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257(11):491–6.
9. Jansen J. The first successful allogeneic bone-marrow transplant: Georges Mathé. *Transfus Med Rev* 2005;19(3):246–8.
10. Мелкова К.Н. Аллогенная трансплантация костного мозга: ключевые аспекты и основные этапы развития. *Клиническая онкогематология* 2012;5(1):1–12. [Melkova K.N. Allogeneic bone marrow transplantation: key aspects and main stages of development. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(1):1–12. (In Russ.)].
11. Баранов А.Е., Гуськова А.К., Калюта Б.А. и др. Трансплантация костного мозга, подобранный по HLA- и MLC-антигенам, больной апластической анемией. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1975;11:28–32. [Baranov A.E., Guskova A.K., Kalyuta B.A. Bone marrow transplantation, selected by HLA and MLC antigens, aplastic anemia patient. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi = Problems of Hematology and Blood Transfusion* 1975;11:28–32. (In Russ.)].
12. Henig I., Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation – 50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(4):e0028.
13. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786–92.
14. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A. et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(7):906–23.
15. Farquhar C., Marjoribanks J., Bassar R., Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003139.
16. Farquhar C., Marjoribanks J., Lethaby A., Azhar M. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD003139.
17. Gratwohl A., Pasquini M.C., Aljurf M. et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91–100.
18. Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1037–56.
19. Pilon S., Jedrysiak D., Sheppard D. et al. Current trends in clinical studies of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(2):364–70.
20. Copelan E.A., Hamilton B.K., Avalos B. et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013;122(24):3863–70.
21. Passweg J.R., Labopin M., Cornelissen J. et al. Conditioning intensity in middle-aged patients with AML in first CR: no advantage for myeloablative regimens irrespective of the risk group—an observational analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1063–8.
22. Slavin S., Nagler A., Naparstek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91(3):756–63.
23. Schmid C., Schleuning M., Ledderose G. et al. Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5675–87.
24. Jedlickova Z., Schmid C., Koenecke C. et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(5):663–7.
25. Detrait M.Y., Chevallier P., Sobh M. et al. Outcome of high-risk and refractory AML/MDS patients receiving a FLAMSA sequential chemotherapy regimen followed by reduced-intensity conditioning (RIC) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) [abstract]. *Blood* 2011;118(21):1957.
26. Cantú-Rodríguez O.G., Jaime-Pérez J.C., Gutiérrez-Aguirre C.H. et al. Outpatient allografting using non-myeloablative conditioning: the Mexican experience. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(2):119–23.
27. Cantú-Rodríguez O.G., Gutiérrez-Aguirre C.H., Jaime-Pérez J.C. et al. Low incidence and severity of graft-versus-host disease after outpatient allogeneic peripheral blood stem cell transplantation employing a reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol* 2011;87(6):521–30.
28. Storb R., Gyurkocza B., Storer B.E. et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1530–8.
29. Gyurkocza B., Storb R., Storer B.E. et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2859–67.
30. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9.
31. Armand P., Gibson C.J., Cutler C. et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(4):905–13.
32. Armand P., Kim H.T., Logan B.R. et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2014;123(23):3664–71.
33. Slack J.L., Dueck A.C., Fauble V.D. et al. Reduced toxicity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in adults using fludarabine, carmustine, melphalan, and antithymocyte globulin: outcomes depend on disease risk index but not age, comorbidity score, donor type, or human leukocyte antigen mismatch. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1167–74.
34. Storb R., Gyurkocza B., Storer B.E. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following minimal intensity conditioning: predicting acute graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):792–8.
35. Khouri I.F., Wei W., Korbl M. et al. BFR (bendamustine, fludarabine, and rituximab) allogeneic conditioning for chronic lymphocytic leukemia/lymphoma: reduced



- myelosuppression and GVHD. *Blood* 2014;124(14):2306–12.
36. Laport G.G., Wu J., Logan B. et al. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(8):1440–8.
37. Anderlini P., Saliba R.M., Ledesma C. et al. Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1333–7.
38. Crujns M., Hobo W., van der Velden W.J. et al. Addition of 10-Day Decitabine to Fludarabine/Total Body Irradiation Conditioning is Feasible and Induces Tumor-Associated Antigen-Specific T Cell Responses. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(6):1000–8.
39. Jiang H., Xu L.-P., Liu D.-H. et al. Allogeneic hematopoietic SCT in combination with tyrosine kinase inhibitor treatment compared with TKI treatment alone in CML blast crisis. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(9):1146–54.
40. Ryan C.E., Sahaf B., Logan A.C. et al. Ibrutinib efficacy and tolerability in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia following allogeneic HCT. *Blood* 2016;128(25):2899–2908.
41. Pagel J.M., Gooley T.A., Rajendran J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after conditioning with <sup>131</sup>I-anti-CD45 antibody plus fludarabine and low-dose total body irradiation for elderly patients with advanced acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2009;114(27):5444–53.
42. Mawad R., Gooley T.A., Rajendran J.G. et al. Radiolabeled anti-CD45 antibody with reduced-intensity conditioning and allogeneic transplantation for younger patients with advanced acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1363–8.
43. Chhabra A., Ring A.M., Weiskopf K. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in immunocompetent hosts without radiation or chemotherapy. *Sci Transl Med* 2016;8(351):351ra105.
44. Gómez-Almaguer D. The simplification of the SCT procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. *Int J Hematol* 2002;76 Suppl 1:380–2.
45. Ruiz-Delgado G.J., Ruiz-Argüelles G.J. A Mexican way to cope with stem cell grafting. *Hematol Amst Neth* 2012;17 Suppl 1:S195–7.
46. Holtick U., Albrecht M., Chemnitz J.M. et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD010189.
47. Gragert L., Eapen M., Williams E. et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371(4):339–48.
48. Weisdorf D., Spellman S., Haagenson M. et al. Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(7):748–58.
49. Handgretinger R. New approaches to graft engineering for haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012;39(6):664–73.
50. Lang P., Teltschik H.-M., Feuchtinger T. et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Br J Haematol* 2014;165(5):688–98.
51. Maschan M., Shlikhova L., Ilushina M. et al. TCR-alpha/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.
52. Kaynar L., Demir K., Turak E.E. et al. TCRαβ-depleted haploidentical transplantation results in adult acute leukemia patients. *Hematology* 2017;22(3):136–44.
53. Aversa F., Terenzi A., Tabilio A. et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3447–54.
54. Lu D.-P., Dong L., Wu T. et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006;107(8):3065–73.
55. Huang X.-J., Liu D.-H., Liu K.-Y. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(4):291–7.
56. Huang X.-J., Liu D.-H., Liu K.-Y. et al. Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(2):257–65.
57. Bartolomeo P.D., Santarone S., Angelis G.D. et al. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. *Blood* 2013;121(5):849–57.
58. Martelli M.F., Ianni M.D., Ruggeri L. et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014;124(4):638–44.
59. Triplett B.M., Shook D.R., Eldridge P. et al. Rapid memory T-cell reconstitution recapitulating CD45RA-depleted haploidentical transplant graft content in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(7):968–77.
60. Bachanova V., Cooley S., Defor T.E. et al. Clearance of acute myeloid leukemia by haploidentical natural killer cells is improved using IL-2 diphtheria toxin fusion protein. *Blood* 2014;123(25):3855–63.
61. Shi J., Tricot G., Szmania S. et al. Infusion of haplo-identical killer immunoglobulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;143(5):641–53.
62. Locatelli F., Merli P., Rutella S. At the Bedside: Innate immunity as an immunotherapy tool for hematological malignancies. *J Leukoc Biol* 2013;94(6):1141–57.
63. Rubnitz J.E., Inaba H., Ribeiro R.C. et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(6):955–9.
64. Curti A., Ruggeri L., D'Addio A. et al. Successful transfer of alloreactive haploidentical KIR ligand-mismatched natural killer cells after infusion in elderly high risk acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2011;118(12):3273–9.
65. Meller B., Frohn C., Brand J.-M. et al. Monitoring of a new approach of immunotherapy with allogeneic (111)In-labelled NK cells in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(3):403–7.
66. Luznik L., Jones R.J., Fuchs E.J. High dose cyclophosphamide for GVHD prevention. *Curr Opin Hematol* 2010;17(6):493–9.
67. Ciurea S.O., Zhang M.-J., Bacigalupo A.A. et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(8):1033–40.
68. McCurdy S.R., Kanakry J.A., Showel M.M. et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2015;125(19):3024–31.
69. Kasamon Y.L., Luznik L., Leffell M.S. et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(4):482–9.
70. Kanakry J.A., Kasamon Y.L., Bolaños-Meade J. et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(10):1514–7.
71. Ruggeri A., Sun Y., Labopin M. et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft- versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica* 2017;102(2):401–410.

72. Rubio M.T., Savani B.N., Labopin M. et al. Impact of conditioning intensity in T-replete haplo-identical stem cell transplantation for acute leukemia: a report from the acute leukemia working party of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2016;9:25.
73. Raiola A.M., Dominiotto A., Ghiso A. et al. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):117–22.
74. Пирогова О.В., Моисеев И.С., Бабенко Е.В. и др. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антилимфоцитарного глобулина или циклофосфамида. *Клиническая онкогематология* 2016;9(4):391–7. [Pirogova O.V., Moiseev I.S., Babenko E.V. Prevention of acute graft-versus-host reaction after allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation: comparison of effectiveness of treatment regimens based on anti-thymocyte globulin and cyclophosphamide. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(4):391–7. (In Russ.)].
75. Grosso D., Carabasi M., Filicko-O'Hara J. et al. A 2-step approach to myeloablative haploidentical stem cell transplantation: a phase 1/2 trial performed with optimized T-cell dosing. *Blood* 2011;118(17):4732–9.
76. Grosso D., Gaballa S., Alpdogan O. et al. A two-step approach to myeloablative haploidentical transplantation: low nonrelapse mortality and high survival confirmed in patients with earlier stage disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):646–52.
77. Symington F.W., Symington B.E., Liu P.Y. et al. The relationship of serum IL-6 levels to acute graft-versus-host disease and hepatorenal disease after human bone marrow transplantation. *Transplantation* 1992;54(3):457–62.
78. Wall D.A., Sheehan K.C. The role of tumor necrosis factor and interferon gamma in graft-versus-host disease and related immunodeficiency. *Transplantation* 1994;57(2):273–9.
79. Heine A., Held S.A.E., Daecke S.N. et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2013;122(7):1192–202.
80. Spoerl S., Mathew N.R., Bscheider M. et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014;123(24):3832–42.
81. Choi J., Cooper M.L., Alahmari B. et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GVHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS One* 2014;9(10):e109799.
82. PTCy and Ruxolitinib GVHD Prophylaxis in Myelofibrosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02806375].
83. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C. et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29(10):2062–8.
84. de Lima M., Giral S., Thall P.F. et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer* 2010;116(23):5420–31.
85. Schroeder T., Czibere A., Platzbecker U. et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;27(6):1229–35.
86. Schroeder T., Rachlis E., Bug G. et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions—a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):653–60.
87. Sánchez-Abarca L.I., Gutierrez-Cosio S., Santamaría C. et al. Immunomodulatory effect of 5-azacytidine (5-azaC): potential role in the transplantation setting. *Blood* 2010;115(1):107–21.
88. Koreth J., Stevenson K.E., Kim H.T. et al. Bortezomib-based graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3202–8.
89. Lazarus H.M., Koc O.N., Devine S.M. et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(5):389–98.
90. Macmillan M.L., Blazar B.R., DeFor T.E., Wagner J.E. Transplantation of *ex-vivo* culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I-II clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(6):447–54.
91. Poloni A., Leoni P., Buscemi L. et al. Engraftment capacity of mesenchymal cells following hematopoietic stem cell transplantation in patients receiving reduced-intensity conditioning regimen. *Leukemia* 2006;20(2):329–35.
92. Wu Y., Wang Z., Cao Y. et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2013;92(12):1675–84.
93. Di Stasi A., Milton D.R., Poon L.M. et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):197–81.
94. Raiola A.M., Dominiotto A., di Grazia C. et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(10):1573–9.
95. Mo X.-D., Tang B.-L., Zhang X.-H. et al. Comparison of outcomes after umbilical cord blood and unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2016;139(9):2106–15.
96. Субботина Н.Н., Долгополов И.С., Попа А.В. и др. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми миелоидными лейкозами: эволюция метода и собственные данные. *Клиническая онкогематология* 2014;7(2):131–6. [Subbotina N.N., Dolgoplov I.S., Popa A.V. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia: evolution of method and our data. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(2):131–6. (In Russ.)].
97. Carapito R., Jung N., Kwemou M. et al. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood* 2016;128(15):1979–86.
98. Ringdén O., Labopin M., Ciceri F. et al. Is there a stronger graft-versus-leukemia effect using HLA-haploidentical donors compared with HLA-identical siblings? *Leukemia* 2016;30(2):447–55.
99. Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321(17):1174–8.
100. Kekre N., Antin J.H. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21<sup>st</sup> century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;124(3):334–43.
101. Milano F., Gooley T., Wood B. et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375(10):944–53.
102. Hayani A., Lampeter E., Viswanatha D. et al. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics* 2007;119(1):e296–300.
103. Porter D.L. Allogeneic immunotherapy to optimize the graft-versus-tumor effect: concepts and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:292–8.
104. Nikiforow S., Alyea E.P. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):570–5.



105. Porter D.L., Collins R.H., Shpilberg O. et al. Long-term follow-up of patients who achieved complete remission after donor leukocyte infusions. *Biol Blood Marrow Transpl* 1999;5(4):253–61.
106. Krishnamurthy P., Potter V.T., Barber L.D. et al. Outcome of Donor Lymphocyte Infusion after T Cell–depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transpl* 2013;19(4):562–8.
107. O'Reilly R.J., Lacerda J.F., Lucas K.G. et al. Adoptive cell therapy with donor lymphocytes for EBV-associated lymphomas developing after allogeneic marrow transplants. *Important Adv Oncol* 1996:149–66.
108. Heslop H.E., Slobod K.S., Pule M.A. et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115(5):925–35.
109. Bollard C.M., Gottschalk S., Torrano V. et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. *J Clin Oncol* 2014;32(8):798–808.
110. Leen A.M., Myers G.D., Sili U. et al. Monoculture-derived T lymphocytes specific for multiple viruses expand and produce clinically relevant effects in immunocompromised individuals. *Nat Med* 2006;12(10):1160–6.
111. Leen A.M., Heslop H.E., Brenner M.K. Antiviral T-cell therapy. *Immunol Rev* 2014;258(1):12–29.
112. Deo S.S., Gottlieb D.J. Adoptive T-cell therapy for fungal infections in haematology patients. *Clin Transl Immunol* 2015;4(8):e40.
113. Weber G., Caruana I., Rouce R.H. et al. Generation of Tumor Antigen-Specific T Cell Lines from Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia – Implications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5079–91.
114. Weber G., Gerdemann U., Caruana I. et al. Generation of multi-leukemia antigen-specific T cells to enhance the graft-versus-leukemia effect after allogeneic stem cell transplant. *Leukemia* 2013;27(7):1538–47.
115. Bornhäuser M., Thiede C., Platzbecker U. et al. Prophylactic transfer of BCR-ABL-, PR1-, and WT1-reactive donor T cells after T cell-depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011;117(26):7174–84.
116. Gerdemann U., Katari U., Christin A.S. et al. Cytotoxic T lymphocytes simultaneously targeting multiple tumor-associated antigens to treat EBV negative lymphoma. *Mol Ther* 2011;19(12):2258–68.
117. Shafer J.A., Cruz C.R., Leen A.M. et al. Antigen-specific cytotoxic T lymphocytes can target chemoresistant side-population tumor cells in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(5):870–80.
118. Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(9):666–75.
119. Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015;348(6230):62–8.
120. Noonan K.A., Huff C.A., Davis J. et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable anti-tumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Sci Transl Med* 2015;7(288):288ra78.
121. Ochi T., Fujiwara H., Okamoto S. et al. Novel adoptive T-cell immunotherapy using a WT1-specific TCR vector encoding silencers for endogenous TCRs shows marked anti-leukemia reactivity and safety. *Blood* 2011;118(6):1495–503.
122. Tawara I., Masuya M., Kageyama S. et al. Adoptive Transfer of WT1-Specific TCR Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *ASH Annual Meeting* – 2015. Abstr. 97.
123. Koehne G., Kosuri S., Doubrovina E. et al. Wilms' Tumor 1 Protein Is Highly Expressed on Malignant Plasma Cells and Provides a Novel Target for Immuno-therapeutic Approaches. *ASH Annual Meeting* – 2015. Abstr. 98.
124. Rapoport A.P., Stadtmauer E.A., Binder-Scholl G.K. et al. NY-ESO-1 specific TCR engineered T-cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma. *Nat Med* 2015;21(8):914–21.
125. Bacigalupo A., Sica S. HLA Haplotype Mismatch Transplants and Posttransplant Cyclophosphamide. *Adv Hematol* 2016;2016:7802967.
126. Nagler A., Labopin M., Gorin N.-C. et al. Intravenous busulfan for autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: a survey of 952 patients on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014;99(8):1380–6.
127. Claude Gorin N. Autologous stem cell transplantation versus alternative allogeneic donor transplants in adult acute leukemias. *Semin Hematol* 2016;53(2):103–10.
128. Dai H., Wang Y., Lu X., Han W. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(7):djv439.
129. Maus M.V., Grupp S.A., Porter D.L., June C.H. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood* 2014;123(17):2625–35.
130. Chu J., Deng Y., Benson D.M. et al. CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance *in vitro* and *in vivo* antitumor activity against human multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(4):917–27.
131. Jiang H., Zhang W., Shang P. et al. Transfection of chimeric anti-CD138 gene enhances natural killer cell activation and killing of multiple myeloma cells. *Mol Oncol* 2014;8(2):297–310.
132. Roberts M.R., Cooke K.S., Tran A.C. et al. Antigen-specific cytotoxicity by neutrophils and NK cells expressing chimeric immune receptors bearing zeta or gamma signaling domains. *J Immunol* 1998;161(1):375–84.
133. Badowski M.S., Zhang T., Tsang T.C., Harris D.T. Chimeric antigen receptors for stem cell based immunotherapy. *J Exp Ther Oncol* 2009;8(1):53–63.
134. Gschwend E., Oliveira S.D., Kohn D.B. Hematopoietic Stem Cells for Cancer Immunotherapy. *Immunol Rev* 2014;257(1):237–49.
135. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CAR+T&Search=Search>.
136. Шишкин А.М. Разработка метода адоптивной иммунотерапии раково-эмбриональный антиген позитивных опухолей человека. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 128 с. [Shishkin A.M. Development of the method of adoptive immunotherapy for cancer-embryonic antigen of positive human tumors. Dissert. D. Sci. Moscow, 2015. 128 p. (In Russ.)].
137. DeWitt M.A., Magis W., Bray N.L. et al. Selection-free genome editing of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. *Sci Transl Med* 2016;8(360):360ra134.
138. Ye L., Wang J., Tan Y. et al. Genome editing using CRISPR-Cas9 to create the HPFH genotype in HSPCs: An approach for treating sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(38):10661–5.
139. Wang J., Quake S.R. RNA-guided endonuclease provides a therapeutic strategy to cure latent herpesviridae infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(36):13157–62.
140. Khan F.A., Pandupispitasari N.S., Chun-Jie H. et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: a cure for cancer and other genetic diseases. *Oncotarget* 2016;7(32):52541–52.
141. Hu X. CRISPR/Cas9 system and its applications in human hematopoietic cells. *Blood Cells Mol Dis* 2016;62:6–12.
142. Porteus M.H. Genome Editing of the Blood: Opportunities and Challenges. *Curr Stem Cell Rep* 2015;1(1):23–30.
143. Jiang Z., Han Y., Cao X. Induced pluripotent stem cell (iPSCs) and their application in immunotherapy. *Cell Mol Immunol* 2014;11(1):17–24.