

УДК 615.361:612.119+618.38

Гладиш Д.¹, Павелек К.^{1,2}, Баран Є.¹, Боручковські Д.¹¹Польський банк стовбурових клітин, Варшава, Польща²Варшавський медичний університет, Варшава, Польщаe-mail: dariusz.boruczowski@pbkm.pl

ДОСВІД ГРУПИ КОМПАНІЇ «FAMICORD GROUP» В ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОБУРОВИХ КЛІТИН

РЕЗЮМЕ

Пуповинна кров є на сьогодні визнаним джерелом стовбурових клітин та може використовуватись для відновлення гемопоєзу. Завдяки своїм перевагам, таким як зручність зберігання та швидке використання при потребі, допустимість певного ступеня невідповідності за HLA тощо, кількість пролікованих пацієнтів постійно зростає. Обмеження щодо застосування пуповинної крові все ще існують, проте лабораторні та клінічні дослідження у всьому світі намагаються здолати ці бар'єри. Клітини пуповинної крові, надані групою компаній FamiCord Group в рамках міжнародної співпраці кріобанків, використовувалися в клінічних випробуваннях з трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. 10 трансплантацій, включаючи одну аутологічну, були виконані в Польщі та ще 3 – в Угорщині. Основним показанням був гострий лейкоз, проте серед дітей з гематологічними захворюваннями також були хворі на гістіоцитоз, хронічну гранулематозну хворобу та гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. На даний час продовжуються дослідження можливостей клінічного застосування стовбурових клітин пуповинної крові з багатообіцяючими результатами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пуповинна кров, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, кріобанк.

Сучасні підходи з трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) пуповинної крові активно розвиваються та дозволяють підібрати донорів для великої групи пацієнтів. Вже виконано понад 25000 трансплантацій ГСК, де в якості джерела виступала пуповинна кров. На сьогодні пуповинна кров знаходиться в центрі уваги науковців завдяки багатьом своїм перевагам: відсутні несприятливі впливи на донора при заборі, зручне зберігання та швидке використання клітин при потребі, допустимість певного ступеня невідповідності за HLA, низький ризик передачі патогенів та відносно низька частота розвитку реакцій «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ).

З іншого боку, деякі обмеження використання пуповинної крові все ще існують. Недостатня кількість клітин є причиною повільного заселення кісткового мозку, що через тривалу нейтропенію підвищує сприйнятливості пацієнтів до розвитку небезпечних для життя інфекцій [1, 2]. Проте зараз у фазі клінічного випробування перебувають багато нових методик, покликаних подолати такі обмеження [3]. Цього можна досягнути за рахунок збільшення кількості введених *CD34⁺* клітин (подвійна трансплантація пуповинної крові); покращуючи хоумінг (за рахунок інгібіторів дипептидилпептидази *IV*, компонента системи комплементу *C3a*); розмножуючи стовбурові клітини з факторами росту і цитокінами *ex vivo*; впливаючи на мікрооточення

кісткового мозку (внутрішньокісткова інфузія, ко-трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин); підтримуючи недиференційований стан прогеніторних клітин (ліганди *Notch*, нікотинамід, хелатори міді, антагоністи аріл-карбонових рецепторів) та інших методів, таких як маніпуляції з α -1,3-фукозилтрансферазою *VI* та простагландином *E2* [4-12].

Забір кордової крові є легкою та безпечною процедурою без ризиків для донора. Кров збирають за допомогою спеціального набору інструментів шляхом пункції судин пупочного канатика після пересікання пуповини. Зібрані клітини піддають обробці, кріоконсервують в рідкому азоті, їх можна застосовувати навіть через 23,5 роки [13]. Попередня оцінка пуповинної крові як біологічного матеріалу для трансплантації базується на визначенні отриманого об'єму та кількості лейкоцитів в одиниці об'єму (мкл). Проте остаточна оцінка може бути зроблена лише після визначення точної кількості *CD34⁺* клітин.

Перша спроба трансплантації пуповинної крові була зроблена в 1970 році хлопчику для лікування лейкозу. Йому було пересаджено вісім одиниць пуповинної крові з інтервалом біля десяти днів з попередньою хіміотерапією енкортоном та 6-меркаптопурином без будь-якого режиму підготовки [14]. Перша ж успішна

трансплантація була виконана *E. Gluckman* з ініціативи *H. Broxmeyer* та *J. Kurtzberg*. Пацієнт – 5-річний хлопчик з анемією Фанконі – отримав пуповинну кров від своєї новонародженої сестри [15]. На даний час стан здоров'я пацієнта залишається задовільним. Перша неродина алогенна трансплантація стовбурових клітин була проведена через п'ять років у двох пацієнтів з високим ризиком лейкозу [16]. Перша аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин пуповинної крові була виконана в Бразилії: реципієнтом була дівчинка з нейробластомою, кордова кров якої була збережена з метою лікування її старшого брата з лейкозом [17].

Показання для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин пуповинної крові такі ж, як і для клітин кісткового мозку та периферичної крові. Європейська Група з трансплантації крові та кісткового мозку (*EBMT*) опублікувала свої перші два звіти без розподілу типів джерел ГСК [18,19]. В 2002 *EBMT* вперше офіційно виділила три джерела стовбурових клітин і описала умови, які потрібно виконувати при заборі пуповинної крові [20]. Пуповинна кров як альтернативне джерело стовбурових клітин використовується для лікування різноманітних злоякісних та доброякісних патологічних процесів, в тому числі і гематологічних хвороб. Передостанній звіт *EBMT* в 2006 році підтвердив прийнятність і для пуповинної крові рекомендацій щодо трансплантації ГСК кісткового мозку та периферичної крові [21]. Згідно з дослідженням *Gratwohl*, більшість випадків трансплантації гемопоетичних клітин кордової крові у Європі були пов'язані з доброякісними захворюваннями (лідують в групі родинних трансплантацій), гострим лейкозом (лідують в групі неродинних трансплантацій) та лімфопроліферативними захворюваннями [22].

В даний час, кількість пацієнтів після трансплантації кордової крові продовжує зростати. Згідно з даними *Eurocord*, на кінець 2011 року трансплантація ГСК кордової крові проведена у 8007 пацієнтів, з використанням 10651 одиниць крові. Кількість трансплантацій у всьому світі на кінець 2012 року перевищила вже 25000 процедур [23].

Група компаній *FamiCord Group* надавала пуповинну кров для 13 трансплантацій. Ми хотіли б поділитись нашим досвідом клінічного використання стовбурових клітин, отриманих з пуповинної крові.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перша трансплантація від *FamiCord Group* була також першою в Польщі трансплантацією з приватного банку (Польський Банк стовбурових клітин – *PBKM S.A.*). Процедура проведена в березні 2007 року у відділі дитячої онкології, гематології та трансплантації кісткового мозку медичного університету міста Вроцлав. Пацієнткою була 8-річна дівчинка з 4-ю стадією нейробластоми. Захворювання було діагностовано у 2003 році, а у 2006-му виявлено ураження кісткового мозку. Кількість стовбурових клітин, отриманих з пуповинної крові молодшої сестри пацієнтки, була недостатня на одиницю маси хворої. Додаткові клітини було отримано з кісткового мозку того ж донора в день трансплантації. Пацієнтка пройшла курс кондиціонування треосульфаном та циклофосфамідом. Стовбурові клітини були сумісні за *HLA* та групою крові, життєздатність складала відповідно 90 і 98% в обох одиницях кордової крові. Відновлення рівня нейтрофілів (більше $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) спостерігали через 16 днів, проте рівень тромбоцитів досяг більше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ лише за 30 днів. У пацієнтки розвинулась шкірна форма РТПХ, яка зникла після імуносупресивної терапії кортикостероїдами та препаратом *CellCept (Mycophenolate Mofetil)*. На 23-й день після процедури у хворої з'явилися симптоми ВКВ-позитивного геморагічного циститу, що потребував інтенсивної терапії. Дівчинці виконана катетеризація сечового міхура, проведено лікування ципрофлоксацином та препаратом *Vistide (Cidofovir)*. Пацієнтка була виписана в задовільному стані через 58 днів після трансплантації клітин [24].

Друга трансплантація проведена у відділі дитячої гематології та онкології медичного коледжу університету Миколи Коперника. Реципієнтом була 5-річна дівчинка з раннім рецидивом гострого лімфобластного лейкозу. Стовбурові клітини отримані в 2007 році від спорідненого донора, підготовлені та кріоконсервовані в кріобанку *PBKM S.A.* У донора була виявлена відповідність за *HLA*, але невідповідність за системою *ABO*. Процедура проведена в січні 2008 року з попереднім кондиціонуванням препаратом *Busilvex (Busulfan)* та циклофосфамідом. Рівень нейтрофілів відновився на 19-й день, тромбоцитів – на 30-й. Після трансплантації не було виявлено жодних негативних ефектів, РТПХ не розвивалась. Пацієнтка була виписана в задовільному стані через 48 днів після трансплантації [25].

Третя трансплантація стала вже першою аутологічною. Вона проведена у 16-місячної дитини з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, у якої за 7 місяців до того була зупинка серця. Останні експериментальні дослідження показали, що трансплантація пуповинної крові людини може виступати в якості нового методу лікування інсульту. Процедура була схвалена етичним комітетом та проведена в Інституті здоров'я дітей Варшави. Пацієнтка перебувала в постійному вегетативному стані, що супроводжувався важкими епілептичними приступами із незадовільним медикаментозним контролем. Клітини аутологічної пуповинної крові були культивовані протягом 10 днів у середовищі з нейрогенними факторами. Для відслідковування приживлення клітин за допомогою магнітно-резонансної томографії їх було помічено наночастинками оксиду заліза. Пацієнтка отримала три серійні ін'єкції по $1,2 \cdot 10^6$ клітин в об'ємі 0,5 мл в бічний шлуночок мозку з інтервалами 1 місяць. Крім транзиторної гарячки до 38 °С, не спостерігалося жодних побічних ефектів. На магнітно-резонансній томографії виявлено гіпоінтенсивні області, що з'явилися відразу після ін'єкції та зберігалися до 4 місяців після процедури. Неврологічний статус дитини дещо покращився протягом 6-місячного спостереження: вона відповідала з посмішкою на голос матері, судоми зменшилися на 50%, менш вираженим був іністагм, а спастичність м'язів – помірною. Хоча дитина залишалась досить важкою, діагностичні критерії вегетативного стану більше не проявлялись. Для встановлення інших позитивних наслідків даного підходу потрібні подальші дослідження [26].

Четверта трансплантація пуповинної крові з кріобанку *PBKMS.A.* мала місце в січні 2009 року у відділі дитячої гематології, онкології та трансплантації медичного університету Любліна. Реципієнтом був 5-річний хлопчик з мієлодиспластичним синдромом та моносомією хромосоми 7. Пуповинна кров була зібрана в квітні 2008 року від молодшого брата, сумісного за *HLA* та групою крові. Пацієнт підлягав курсу кондиціонування треосульфаном, циклофосфамідом і мелфаланом та отримав $0,75 \cdot 10^6$ CD34⁺ клітин на 1 кг ваги тіла. Відновлення рівня нейтрофілів було відмічене на 28-й день, тромбоцитів – на 34-й. Дослідження химеризму продемонструвало 100% походження клітин від донора. Жодних побічних ефектів в перитрансплантаційний період не спостерігали, і пацієнт був виписаний в задовільному стані [27].

Наступна трансплантація виконана клітинами у вересні 2010 року. Реципієнтом була 1,5-річна дівчинка з перебудовою гену *MLL*, яка пролікована за протоколом *IC-BFM 2002* відповідно до групи високого ризику гострого лімфобластного лейкозу. В якості донора виступила її молодша сестра. Після проведення процедури, за результатами дослідження химеризму, була виявлена наявність 95% клітин донорського походження, а пізніше – 100%.

Ще одна трансплантація проведена знову у відділі дитячої онкології, гематології та трансплантації кісткового мозку медичного університету Вроцлава у січні 2011 року. Пацієнтом була 12-річна дівчинка з анемією Фанконі. Режим кондиціонування включав бусульфан, флударабін, антитимоцитний глобулін та муромонаб-*CD3*. Вона отримала відповідні за *HLA* та системою *ABO* клітини пуповинної крові молодшого брата в дозі $3,98 \cdot 10^6$ CD34⁺ клітин на 1 кг ваги тіла. Відновлення кількості нейтрофілів відбулось на 18-й день, попередні

дослідження вказували на повний химеризм донорського походження. Перитрансплантаційний період був ускладнений ВКВ-асоційованим геморагічним циститом і асимптоматичною реактивацією цитомегаловірусу. При цьому було виявлено змішаний химеризм із зростанням кількості аутологічних клітин, у зв'язку з чим на 139-й день після трансплантації пацієнтка отримала інфузію донорських лімфоцитів в дозі $1 \cdot 10^6$ CD3 клітин на 1 кг ваги тіла.

Друга в Угорщині трансплантація клітин з публічного кріобанку виконана у квітні 2011 року дівчинці з трисомією по 21-й хромосомі. У дитини з тромбоцитопенією від народження діагностовано мієлодиспластичний синдром, який через 3 місяці трансформувался в мінімально диференційований гострий мієлоїдний лейкоз. Пацієнтка була пролікована за протоколом *AML-BFM-98* і переведена в ремісію, проте мінімальна залишкова хвороба збереглася. Дівчинці була показана трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, HLA-ідентичним донором яких виступив брат, тому було заплановано збереження його пуповинної крові в якості джерела стовбурових клітин. Був застосований курс кондиціонування, що включав бусульфан, флударабін та циклофосфамід та виконана трансплантація CD34⁺ клітин в дозі $6,8 \cdot 10^5$ /кг ваги тіла. Жодних ранніх побічних ефектів не відмічали. Враховуючи низький ризик РТПХ, в якості профілактики дитина отримувала лише циклоспорин без метотрексату. Висока лихоманка спостерігалася на 7-й день після трансплантації і емпірична терапія антибіотиками була змінена на один цільовий препарат. Дівчинка також отримувала антигіпертензивну терапію у зв'язку з головними болями, поєднаними з гіпертонією. Вміст нейтрофілів в крові відновився на 14-й день, проте ще деякий час хвора отримувала парентерально філграстим. З 29-го дня через симптоми обструкції нижніх дихальних шляхів пацієнтка застосовувала інгаляційні бронходилататори. У хворої виникли ураження шкіри як прояви РТПХ, тому було призначено метилпреднізон з поступовим зменшенням дози та такролімус місцево. Лікування було припинено на 44-й день, коли не залишилось жодних дерматологічних симптомів. Пацієнтка була виписана в задовільному стані на 50-й день після трансплантації клітин.

Ще одним реципієнтом клітин кордової крові був 5-річний хлопчик з раннім кістково-мозковим рецидивом гострого пре-B-лімфобластного лейкозу. Донором виступав його молодший брат, сумісний за HLA. Процедура також виконана в медичному університеті Вроцлава. Кондиціонування проводили з TBI та етопозидом, профілактику РТПХ забезпечували лише циклоспорином А. Доза трансплантованих CD34⁺ клітин становила $2,26 \cdot 10^5$ /кг ваги, при життєздатності 98%. Відновлення рівня нейтрофілів зафіксовано на 20-й день, тромбоцитів – на 39-й. Дослідження химеризму виявило 98% клітин донорського походження. У хлопчика розвинулися гепатомегалія, набряки та тахікардія, що пояснювалось синдромом приживлення трансплантату. Вказані симптоми були усунуті на фоні терапії кортикостероїдами. Проте у хлопчика виникли симптоми, пов'язані з токсичністю циклоспорину А, та інфекція *Staphylococcus haemolyticus*.

У вересні 2011 року у відділі дитячої онкології, гематології та трансплантології університету медичних наук м. Познань була виконана трансплантація клітин кордової крові 3-річному хлопчику з гістіоцитозом. Було введено $32 \cdot 10^5$ CD34⁺ клітин кордової крові HLA-сумісного молодшого брата (життєздатність клітин – 99%). На час написання статті через два роки після трансплантації пацієнт живий та залишається в повній ремісії хвороби.

Десятим пацієнтом був 7-річний хлопчик з хронічною гранулематозною хворобою, яка проявилась пневмонією, отитом, ларингітом та хронічною лімфаденопатією у дворічному віці. Тоді ж були виявлені численні гранульоми в легенях і кишечнику та діагностовано хронічну гранулематозну хворобу. Донором виступив HLA-сумісний за дев'ятьма з десяти антигенів молодший брат, підготовка, заморожування та зберігання одиниці пуповинної крові якого проведені в кріобанку Варшави ще в 2007 році. Курс кондиціонування включав

бусульфан, флударабін та алектумаб. В листопаді 2011 року хлопчик отримав $5,8 \cdot 10^7$ клітин/кг ваги тіла з життєздатністю 98%. Рівень нейтрофілів відновлено на 26-й день після трансплантації. В перитрансплантаційний період виявлено лише асимптоматичну реактивацію цитомегаловірусної інфекції. Тест оксидативного вибуху в нейтрофілах, як характеристика хронічної гранулематозної хвороби, на 63-й день був негативний, що підтверджує виліковування. Жодних симптомів РТПХ виявлено не було. Пацієнт живий та перебуває в повній ремісії.

Ще одна трансплантація в Угорщині проведена у травні 2012 року у відділі дитячої онкології та трансплантації стовбурових клітин університетського госпіталю м. Мішкольц. Пацієнтом був 2,5-річний хлопчик з апластичною анемією.

Дванадцятий пацієнт – 7-річний хлопчик, що теж страждав на важку апластичну анемію. В січні 2013 року у Вроцлаві йому були трансплантовані HLA-сумісні клітини кордової крові від молодшої сестри, кріоконсервовані за 3 тижні до того. Попереднє кондиціонування включало бусульфан, флударабін та препарат *Mab-Campath-1H*. Відновлення нейтрофілів показано на 26-й день, а перитрансплантаційний період був ускладнений асимптоматичною реактивацією цитомегаловірусної інфекції та шкірними симптомами РТПХ, які усунуті терапією стероїдами. Пацієнт перебуває в повній ремісії хвороби.

Нарешті, тринадцята трансплантація *FamiCord Group* мала місце в березні 2013 року в Університеті медичних наук Познані. Реципієнтом була 3-річна дівчинка з гострим мієлобластним лейкозом в період першої ремісії. Підготовку, кріоконсервацію та зберігання клітин HLA-сумісного молодшого брата провів Польський банк стовбурових клітин за 4 місяці до того. Життєздатність клітин складала 98%. Відновлення вмісту нейтрофілів в крові відмічене на 16-й день після трансплантації, тромбоцитів – лише на 30-й день. На сьогоднішній день дівчинка перебуває в повній ремісії хвороби із задовільною клінічною картиною.

Трансплантації клітин пуповинної крові, проведені *FamiCord Group*, були першими як в Польщі, так і Угорщині, процедурами з клітинами, отриманими з приватного кріобанку. Окрім того, це був перший і другий в Польщі випадки комбінованого використання у дітей кордової крові та кісткового мозку від одного і того ж донора. Цей вид процедури підтвердив свою безпеку та ефективність, а окрім того, забір кісткового мозку є менш травматичним для донора, оскільки потрібно отримати лише невелику додаткову кількість CD34⁺ клітин [29]. Серед проведених *FamiCord Group* трансплантацій дві були з контамінацією пуповинної крові в день доставки (у Польщі – *Propionibacterium acnes*, в Угорщині – *Streptococcus agalactiae*). Жодних серйозних побічних ефектів та ознак присутності бактерій в периферичній крові реципієнта виявлено не було.

Існує багато досліджень з приводу трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин з контамінацією клітинного матеріалу, проте остаточне рішення про трансплантацію приймають в клініці індивідуально для кожного пацієнта. Рішення про зберігання інфікованої кордової крові приймають батьки після консультації з лікарем, який у випадку бактеріального забруднення надає їм інформацію про вид мікроба та його антибіотикограму. Відомі результати трансплантації контамінованого клітинного продукту залишаються позитивними для більшості процедур [30]. Klein та ін. проаналізували клінічні результати трансплантації контамінованих препаратів гемопоетичних стовбурових клітин з 1990-го по 2004 рік. Всього 35 пацієнтів отримали інфікований матеріал з коагулаза-негативним стафілококком, тому трансплантації передувала профілактична антибіотикотерапія. Всі пацієнти після трансплантації також отримали курс антибіотиків, оскільки один хворий з бактеріємією *Pseudomonas* помер від ускладнень [31]. Дослідження Kamble та ін. та Kelly та ін. підтвердили, що профілактична антибіотикотерапія може бути не обов'язковою через досить рідкісні клінічні наслідки трансплантації контамінованих препаратів пуповинної крові [32, 33].

ВИСНОВКИ

ПУПОВИННА КРОВ НА СЬОГОДНІ Є ВИЗНАНИМ ДЖЕРЕЛОМ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН І ЇЇ ПОТЕНЦІЙНА КОРИСТЬ ПРОДОВЖУЄ ЗРОСТАТИ. ПУПОВИННА КРОВ РОЗГЛЯДАЄТЬСЯ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНЕ ДЖЕРЕЛО КЛІТИН ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ НЕДОСТАТНЬО ПРИЙНЯТИХ ДОНОРІВ, АБО ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ В ПРОСПЕКТИВНИХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ. ЗРОСТАЮЧЕ ЧИСЛО ТАКИХ ВИПРОБУВАНЬ ПІДТВЕРДЖУЄ ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКУ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ [28].

ОБЛАСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ВСЕ ЩЕ ВІДНОСНО НОВА. ПОТРІБНО ПРОВОДИТИ ПОДАЛЬШІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ПЕРСПЕКТИВ РОЗШИРЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ ПУПОВИННОЇ КРОВІ ТА АНАЛІЗУ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У СПЕЦИФІЧНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ. НА СЬОГОДНІ У ВСЬОМУ СВІТІ ВІДОМО ПРО ПОНАД 400 КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ПУПОВИННОЇ КРОВІ, В ЯКИХ ЙДЕ ПОШУК НОВИХ МОЖЛИВОСТЕЙ [34]. ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО СТОСУЮТЬСЯ НАРОЩУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, ПОДВІЙНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ АБО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ІЗ ЗМЕНШЕННЯМ ІНТЕНСИВНОСТІ КОНДИЦІОНУВАННЯ, МОЖУТЬ РОЗШИРИТИ ВИКОРИСТАННЯ ПУПОВИННОЇ КРОВІ І У ДОРΟΣЛИХ [35]. В МАЙБУТНЬОМУ РОЗГЛЯДАЄТЬСЯ МОЖЛИВІСТЬ ВНУТРІШНЬОМАТКОВОЇ АЛОГЕННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ ПРЕНАТАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ – ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КЛІТИН IN UTERO [36].

ЛІТЕРАТУРА

1. Locatelli F. Improving cord blood transplantation in children // Br. J. Haematol. – 2009. – **147**, № 2. – P. 217-226.
2. Rocha V., Wagner J. Jr., Sobocinski K. et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources // N. Engl. J. Med. – 2000. – **342**, № 25. – P. 1846-1854.
3. Rocha V., Broxmeyer H. New approaches for improving engraftment after cord blood transplantation // Biol Blood Marrow Transplant. – 2010. – **16**, 1 Suppl. – P. 126-132.
4. Sideri A., Neokleous N., Brunet De La Grange P. et al. An overview of the process on double umbilical cord blood transplantation // Haematologica. – 2011. – **96**. – P. 1213-1220.
5. Broxmeyer H. Effect of CD26 on Cord Blood, and Other Means to Enhance Engraftment of Hematopoietic Stem Cells // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2007. – **13**. – P. 1394-1395.
6. Ratajczak M., Reza R., Wysoczynski M. et al. Transplantation studies in C3-deficient animals reveal a novel role of the third complement component (C3) in engraftment of bone marrow cells // Leukemia. – 2004. – **18**. – P. 1482-1490.
7. von Drygalski A., Savatski L., Eastwood D. et al. The rate of marrow recovery and extent of donor engraftment following transplantation of ex vivo-expanded bone marrow cells are independently influenced by the cytokines used for expansion // Stem Cells Dev. – 2005 – **14**. – 564-575.
8. Ramirez P., Wagner J., Brunstein C. Going straight to the point: intra-BM injection of hematopoietic progenitors // Bone Marrow Transplant. – 2010. – **45**. – P. 1127-1133.
9. De Lima M., Robinson S., McMannis J. et al. Mesenchymal stem cell (MSC) based cord blood (CB) expansion (Exp) leads to rapid engraftment of platelets and neutrophils // ASH Ann. Meeting Abstracts. – 2010. – **116**. – P. 362.
10. Delaney C., Heimfeld S., Brashem-Stein C. et al. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution // Nat. Med. – 2010. – **16**. – P. 232-236.
11. Taupin P. Ex vivo fucosylation to improve the engraftment capability and therapeutic potential of human cord blood stem cells // Drug Discov. Today. – 2010. – **15**. – 698-699.
12. Farag S., Srivastava S., Messina-Graham S. et al. In Vivo DPP-4 Inhibition to Enhance Engraftment of Single-Unit Cord Blood Transplants in Adults with Hematological Malignancies // Stem Cells Dev. – 2013. – **22**. – P. 1007-1015.
13. Broxmeyer H., Lee M., Hangoc G. et al. Hematopoietic stem/progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21- to 23.5-year cryopreserved cord blood // Blood. – 2011. – **117**, № 18. – P. 4773-4777.
14. Ende M., Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood // Va. Med. Mon. – 1972. – **99**, № 3. – P. 276-280.
15. Gluckman E., Broxmeyer H., Auerbach A. et al. Haematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anaemia by means of umbilical cord blood from an HLA identical sibling // N. Engl. J. Med. – 1989. – **321**, № 17. – P. 1174-1178.
16. Kurtzberg J., Graham M., Casey J. et al. The use of umbilical cord blood in mismatched and unrelated hemopoietic stem cell transplantation // Blood Cells. – 1994. – **20**, № 2-3. – P. 275-283.
17. Ferreira E., Pasternak J., Bacal N. et al. Autologous cord blood transplantation // Bone Marrow Transplant. – 1999. – **24**, № 9. – P. 1041.
18. Schmitz N., Gratwohl A., Goldman J. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification // Bone Marrow Transplant. – 1996. – **17**, № 4. – P. 471-477.
19. Goldman J., Schmitz N., Niethammer D. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // Bone Marrow Transplant. – 1998. – **21**, № 1. – P. 1-7.
20. Urbano-Ispizua A., Schmitz N., de Witte T. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions, current practice in Europe // Bone Marrow Transplant. – 2002. – **29**, № 8. – P. 639-646.
21. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzano-Calvo M. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definition and current practice in Europe // Bone Marrow Transplant. – 2006. – **37**, № 5. – P. 439-449.
22. Gratwohl A., Baldomero H. European survey on clinical use of cord blood for hematopoietic and non-hematopoietic indications // Transfus. Apher. Sci. – 2010. – **42**, № 3. – P. 265-275.

23. Eurocord Registry – Agence de la Biomédecine, UPDATE, WDMA – CBWG, May 2012. Eurocord Registry at ABM. General data base overview – <http://www.worldmarrow.org>, <http://www.worldmarrow.org/fileadmin/Committees/CBWG/20120501-CBWG-PRES-Eurocord.pdf> (15.08./2013).
24. Boruckowski D., Kałwak K., Chybicka A. The first cord blood transplantation from commercial cord blood bank in Poland. In: International Conference “Stem cell and cell therapy” // Abstracts and Presentation. – 2 Nov. 2007. – Riga, Latvia.
25. Boruckowski D., Sabliński J., Ołdak T. et al. Pierwsze w Polsce transplantacje krwi pępowinowej z komercyjnego banku – opis dwóch przypadków // Onkologia Polska. – 2008. – **11**, supl. 1. – P. 74.
26. Janowski M., Kmieć T., Jurkiewicz E. et al. Umbilical Cord Blood-derived for treatment of global cerebral ischemic injury in one year old child – a case study // In: Abstract Book of 39th Congress of the Polish Society of Neurosurgeons and the Nursing Section with the participation of the Hellenic Neurosurgical Society, 17-20 Sept. 2009; Mikołajki, Poland.
27. Boruckowski D., Sabliński J., Ołdak T. et al. Pierwsze w Polsce transplantacje krwi pępowinowej z komercyjnego banku – opis trzech przypadków // Przegląd Pediatryczny. – 2009. – **39**, supl. 1. – P. 123.
28. Brunstein C. Umbilical cord blood transplantation for the treatment of hematologic malignancies // Cancer Control. – 2011. – **18**, № 4. – P. 222-236.
29. Goussetis E., Peristeri J., Kitra V. et al. Combined umbilical cord blood and bone marrow transplantation in the treatment of beta-thalassemia major // Pediatr Hematol Oncol. – 2000. – **17**, № 4. – P. 307-314.
30. Tracey A. et al. Directed Donor Umbilical Cord Blood: Assessment of Banking Practices and Transplant Outcomes // Blood. – 2003. – **102**, № 11. – Abstract #5594.
31. Klein M., Kadidlo D., McCullough J. et al. Microbial contamination of hematopoietic stem cell products: incidence and clinical sequelae // Biol Blood Marrow Transplant. – 2006. – **12**, № 11. – P. 1142-1149.
32. Kamble R., Pant S., Selby G. et al. Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell grafts-incidence, clinical outcome, and cost-effectiveness: an analysis of 735 grafts // Transfusion. – 2005. – **45**, № 6. – P. 874-878.
33. Kelly M., Roy D., Labbe A. et al. What is the clinical significance of infusing hematopoietic cell grafts contaminated with bacteria? // Bone Marrow Transplant. – 2006. – **38**, № 3. – P. 183-188.
34. ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%22cord+blood%22&Search=Search> (21.08.2013).
35. Stanevsky A., Goldstein G., Nagler A. Umbilical cord blood transplantation: pros, cons and beyond // Blood Rev. – 2009. – **23**, № 5. – P. 199-204.
36. Liuba K., Pronk C., Stott S. et al. Polyclonal T-cell reconstitution of X-SCID recipients after in utero transplantation of lymphoid-primed multipotent progenitors // Blood. – 2009. – **113**, № 19. – P. 4790-4798.