

# Клинический случай спонтанного достижения ремиссии острого миелобластного лейкоза у пациентки с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и последующими повторными отторжениями гемопоэтического трансплантата, обусловленными цитотоксическими лимфоцитами

А.В. Мезенцева

ФГБУ «РДКБ» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Анастасия Владимировна Мезенцева mezentseva\_a\_v@mail.ru

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одним из распространенных осложнений среди пациентов, получающих полихимиотерапию. Однако вопрос влияния ЦМВ-инфекции вне контекста аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток остается малоизученным. В статье представлен редкий клинический случай — достижение полной клинко-гематологической ремиссии рефрактерной нейрорлейкемии на фоне ЦМВ-инфекции у пациентки с острым миелобластным лейкозом, с последующими отторжениями гемопоэтических трансплантатов на фоне активизации TcRa/ $\beta$ -клона лимфоцитов и ЦМВ-виремии.

**Ключевые слова:** дети, острый миелобластный лейкоз, рефрактерный рецидив, цитомегаловирус, аллогенная трансплантация костного мозга

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-45-49

## Clinical case of spontaneous remission of acute myeloblastic leukemia in a patient with reactivation of cytomegalovirus infection and subsequent repeated rejections of a hemopoietic graft caused by cytotoxic lymphocytes

A. V. Mezentseva

Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia;  
117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most an issue of common complications among patients receiving polychemotherapy. However, the question of the influence of CMV infection remains under-explored outside the context of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. The article presents a rare clinical case — achievement of complete clinical and hematological remission of refractory neuraleukemia against CMV infection in a patient with acute myeloblastic leukemia, followed by rejection of hematopoietic transplants against the background of activation of the TcRa/ $\beta$ -clone of lymphocytes and CMV viremia.

**Key words:** children, acute myeloblastic leukemia, refractory relapse, cytomegalovirus, allogeneic bone marrow transplantation

### Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ) — герпесвирус 5-го типа, которым около 80 % людей в нашей стране инфицируются в детском возрасте. После инфицирования ЦМВ латентно сохраняется в организме в течение жизни, однако на фоне иммунодефицитных состояний, в том числе индуцированных цитотоксическими препаратами, он может повторно реактивироваться.

В среднем, по данным ретроспективных исследований, реактивация ЦМВ была диагностирована у 2,9–16 % онкологических больных, не получавших

трансплантацию, в то время как в посттрансплантационном периоде частота возникновения ЦМВ-виремии составляет примерно 60–70 % [1, 2].

В ряде исследований обнаруживается уменьшение риска рецидива основного заболевания при наличии репликации ЦМВ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). По данным исследования M.L. Green, риск раннего рецидива (до 100-го дня) ниже на 52 %, в то же время риск рецидива до 1 года после алло-ТГСК ниже на 32 % [1].

Отторжение трансплантата после алло-ТГСК может проявляться отсутствием первоначального восстановления донорского гемопоэза либо потерей функции трансплантата после зафиксированного восстановления гемопоэза. Отсутствие восстановления функции трансплантата связано с иммунной реакцией реципиента на донорские гемопоэтические клетки и клинически проявляется наличием лимфоцитов реципиента, преимущественно Т-клеток, при отсутствии донорских клеток в периферической крови и костном мозге (КМ). Триггером в отторжении трансплантата могут выступать вирусные инфекции, такие как ЦМВ, вирус герпеса человека 6-го типа и парвовирус, токсические осложнения кондиционирования и септицемия [3].

Основными факторами риска отторжения трансплантата являются несоответствие донора и реципиента в рамках основного комплекса гистосовместимости (МНС) (0,1 % неприживлений в группе пациентов, получавших HLA-идентичный трансплантат, по сравнению с 5 % при HLA-совместимых, но не идентичных трансплантациях), а также трансплантация от неродственных доноров, при этом худшие результаты получены при несоответствии по HLA I класса [4]. В группу высокого риска входят реципиенты с незначительными гематологическими заболеваниями, предварительно сенсibilизированные массивной трансфузионной терапией. Режим кондиционирования сниженной интенсивности перед трансплантацией сохраняет иммунную систему реципиента, что обуславливает высокий процент аутореконституций гемопоэза в этой группе больных [4, 5].

Реакция отторжения трансплантата обусловлена цитолитической реакцией реципиента против гемопоэтических клеток донора, опосредованной Т-цитотоксическими и/или НК-клетками, сохранившимися после кондиционирования. Также описаны механизмы гуморального отторжения трансплантата, обусловленные антителозависимым механизмом и клеточной опосредованной цитотоксичностью либо комбинированно-опосредованной цитотоксичностью [5].

#### Клинический случай

**Больная Г.А., 1 год, поступила в ФГБУ «РДКБ» Минздрава России с направляющим диагнозом «острый лейкоз» для верификации диагноза и проведения химиотерапии (ХТ).**

После обследования ребенку установлен клинический диагноз: острый монобластный лейкоз без созревания M5a-вариант, коэкспрессия CD7 и CD56, экспрессия гена WT-1. Клинических проявлений поражения центральной нервной системы (ЦНС) нет (ЦНС статус I). Начата специфическая терапия по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для группы промежуточного риска согласно стратификации. После 1-й фазы индукционной тера-

пии, включавшей цитозин-арабинозид (Ara-C), даунорубицин и этопозид, развились множественные тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, паротит), в связи с чем проведение 2-й фазы индукции (Ara-C + митоксантрон) не представлялось возможным. На 22-й день протокола проведен блок, включавший Ara-C и митоксантрон. Сохранялась бластемия 4 %, в контрольной миелограмме бласты составляли 10–14 %, а также зафиксирована манифестация нейролейкоза. По данным иммунофенотипирования спинномозговой жидкости в исследуемых цитопрепаратах выявлены бластные клетки M5a с коэкспрессией CD7 и CD56. В целях достижения ремиссии принято решение о проведении ХТ по протоколу ОЛЛ-МБ-2008, стратифицирована на ветвь терапии с введением аспарагиназы и даунорубицина (дексаметазон + винкристин + даунорубицин + аспарагиназа). Достигнута непродолжительная клинико-гематологическая ремиссия. На 36-й день протокола зафиксирован рецидив нейролейкемии, интратекальные введения химиопрепаратов не имели эффекта: отмечалось нарастание количества бластных клеток в ликворе до 198/мкл. Выполнена контрольная магнитно-резонансная томография, по данным которой выявлены атрофические изменения вещества головного мозга и вентрикуломегалия, а также наличие достаточно обширных зон лейкопатии перивентрикулярного белого вещества. На 36-й день протокола зафиксирована реактивация ЦМВ в титре до 3 тыс. копий/мл крови, стойкий фебрилитет. Принимая во внимание течение ЦМВ, прогрессию нейролейкоза, нейротоксичность проводимой ХТ, изменения в головном мозге, вероятнее всего, имели полиэтиологичный характер.

Продолжение терапии признано нецелесообразным, постановка резервуара Оммая для интравентрикулярного введения ХТ представляла большую угрозу жизни, проведение интратекальной терапии не представлялось возможным в связи с крайне высоким риском церебрального кровоизлияния. Состояние пациентки признано некурабельным. Больная выписана для проведения паллиативной терапии по месту жительства.

Через 5 дней по месту жительства без проведения какой-либо терапии девочка перестала лихорадить и самочувствие ее нормализовалось. Через 2 мес после выписки из стационара зафиксирована полная клинико-гематологическая и молекулярная (WT1 – 0,03 %) ремиссия.

Учитывая специфику основного заболевания и выявление неблагоприятного в прогностическом отношении иммунофенотипического маркера (коэкспрессия Т-клеточных антигенов), нейролейкоз, высокий риск быстрой прогрессии заболевания, принято решение о проведении трансплантации КМ (ТКМ) от гаплоидентичного донора – матери.

ТКМ выполнена после миелоаблативного режима кондиционирования в составе: флударабин 90 мг/м<sup>2</sup>,

бусульфан 16 мг/кг, тиотепа 10 мг/кг. Источником гемопоэтических стволовых клеток был нативный КМ. Количество ядросодержащих клеток, использованных для трансплантации, составило  $6,3 \times 10^8$ /кг массы тела,  $CD34^+$ -клеток —  $7,56 \times 10^6$ /кг,  $CD3^+$ -клеток —  $0,69 \times 10^6$ /кг. В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) выполнялась многокомпонентная разнонаправленная иммуносупрессия (ритуксимаб в составе кондиционирования, циклофосфамид 100 мг/кг в Д+3 и Д+4, ингибиторы кальцинеурина). В ранний посттрансплантационный период из осложнений отмечались: ЦМВ-виремия в титре до 800 копий/мл на Д+3, повторный вирус на Д+33.

Восстановление гемопоэза не было зафиксировано, однако на Д+12 наблюдался подъем лимфоцитов в периферической крови до 0,6 тыс/мкл в течение 3 дней, совпавший с клинической картиной кожной формы РТПХ до I степени. По данным контрольной миелограммы на Д+30 КМ крайне бедный, клеточный состав представлен лимфоцитами реципиента. Таким образом, констатируется первичное отторжение трансплантата. После миелоаблативного кондиционирования с использованием 2 алкилирующих агентов отмечалась трехростковая аплазия кроветворения, которая не могла разрешиться полной аутореконституцией гемопоэза, сохранялся высокий риск рецидива основного заболевания. На Д+68 была проведена повторная алло-ТГСК с  $TcRa/\beta/CD19^+$ -деплецией от гаплоидентичного отца. Кондиционирование включало: алкеран 140 мг/м<sup>2</sup>, флударабин 120 мг/м<sup>2</sup>, АТГАМ 50 мг/кг. Количество ядросодержащих клеток, использованных для трансплантации, составило  $17,2 \times 10^8$ /кг массы тела,  $CD34^+$ -клеток —  $22,6 \times 10^6$ /кг,  $CD3^+$ -клеток —  $41,4 \times 10^6$ /кг,  $TcRa/\beta$  —  $1,7 \times 10^3$ /кг,  $CD20$  —  $8,3 \times 10^4$ /кг,  $CD56$  —  $56 \times 10^6$ /кг. Иммуносупрессивные препараты, использованные в качестве профилактики РТПХ, — бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> (дни -5, -2, +2, +5), ингибитор кальцинеурина.

Ранний посттрансплантационный период протекал на фоне ЦМВ-виремии в титре до 900 копий/мл с Д+4. Повышение лимфоцитов в периферической крови отмечалось с Д+11 до Д+16, максимальный уровень зафиксирован на Д+14 (3,4 тыс/мкл). По данным иммунофенотипирования популяции лимфоцитов выявлено тотальное присутствие  $TcRa/\beta$ -клона.

К Д+14 после алло-ТГСК развилась клиника кожной формы острой РТПХ II–III степени тяжести. Инициально назначена терапия в объеме: тоцилизумаб, абатацепт, топические стероиды с полным клиническим ответом на 3-е сутки. Выполнен анализ периферической крови на половой химеризм на Д+21 — во всех ядрах зафиксирован женский кариотип. Констатируется отторжение трансплантата.

После 2 курсов миелоаблативного кондиционирования на Д+148 отсутствовала реконституция гемопоэза, дальнейшее пролонгирование периода цитопении

угрожало тяжелыми геморрагическими и инфекционными осложнениями, в связи с чем была проведена 3-я трансплантация от отца с  $TcRa/\beta/CD19^+$ -деплецией ранее криоконсервированного трансплантата.

Проведено миелоаблативное кондиционирование в составе: алемтузумаб 0,9 мг/кг, торакабдоминальное облучение в дозе 4 Гр, треосульфан 36 г/м<sup>2</sup>, флударабин 120 мг/м<sup>2</sup>. На фоне кондиционирования развился миоклонический гиперкинез токсического генеза с постепенным развитием генерализованного медикаментозно-резистентного эпилептического статуса, потребовавшего проведения искусственной вентиляции легких, на фоне которого развились септические осложнения с летальным исходом на Д+25. Восстановление донорского гемопоэза не зафиксировано.

### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляет интерес для гематологов в связи с тем, что у пациентки с острым лейкозом без проведения трансплантации описан уникальный случай достижения полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии рефрактерной нейрорлейкемии на фоне ЦМВ-инфекции, а сформировавшаяся популяция Т-цитотоксических лейкоцитов сыграла роль в отторжении гемопоэтического трансплантата до восстановления его функции у реципиента. Достижение ремиссии у пациентки с рефрактерным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) без применения химиотерапевтических препаратов можно объяснить формированием Т-цитотоксических лимфоцитов при реактивации ЦМВ. Следует отметить, что у больной после проведенных трансплантаций наблюдались невысокие значения ЦМВ-виремии, что могло стимулировать повышение активности аутологических лимфоцитов и, возможно, повлияло на восстановление донорского гемопоэза.

Механизм, лежащий в основе сопряженности реактивации ЦМВ-инфекции и снижения риска рецидива, доподлинно неизвестен. Одна из существующих гипотез заключается в том, что усиление активности НК-лимфоцитов происходит на ранних сроках после реактивации ЦМВ-инфекции через активирующий рецептор гликопротеин типа II NKG2C в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих антиген HLA-E [1, 6]. В условиях клеточного стресса при вирусных и бактериальных инфекциях отмечается увеличение популяции интерферон- $\gamma$ -продуцирующих  $NKG2C^+$  и  $NKG2A^-$  НК-клеток в КМ реципиента в течение 2 нед после появления ЦМВ-виремии [6]. НК-клетки являются одними из первых лимфоцитов, которые восстанавливаются после алло-ТГСК, достигая нормального числа популяций за несколько месяцев до восстановления клеток памяти и эффекторных  $CD8^+$ -лимфоцитов. Часть предположений о влиянии ЦМВ-инфекции на риск реци-



дива основывается на данных обнаружения в большом титре генома ЦМВ в миелоблестах при ОМЛ. Возможно, что снижение риска рецидива у пациентов с ЦМВ-инфекцией связано с лизисом инфицированных ОМЛ-бластов иммунокомпетентными клетками донора. Такое предположение подтверждается работами J.M. Fletcher et al., показавшими, что ЦМВ-инфекция изменяет экспрессию антигена LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen-3), выраженность изменений экспрессии которого коррелирует с активностью лизиса ЦМВ-инфицированных клеток НК-клетками. Возможно также, что ЦМВ-инфекция, протекающая в ОМЛ-миелоблестах, приводит к повышению экспрессии антигенов малой гистосовместимости и/или лейкоз-ассоциированных антигенов, что делает эти клетки более доступными для лизиса донорскими цитотоксическими клетками [2, 7]. Некоторыми исследователями также показана ассоциация ЦМВ-инфекции и снижения риска рецидивов при других заболеваниях, в том числе при остром лимфобластном лейкозе вне контекста алло-ТГСК [1].

При реактивации ЦМВ в посттрансплантационном периоде показано ускоренное восстановление Т-цитотоксического клеточного иммунитета, у данной группы пациентов отмечалась инверсия CD4:CD8 Т-клеточного соотношения, а также повышенная экспрессия маркера терминальной дифференцировки CD57<sup>+</sup> на CD8<sup>+</sup>-лимфоцитах. Однако при исследовании всего репертуара Т-лимфоцитов отмечалось снижение Т-клеточного иммунитета в общем, а также замедленная реконституция других ростков лейкопоэза, что и обуславливает иммуносупрессию при реактивации ЦМВ [8, 9].

Существует гипотеза конкуренции за Т-клеточное «пространство», где есть регламентированное количество клонов Т-клеток, которые могут существовать у любого человека. Но на моделях млекопитающих показано, что количество CD8<sup>+</sup>-клеток в организме адаптируется в соответствии с иммунологическим опытом. У пациентов с ЦМВ-реактивацией после трансплантации продемонстрирован значительный рост общего количества CD8<sup>+</sup>- и Т-эффекторных клеток памяти, что свидетельствует о большом потенциале восстановления лимфоцитов [8, 10]. Однако, несмотря на расширение CD8<sup>+</sup>-клеток, отмечается глобальное сокращение как CD4<sup>+</sup>-, так и Т-наивных лимфоцитов [8, 11].

Несколько исследований показали, что Т-лимфоциты являются химио- и радиорезистентной клеточной популяцией, поэтому истощение пула проводят *in vivo* применением селективных препаратов, таких как антитимоцитарный глобулин. Т-клеточно-опосредованная иммунная реакция реципиента против донорских гемопоэтических клеток включается при несоответствии по системе HLA-антигенов. CD4<sup>+</sup>-

и CD8<sup>+</sup>-лимфоциты индуцируют клеточно-опосредованное отторжение гемопоэтического трансплантата, хотя считается, что ведущая роль отведена CD8<sup>+</sup>-клеткам, «пережившим» кондиционирование [4, 5].

Однако ключевую роль в ограничении приживления донорских гемопоэтических стволовых клеток играют НК-клетки. Показано, что НК-клетки также являются радиорезистентной популяцией. Согласно широко признанной теории, в основе НК-клеточного распознавания лежит принцип «утраты своего» (“missing-self”). Представленные на поверхности большинства ядросодержащих клеток молекулы МНС-I распознаются ингибирующими рецепторами НК-клеток, относящихся к семейству иммуноглобулинподобных рецепторов, что в свою очередь приводит к подавлению активации и снижению цитолитической активности НК-клеток. Таким образом, большинство ингибирующих рецепторов НК-клеток взаимодействуют с молекулами HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, при этом способность лизировать клетки в отсутствие МНС-I может реализовываться без предварительной иммунизации [6]. В последние годы растет количество данных, свидетельствующих, что НК-клетки обладают чертами клеток адаптивного иммунитета: в мышинных моделях обнаружены признаки иммунологической памяти, а именно — наличие патрулирующих клеток памяти в лимфоидных и нелимфоидных органах и более быстрый и интенсивный ответ на повторное появление антигена [6, 7].

Важно упомянуть о процессе «лицензирования» НК-лимфоцитов. Данный феномен заключается в том, что в отсутствие экспрессии на окружающих клетках МНС-I даже при наличии активирующих рецепторов уровень цитолитической активности НК-клеток остается низким. В свою очередь, контакт НК-клетки с мишенью, экспрессирующей МНС-I, приводит к развитию полноценного цитотоксического ответа. Механизмы «обучения» или «лицензирования» НК-клеток остаются неясными [6]. В некоторых исследованиях показано, что «лицензированные» НК-клеточные подмножества способны производить сравнительно большее количество цитокинов, чем «нелицензированные» НК-клетки. Кроме того, исследование на млекопитающих продемонстрировало, что истощение всей популяции НК-клеток реципиента уменьшает вероятность развития реакции «хозяин против трансплантата» [4].

Возможным объяснением феномена отторжения гемопоэтических трансплантатов в данном клиническом случае является активизация химиорезистентных тимических Т-цитотоксических лимфоцитов. Важно отметить, что истощение костномозгового пула было достигнуто после первого кондиционирования, трехростковая аплазия кроветворения сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. В обоих слу-

чаях процесс активации аутологических Т-лимфоцитов мимикрировал под острую РТПХ.

### Выводы

Частота реактивации и клиническое значение ЦМВ-виремии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями остаются малоизученными. В литературе имеются несколько небольших исследований по этому вопросу, однако они крайне неоднородны и не позволяют должным образом оценить частоту явления сопряженности с достижением ремиссии. В представленном нами клиническом случае показан эксклюзивный феномен достижения спонтанной ремиссии рефрактерного нейрорлейкоза на фоне реактивации ЦМВ-инфекции. Однозначной интерпретации механизмов достижения ремиссии не получено, однако показана роль транзитной активации химиорезистентной популяции аутологических ТсRα/β-клеток в развитии отторжения трансплантатов при полной миелоабляции по другим росткам кроветворения. Ретроспективно оценивая механизмы достижения ремиссии

и исход лечения пациентки, нельзя исключить вопрос о целесообразности тактики динамического наблюдения с мониторингом молекулярного маркера основного заболевания в каждом конкретном случае.

### Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность заведующей отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» Минздрава Е.В. Скоробогатовой и заведующей отделением гематологии и химиотерапии № 1 ФГБУ «РДКБ» Минздрава России Е.А. Пристанской.

### Конфликт интересов/Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

*The author declare no conflict of interest.*

### Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

*The study was performed without external funding.*

Данная статья стала победителем Конкурса на получение тревел-гранта IX Межрегионального совещания НОДГО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Green M.L., Leisenring W.M., Xie H. et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(7):1316–24. doi: 10.1182/blood-2013-02-487074.
- Ширяев С.Н., Станчева Н.В., Морозова Е.В. и др. Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2014;9(2):45–52. [Shiriaev S.N., Stancheva N.V., Morozova Y.V. et al. Risk factors of CMV replication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(2):45–52. (In Russ.)].
- Masouridi-Levrat S., Simonetta F., Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7:362. doi: 10.3389/fimmu.2016.00362.
- Pierini A., Alvarez M., Negrin R.S. NK Cell and CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> Regulatory T Cell Based Therapies for Hematopoietic Stem Cell Engraftment. *Stem Cells Int* 2016;2016:9025835. doi: 10.1155/2016/9025835.
- Mattsson J., Ringdén O., Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1 Suppl 1):165–70. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.10.025.
- Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции НК-клеток человека. *Иммунология* 2012;4:220–4. [Abakushina E.V., Kuzmina E.G. and Kovalenko E.I. The main characteristics of human natural killer cells. *Immunologiya = Immunology* 2012;4:220–4. (In Russ.)].
- Fletcher J.M., Prentice H.G., Grundy J.E. Natural killer cell lysis of cytomegalovirus (CMV)-infected cells correlates with virally induced changes in cell surface lymphocyte function-associated antigen-3 (LFA-3) expression and not with the CMV-induced down-regulation of cell surface class I HLA. *J Immunol* 1998;161(5):2365–74. PMID: 9725232.
- Suessmuth Y., Mukherjee R., Watkins B. et al. CMV reactivation drives posttransplant T-cell reconstitution and results in defects in the underlying TCRβ repertoire. *Blood* 2015;125(25):3835–50. doi: 10.1182/blood-2015-03-631853.
- Zhou W., Longmate J., Lacey S.F. et al. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood* 2009;113(25):6465–76. doi: 10.1182/blood-2009-02-203307.
- Cantoni N., Hirsch H.H., Khanna N. et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(9):1309–14. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.020.
- Lewin S.R., Heller G., Zhang L. et al. Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100(6):2235–42. PMID: 12200390.

Статья поступила в редакцию: 01.03.2018. Принята в печать: 20.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 01.03.2018. Accepted for publication: 20.03.2018.