

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.155.392.2-036.11-036.87]-053.2/8:614.8.026.1

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-375-384>

Поступила в редакцию 24.02.2021

Received 24.02.2021

Д. В. Прудников, Н. П. Кирсанова, Ю. Е. Марейко, Н. В. Минаковская, О. В. Алейникова

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Минск, Республика Беларусь*

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Аннотация. Известно, что после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) от HLA-идентичного сиблинга или неродственного донора у 20–25 % пациентов с острыми лейкозами наблюдается рецидив основного заболевания.

Цель исследования – проанализировать влияние различных факторов на частоту возникновения рецидивов после алло-ТГСК у пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

Изучено влияние таких факторов, как пол и возраст донора на момент трансплантации, пол и возраст реципиента на момент трансплантации, вид и количество предшествующих ТГСК рецидивов, вид кондиционирования, тип трансплантации, источник стволовых клеток, параметры трансплантата, наличие или отсутствие острой (oРТПХ) или хронической (хРТПХ) реакции трансплантат против хозяина, наличие KIR-аллореактивности естественных киллеров пары донор/реципиент.

Установлено, что возраст пациентов менее 4 лет на момент трансплантации ($p = 0,0042$), время возникновения рецидива (очень ранний и ранний рецидив) ($p = 0,0047$), отсутствие oРТПХ ($p = 0,0183$) или хРТПХ ($p = 0,0384$) являются факторами, ассоциированными с риском развития рецидива после алло-ТГСК.

Ключевые слова: острые лейкозы, факторы риска, рецидивы, дети, острая РТПХ, хроническая РТПХ

Для цитирования: Факторы риска рецидива при аллогенной трансплантации у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом / Д. В. Прудников [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 375–384. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-375-384>

Dmitry V. Prudnikau, Natalia P. Kirsanova, Yulia E. Mareika, Nina V. Minakovskaya, Olga V. Aleinikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

RELAPSE RISK FACTORS DURING ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Abstract. More than 20–25 % of patients with acute leukemia underwent transplantation of HSC from HLA-identical sibling or unrelated donor had relapse.

Therefore, the purpose of this study was to evaluate the influence of different factors on the risk of post-transplantation relapse in children and teenagers with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

The gender, the age of a donor at the time of transplantation; the gender, the age of a recipient at the time of transplantation; the type, the number of relapses of previous HSCTs; the type of conditioning; the type of transplantation; the source of stem cells; transplant parameters; the acute (aGVHD) and chronic (cGVHD) graft-versus-host disease or its absence; the KIR-alloreactivity of donor NK cells were estimated as risk factors for the disease relapse in our study.

We established that the recipient's age of less than 4 years at the time of transplantation ($p = 0.0042$); the time of relapse (very early and early) ($p = 0.0047$); the absence of aGVHD ($p = 0.0183$) or cGVHD ($p = 0.0384$) have been the important factors for the disease relapse of patients with ALL after allogeneic HSC transplantation.

Keywords: acute leukemia, risk factors, relapses, children, acute GVHD, chronic GVHD

For citation: Prudnikau D. V., Kirsanova N. P., Mareika Yu. E., Minakovskaya N. V., Aleinikova O. V. Relapse risk factors during allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 375–384 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-375-384>

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) стала стандартным видом терапии у детей с различными злокачественными и незлокачественными заболеваниями [1]. Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в лечении острых лейкозов (ОЛ), рецидивы после ТГСК остаются наиболее частой причиной неудачного лечения, а также смертности. Согласно литературным данным, после трансплантации от HLA-идентичного сиблинга или неродственного донора почти у 20–25 % пациентов с ОЛ отмечаются рецидивы [2].

Многие факторы риска, такие как тип заболевания, возраст пациентов, инициальный лейкоцитоз [3–7], статус заболевания на момент трансплантации [8, 9], режим кондиционирования [10–12], цитогенетические и молекулярные поломки [13], продолжительность ремиссии и время проведения трансплантации [14], наличие или отсутствие острой (oРТПХ) или хронической (хрРТПХ) реакции трансплантат против хозяина [15–18], клеточный состав трансплантата [19–21], значимость минимальной остаточной болезни перед трансплантацией [22–24], описаны как факторы, ассоциированные с рецидивом. Выявление таких факторов и формирование групп пациентов в зависимости от наличия тех или иных из них позволяет снизить интенсивность терапии для одних групп пациентов и усилить терапевтические подходы для других. Это актуально как для пациентов высокой группы риска с вновь выявленным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), так и для пациентов, у которых возник рецидив.

Цель исследования – оценить влияние различных факторов на частоту возникновения рецидивов в посттрансплантационном периоде у пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись 103 пациента с ОЛЛ. Всем пациентам в соответствии с протоколом после проведения основного этапа лечения в период с июня 1998 г. по декабрь 2018 г. в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГиИ) была выполнена алло-ТГСК. Медиана возраста составила 11,1 (1,3–32,8) года на момент трансплантации, медиана времени наблюдения после ТГСК – 3,1 (0,14–21,6) года. Для 7 пациентов продукт афереза ГСК перед трансплантацией был подвергнут манипуляции: процедуре TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеции ($n = 5$), CD34+ селекции ($n = 1$), CD3+ / CD19+ деплеции ($n = 1$). Обязательным условием являлось наличие письменного информированного согласия родителей или самих пациентов на проведение трансплантации ГСК. Режимы кондиционирования, примененные при проведении алло-ТГСК для пациентов с ОЛЛ, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Диагноз и режимы кондиционирования у пациентов с ОЛЛ ($n = 103$)

Table 1. Diagnosis and conditioning regimens in ALL patients ($n = 103$)

Время наблюдения	Режим кондиционирования
До 2006 г.	Bu16/ARA-C18/Mel140/ \pm ATG TBI12Gy/ARA-C18/Mel140 Bu16/TT10/Cyclo150/ \pm ATG Bu16/Cyclo120/ Mel140/ \pm ATG Bu16/Cyclo/ \pm Vp/ \pm ATG
С 2006 г. (протокол ALL SCT I-BFM 2003)	РСД TBI12Gy/Vp60 (>24 m) Bu16/Vp40/Cyclo120 (<24 m) НД Bu16/Vp40/Cyclo120/ATG60 (<24 m) TBI12Gy/Vp60/ATG60 (>24 m) Для пациентов с t(4;11) РСД Bu16/Cyclo120/Mel140 (<24 m) НД Bu16/Cyclo120/Mel140 (>24 m)
С 2018 г. (протокол ALL FORUM 2015)	РСД TBI12Gy/Vp60 (>48 m) Flu150/TT10/Treo42 НД TBI12Gy/Vp60/ATG45 (>48 m) Flu150/TT10/Treo42/ATG45 ГаплоТГСК TBI12Gy/Flu160/Vp40/ATG40 (ATG 7,5) TT10/Flu150/Mel140/OKT3 Treo42/Flu150/Mel140/ATG40

Примечание. TBI – Total Body Irradiation, Vp – Etoposide, Bu – Busulfan, Cyclo – Cyclophosphamide, FLU – Fludarabine, ATG – Anti-Thymocyte Globulin, TT – Thiotepa, Mel – Melphalan, РСД – родственный совместимый донор, НД – неродственный совместимый донор, гаплоТГСК – гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Проанализировано влияние следующих факторов на развитие рецидива после алло-ТГСК: пол и возраст донора на момент трансплантации, пол и возраст реципиента на момент трансплантации, количество рецидивов, предшествующих ТГСК (статус заболевания на момент трансплантации (ПР1/ПР2/ПР > 2)), время возникновения рецидива до ТГСК (для пациентов, трансплантированных не в первой ремиссии), вид кондиционирования (наличие/отсутствие тотального облучения тела (ТОТ)), тип трансплантации (родственные отношения донора и реципиента), источник стволовых клеток (костный мозг (КМ), периферические стволовые клетки (ПСК)), параметры трансплантата (число ядросодержащих клеток (ЯСК), CD34+ клеток и CD3+ клеток на 1 кг веса пациента), наличие или отсутствие оРТПХ, хрРТПХ, наличие KIR-аллореактивности естественных киллеров (ЕК) пары донор/реципиент.

Факторы оценивали путем унивариантного анализа кумулятивной частоты рецидивов (КЧР) с использованием программного обеспечения R-statistica. Факторы, показавшие значимость в унивариантном анализе, были включены в многофакторный анализ. Статистическая значимость для КЧР определялась с помощью Grey-теста. Статистически значимыми приняты различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Алло-ТГСК была проведена 37 (36,0 %) пациентам с ОЛЛ от родственного совместимого донора (РСД), 61 (59,0 %) – от неродственного совместимого донора (НД). Полностью совместимы с донором (10/10 аллель-совместимые) были 85 (83,0 %) пациентов, совместимы (9/10) – 13 (13,0 %): различия по А антигену были у 2 человек, по В – у 1, по С – у 8, по DQB1 – у 2 реципиентов. Гаплоидентичная трансплантация от одного из родителей была проведена 5 (5,0 %) пациентам. Пациенты мужского пола составляли 59,0 % ($n = 61$), женского – 41,0 % ($n = 42$). В возрасте до 10 лет были 43 (42,0 %) реципиента, остальные 60 (58,0 %) – в возрасте 10 лет и старше. Молекулярно-генетические маркеры были найдены у 30 (29,0 %) человек. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ОЛЛ ($n = 103$)

Table 2. Characteristics of ALL patients ($n = 103$)

Характеристика	К-во пациентов	
	<i>n</i>	%
Возраст <10/ ≥10 лет (≥18 лет)	43/60 (25)	42/58 (42)
Пол (м/ж)	61/42	59/41
Донор сиблинг/неродственный/родств. гаплоид	37/61/5	36/59/5
Статус ремиссии: ПР1/ПР2/ПР > 2	29/56/18	28/54/18
Источник стволовых клеток: КМ/ПСК/пуговинная кровь	66/36/1	64/35/1
Кондиционирование (протокол): ALLSCTI-BFM2003(2006)/другой (см. табл. 4)	79/24	77/23
Кондиционирование (ТОТ): ТОТ/без ТОТ	68/35	66/34
Рецидивы после ТГСК (до года)	26 (19)	25 (73)
Молекулярно-генетические маркеры:		
BCR/ABL, t(9;22)	19	18
E2A/PBX1, t(1;19)	2	2
TEL/AML, t(12;21)	1	1
SIL/TAL1, del(1)p(32)	1	1
MLL/AF4, t(4;11)	6	6
ENL/MLL, t(19;11)	1	1
Медиана возраста на момент ТГСК, лет	11,1 (1,3–32,8)	
Медиана времени возникновения рецидива после ТГСК, дни	242 (61–1202)	
Медиана времени наблюдения, лет	3,1 (0,14–21,6)	

В исследуемой нами группе пациентов ($n = 103$) рецидивы случились у 26 человек. Установлено, что для этих пациентов медиана времени возникновения рецидивов составила 242,5 (61–1202) дня. Чаще всего рецидив был диагностирован в течение 6–12 мес. после ТГСК (13 (50,0 %) человек).

Всего в течение первого года наблюдения после ТГСК рецидивы случились у 19 человек, что составило 73,1% от всех пациентов, у которых случились рецидивы после ТГСК. Пятилетняя кумулятивная частота рецидива после алло-ТГСК составила $25,7 \pm 4,4$ %.

С помощью унивариантного анализа показателей, ассоциированных с риском развития рецидива после алло-ТГСК, установлено, что у пациентов с ОЛЛ повышение вероятности рецидива статистически значимо связано с такими факторами, как отсутствие у пациента острой, хронической РТПХ, возраст пациента менее 4 лет на момент ТГСК, время возникновения рецидива до ТГСК, наличие аллореактивности в паре донор/реципиент при трансплантации от НД, РСД (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Унивариантный анализ показателей, ассоциированных с риском развития рецидивов

Table 3. Univariate analysis of indicators associated with the risk of recurrence

Показатель	К-во пациентов (абс.)	К-во рецидивов (абс.)	КЧР, %	p_{Grey}
Фаза ремиссии:				
ПР1	29	6	$21,5 \pm 8,0$	0,3383
ПР2	56	13	$23,4 \pm 5,8$	
ПР > 2	18	7	$38,9 \pm 12,0$	
Время возникновения рецидива перед ТГСК ($n = 74$):				0,0047*
очень ранний	3	2	$66,7 \pm 37,3$	
ранний	27	11	$41,5 \pm 9,9$	
поздний	44	7	$15,9 \pm 5,6$	
Кондиционирование:				0,6118
ТОТ-содержащее	68	16	$23,6 \pm 5,2$	
без ТОТ	35	10	$29,4 \pm 8,0$	
Наличие оРТПХ:				0,0183*
да (I–IV ст.)	55	9	$16,8 \pm 5,2$	
нет	48	17	$35,4 \pm 7,0$	
Наличие хрРТПХ:				0,0384*
да	35	5	$14,4 \pm 6,1$	
нет	68	21	$31,0 \pm 5,7$	
ЯСК, $\times 10^8/\text{кг}$ (медиана) ($n = 96$):				0,8578
<4,62	48	11	$22,9 \pm 6,1$	
$\geq 4,62$	48	12	$25,9 \pm 6,6$	
CD3+, $\times 10^8/\text{кг}$ (медиана) ($n = 85$):				0,8509
<0,5	43	11	$25,8 \pm 6,8$	
$\geq 0,5$	42	10	$24,5 \pm 6,9$	
CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$ (медиана) ($n = 96$):				0,7824
<4,92	48	11	$23,2 \pm 6,2$	
$\geq 4,92$	48	12	$25,5 \pm 6,5$	
Источник стволовых клеток:				0,1603
КМ	66	13	$20,1 \pm 5,0$	
ПСК	29	10	$33,3 \pm 9,4$	
Родство донора и реципиента:				0,6456
гапло	5	2	$40,0 \pm 27,7$	
РСД	37	8	$22,0 \pm 7,0$	
НД	61	16	$26,4 \pm 5,7$	
Пол донора:				0,9765
женский	43	11	$25,8 \pm 6,8$	
мужской	60	15	$25,2 \pm 5,7$	

Окончание табл. 3

Показатель	К-во пациентов (абс.)	К-во рецидивов (абс.)	КЧР, %	P_{Grey}
Возраст донора (медиана), лет:				
<27,0	56	17	31,1 ± 6,4	0,2243
≥27,0	47	9	19,2 ± 5,8	
Пол реципиента:				
женский	42	13	31,0 ± 7,3	0,2655
мужской	61	13	22,0 ± 5,5	
Возраст реципиента (медиана), лет:				
<11,1	52	16	31,7 ± 6,7	0,1720
≥11,1	51	10	19,6 ± 5,6	
Возраст реципиента, лет:				
<4,0	7	5	71,4 ± 20,0	0,0042*
≥4,0	96	21	22,0 ± 4,3	
KIR-аллореактивность (гапло, НД, РСД) ($n = 69$):				
да	45	8	17,9 ± 5,8	0,0746
нет	24	9	39,1 ± 10,7	
KIR-аллореактивность (НД, РСД) ($n = 63$):				
да	41	6	14,6 ± 5,6	0,0218*
нет	22	9	42,7 ± 11,4	

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Так, КЧР в группе пациентов с оРТПХ I–IV степени составляла $16,8 \pm 5,2$ %, а в группе без оРТПХ – $35,4 \pm 7,0$ % ($p = 0,0183$). У пациентов с хрРТПХ ($n = 35$) было выявлено 5 рецидивов, а КЧР составляла $14,4 \pm 6,1$ %, что значительно меньше, чем у реципиентов без хрРТПХ ($n = 68$), КЧР у которых была $31,0 \pm 5,7$ % ($p = 0,0384$). Locatelli в своей работе, описывающей влияние сниженных доз циклоспорина на частоту рецидива, показал снижение вероятности развития рецидива (до 15,0 %) при использовании более низких доз циклоспорина, а при использовании более высоких доз иммуносупрессантов вероятность рецидива составила 41,0 % ($p = 0,034$). При этом частота оРТПХ II–IV степени составила 57,0 и 38,0 % соответственно ($p = 0,06$) [17]. Jernberg описывает влияние хрРТПХ на снижение частоты рецидивов у детей с ОЛ в посттрансплантационном периоде. Вероятность рецидива среди пациентов с хрРТПХ была ниже (30,0 %), чем у реципиентов, у которых хрРТПХ отсутствовала (45,0 %) ($p = 0,01$). Разницы по частоте рецидивов в зависимости от наличия или отсутствия оРТПХ в данном исследовании получено не было [18].

При оценке возраста реципиента установлено, что у пациентов в возрасте 4 года и старше рецидивы возникали реже ($22,0 \pm 4,3$ %), чем у детей младше 4 лет ($71,4 \pm 20,0$ %) ($p = 0,0042$). При этом ввиду возрастных ограничений реципиенты младше 4 лет чаще получали кондиционирование, основным компонентом которого были химиопрепараты ($n = 6$; 85,7 %), реже – кондиционирование с ТОТ ($n = 1$; 14,3 %), в то время как реципиенты в возрасте 4 года и старше чаще получали ТОТ – базирующиеся режимы кондиционирования ($n = 67$; 69,8 %). В общей группе пациентов ($n = 103$) нами не выявлено различий в частоте рецидивов в зависимости от кондиционирования с ТОТ или без него ($p = 0,6118$).

В настоящее время сохраняется неоднозначность в отношении выбора режима кондиционирования при ОЛЛ (базирующегося на ТОТ или на химиотерапии). При этом, согласно ретроспективным данным из EBMT-PDWP регистра, для детей и подростков с ОЛЛ, получивших ТГСК с 2000 по 2012 г. в статусе ПР2, использование режимов кондиционирования, базирующихся на ТОТ, значительно улучшает исходы после ТГСК в сравнении с чисто химиотерапевтическими режимами [25]. Это также подтверждается в проспективном международном мультицентровом исследовании ALL SCTred 2012 FORUM (в котором участвует и РНПЦДОГиИ), результаты которого указывают на преимущество использования ТОТ-содержащих режимов кондиционирования для общей выживаемости. При этом использование ТОТ у детей увеличивает количество таких

поздних нежелательных эффектов, как эндокринные нарушения, бесплодие, когнитивные расстройства, катаракта, увеличивается и риск вторичных опухолей [26, 27]. Эти осложнения и ограничивают использование ТОТ в возрасте 2–4 лет с целью уменьшить негативное воздействие на растущий организм, но, по нашим данным и данным международного исследования, при этом увеличивается риск рецидива.

Очень ранний и ранний рецидив перед ТГСК у пациентов, которые были трансплантированы в ПР ≥ 2 , статистически значимо увеличивали частоту рецидива (КЧР $66,7 \pm 37,3$ и $41,5 \pm 9,9$ % соответственно) по сравнению с пациентами, у которых отмечен поздний рецидив до ТГСК (КЧР $15,9 \pm 5,6$ %) ($p = 0,0047$). Схожие данные приводятся авторами исследования, проведенного на базе университета Миннесоты. Частота рецидива в течение 3 лет после ТГСК у пациентов с поздним рецидивом перед ТГСК составила 19,0 %, а у реципиентов с ранним рецидивом – 53,0 % ($p = 0,04$) [14].

В последнее время большое количество публикаций посвящено исследованию аллореактивности ЕК пары донор/реципиент. Функция ЕК регулируется как ингибирующими, так и активирующими сигналами. Экспрессия ингибирующих КИР на ЕК привела к открытию аллореактивности этих клеток при ТГСК. При этом донорские ЕК могут атаковать гемопоэтические клетки пациента при отсутствии лиганда для соответствующего ингибирующего КИР. Это приводит к опосредованному аллореактивными ЕК эффекту «трансплантат против лейкоза» и снижению риска развития рецидива, описанному в литературе как при ТГСК от гаплоидентичных доноров после Т-клеточной деплеции, так и при трансплантации от НД/РСД [28, 29].

В нашем исследовании, вне зависимости от донора ($n = 69$), не получено статистически значимых различий в частоте рецидива по наличию/отсутствию аллореактивности в парах донор/реципиент ($p = 0,0746$). Также не получено значимых различий при оценке КЧР в случае трансплантации от НД ($p = 0,0702$), хотя частота рецидива при отсутствии аллореактивности была выше и составляла от 39,0 до 42,0 % в зависимости от донора, в то время как при выявленной аллореактивности в парах донор/реципиент КЧР составляла 15,0–18,0 %. При этом в группе пациентов, трансплантированных от РСД, НД и с наличием КИР-аллореактивности ЕК пары донор/реципиент, КЧР была значимо ниже – $14,6 \pm 5,6$ %. В случае отсутствия аллореактивности частота рецидива составила $42,7 \pm 11,4$ % ($p = 0,0218$).

Примененный нами унивариантный анализ не выявил значимого влияния других факторов, а именно: количества предшествующих рецидивов (статус заболевания на момент трансплантации); ТОТ в кондиционировании; источника ГСК; родства между донором и реципиентом; возраста, пола донора; содержания в трансплантате ЯСК/кг, CD34+ клеток/кг, CD3+ клеток/кг массы тела донора на частоту развития рецидивов после алло-ТГСК среди пациентов с ОЛЛ.

Многофакторный анализ исследованных факторов. Использование нами модели мультивариантного анализа факторов, имевших значимость в унивариантном анализе в отношении КЧР после ТГСК (табл. 4), показало, что наличие очень раннего и раннего рецидивов у реципиентов ТГСК увеличивает риск развития рецидива (КЧР) в 4,41 раза (2,5–97,5 % КИ – 1,68–11,57; $p = 0,0026$) по сравнению с пациентами, у которых до ТГСК случился поздний рецидив. Выше риск развития рецидива и у пациентов с отсутствием хрРТПХ после ТГСК (ОР – 4,65; 2,5–97,5 % КИ – 1,07–20,19; $p = 0,0400$). Возраст реципиента менее 4 лет и оРТПХ I–IV степени в качестве фактора, оказывающего влияние на развитие рецидива (КЧР), после ТГСК при проведении мультивариантного анализа были незначимы.

Т а б л и ц а 4. Мультивариантный анализ частоты рецидивов у пациентов с ОЛЛ

T a b l e 4. Multivariate analysis of relapse rates in ALL patients

Фактор	КЧР		
	ОР	2,5–97,5 % КИ	p
Возраст реципиента:			
≥4 лет	1		0,1600
<4 лет	2,97	0,66–13,32	

Фактор	КЧР		
	ОР	2,5–97,5 % КИ	<i>p</i>
Время рецидива до ТГСК: поздний ранний и очень ранний	1 4,41	1,68–11,57	0,0026*
Наличие оРТПХ I–IV ст.: да нет	1 2,54	0,91–7,09	0,0750
Наличие хрРТПХ: да нет	1 4,65	1,07–20,19	0,0400*

Заклучение. Таким образом, нами установлено, что факторами риска развития рецидива после трансплантации являются: возраст пациентов менее 4 лет на момент трансплантации ($p = 0,0042$); время возникновения рецидива (очень ранний, ранний рецидив) на этапе инициальной терапии ($p = 0,0047$); отсутствие острой ($p = 0,0183$) или хронической ($p = 0,0384$) реакции трансплантат против хозяина после ТГСК.

При проведении многофакторного анализа как наиболее значимые определены следующие факторы, увеличивающие риск развития рецидива более чем в 4 раза в посттрансплантационном периоде: время возникновения рецидива на этапе инициальной терапии ($p = 0,0026$) и отсутствие хронической РТПХ в посттрансплантационном периоде ($p = 0,0400$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / M. Miano [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 39, N 2. – P. 89–99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>
2. Stem-Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors with Matched Unrelated Donors – The ALL-SCT-BFM-2003 Trial / C. Peters [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, N 11. – P. 1265–1273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9747>
3. Pui, C-H. Acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui, W. E. Evans // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, N 9. – P. 605–615. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390907>
4. NCI first international workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies / E. P. Alyea [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 16, N 8. – P. 1037–1069. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.004>
5. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts / S. Chiaretti [et al.] // Haematologica. – 2013. – Vol. 98, N 11. – P. 1702–1710. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.080432>
6. Prognostic index for relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplant / K. Matsumoto [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2014. – Vol. 55, N 12. – P. 2808–2812. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.896004>
7. Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia–rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Liu [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 20, N 7. – P. 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.03.008>
8. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children’s Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research / M. Eapen [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 107, N 12. – P. 4961–4967. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-12-4942>
9. Improvement of the outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in children using a risk-based treatment strategy / F. Ceppi [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 9. – P. e0160310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160310>
10. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome / M. B. Tomblyn [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 22. – P. 3634–3641. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.2960>
11. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission /

D. I. Marks [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12, N 4. – P. 438–453. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.12.029>

12. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience / A. M. Willasch [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2017. – Vol. 52, N 2. – P. 201–208. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.224>

13. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention / F. Ceppi [et al.] // *Expert Rev. Hematol.* – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 57–70. <https://doi.org/10.1586/17474086.2015.978281>

14. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia and early or late BM relapse / J. C. Beck [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 46, N 7. – P. 950–955. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.217>

15. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL / M. A. Pulsipher [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 49, N 10. – P. 1259–1265. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.114>

16. The graft-versus-leukaemia effect in haematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors / M. Remberger [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2002. – Vol. 30, N 7. – P. 761–768. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703735>

17. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial / F. Locatelli [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 95, N 5. – P. 1572–1579. https://doi.org/10.1182/blood.v95.5.1572.005k12_1572_1579

18. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival / A. Gustafsson Jernberg [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2003. – Vol. 31 (3). – P. 175–181. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703808>

19. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Higher CD34+ cell doses are associated with decreased relapse rates / R. Nakamura [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 14, N 4. – P. 449–457. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.02.005>

20. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose / M. A. Pulsipher [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, N 3. – P. 2606–2616. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208355>

21. Higher CD34+ and CD3+ cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-versus-host disease after *in vivo* T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children / K. Katwak [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 16, N 10. – P. 1388–1401. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.001>

22. Risk factors and timing of relapse after allogeneic transplantation in Pediatric ALL: for whom and when should interventions be tested? / M. A. Pulsipher [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 50, N 9. – P. 1173–1179. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.103>

23. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group / P. Bader [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 377–384. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.6065>

24. Minimal residual disease and childhood leukemia: standard of care recommendations from the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group / U. H. Athale [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2016. – Vol. 63, N 6. – P. 973–982. <https://doi.org/10.1002/pbc.25939>

25. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. A. Willasch [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2020. – Vol. 55, N 8. – P. 1540–1551. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0854-0>

26. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters / D. Bresters [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 51, N 11. – P. 1482–1489. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.139>

27. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015 / J.-H. Dalle [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2017. – Vol. 52, N 7. – P. 1029–1035. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21>

28. Reconstitution of natural killer cell receptors influences natural killer activity and relapse rate after haploidentical transplantation of T- and B-cell depleted grafts in children / M. M. Pfeiffer [et al.] // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95, N 8. – P. 1381–1388. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.021121>

29. The effect of KIR ligand incompatibility on the outcome of unrelated donor transplantation: a report from the center for international blood and marrow transplant research, the European blood and marrow transplant registry, and the Dutch registry / S. S. Farag [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12, N 8. – P. 876–884. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.05.007>

References

1. Miano M., Labopin M., Hartmann O., Angelucci E., Cornish J., Gluckman E. [et al.]. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 39, no. 2, pp. 89–99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>

2. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W. [et al.]. Stem-Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors with Matched Unrelated Donors – The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, vol. 33, no. 11, pp. 1265–1273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9747>

3. Pui C-H., Evans W. E. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 1998, vol. 339, no. 9, pp. 605–615. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390907>
4. Pavletic S. Z., Kumar S., Mohty M., de Lima M., Foran J. M., Pasquini M., Zhang M. J., Giralt S., Bishop M. R., Weisdorf D. NCI first international workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010, vol. 16, no. 8, pp. 1037–1069. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.004>
5. Chiaretti S., Vitale A., Cazzaniga G., Orlando S. M., Silvestri D., Fazi P. [et al.]. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*, 2013, vol. 98, no. 11, pp. 1702–1710. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.080432>
6. Matsumoto K., Yamamoto W., Ogusa E., Ishigatsubo Y., Kanamori H. Prognostic index for relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplant. *Leukemia and Lymphoma*, 2014, vol. 55, no. 12, pp. 2808–2812. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.896004>
7. Liu J., Wang Y., Xu L. P., Liu D. H., Qin Y. Z., Chang Y. J., Liu K. Y., Huang X. J. Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia–rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 7, pp. 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.03.008>
8. Eapen M., Raetz E., Zhang M. J., Muehlenbein C., Devidas M., Abshire T. [et al.]. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children’s Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood*, 2006, vol. 107, no. 12, pp. 4961–4967. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-12-4942>
9. Ceppi F., Duval M., Leclerc J. M., Laverdiere C., Delva Y. L., Cellot S., Teira P., Bittencourt H. Improvement of the outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in children using a risk-based treatment strategy. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 9, p. e0160310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160310>
10. Tomblyn M. B., Arora M., Baker K. S., Blazar B. R., Brunstein C. G., Burns L. J. [et al.]. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no. 22, pp. 3634–3641. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.2960>
11. Marks D. I., Forman S. J., Blume K. G., Pérez W. S., Weisdorf D. J., Keating A. [et al.]. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006, vol. 12, no. 4, pp. 438–453. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.12.029>
12. Willasch A. M., Salzmänn-Mannrique E., Krenn T., Duerken M., Faber J., Opper J. [et al.]. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. *Bone Marrow Transplantation*, 2017, vol. 52, no. 2, pp. 201–208. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.224>
13. Ceppi F., Cazzaniga G., Colombini A., Biondi A., Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Review of Hematology*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 57–70. <https://doi.org/10.1586/17474086.2015.978281>
14. Beck J. C., Cao Q., Trotz B., Smith A. R., Weigel B. J., Verneris M. R., Burke M. J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia and early or late BM relapse. *Bone Marrow Transplantation*, 2011, vol. 46, no. 7, pp. 950–955. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.217>
15. Pulsipher M. A., Wayne A. S., Schultz K. R. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplantation*, 2014, vol. 49, no. 10, pp. 1259–1265. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.114>
16. Remberger M., Mattsson J., Hentschke P., Aschan J., Barkholt L., Svennilson J., Ljungman P., Ringdén O. The graft-versus-leukaemia effect in haematopoietic stem cell transplantation using unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*, 2002, vol. 30, no. 7, pp. 761–768. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703735>
17. Locatelli F., Zecca M., Rondelli R., Bonetti F., Dini G., Prete A. [et al.]. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*, 2000, vol. 95, no. 5, pp. 1572–1579. https://doi.org/10.1182/blood.v95.5.1572.005k12_1572_1579
18. Gustafsson Jernberg A., Remberger M., Ringdén O., Winiarski J. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplantation*, 2003, vol. 31 (3), pp. 175–181. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703808>
19. Nakamura R., Auayporn N., Smith D. D., Palmer J., Sun J. Y., Schriber J. [et al.]. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Higher CD34+ cell doses are associated with decreased relapse rates. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008, vol. 14, no. 4, pp. 449–457. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.02.005>
20. Pulsipher M. A., Chitphakdithai P., Logan B. R., Leitman S. F., Anderlini P., Klein J. P., Horowitz M. M., Miller J. P., King R. J., Confer D. L. Donor, recipient, and transplant characteristics as risk factors after unrelated donor PBSC transplantation: beneficial effects of higher CD34+ cell dose. *Blood*, 2009, vol. 114, no. 3, pp. 2606–2616. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208355>
21. Kałwak K., Porwolik J., Mielcarek M., Gorczyńska E., Owoc-Lempach J., Ussowicz M. [et al.]. Higher CD34+ and CD3+ cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-

versus-host disease after *in vivo* T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 1388–1401. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.04.001>

22. Pulsipher M. A., Langholz B., Wall D. A., Schultz K. R., Bunin N., Carroll W. [et al.]. Risk factors and timing of relapse after allogeneic transplantation in Pediatric ALL: for whom and when should interventions be tested? *Bone Marrow Transplantation*, 2015, vol. 50, no. 9, pp. 1173–1179. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.103>

23. Bader P., Kreyenberg H., Henze G. H., Eckert C., Reising M., Willasch A. [et al.]. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no. 3, pp. 377–384. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.6065>

24. Athale U. H., Gibson P. J., Bradley N. M., Malkin D. M., Hitzler J. Minimal residual disease and childhood leukemia: standard of care recommendations from the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group. *Pediatric Blood and Cancer*, 2016, vol. 63, no. 6, pp. 973–982. <https://doi.org/10.1002/pbc.25939>

25. Willasch A. M., Peters C., Sedláček P., Dalle J. H., Kitra-Roussou V., Yesilipek A. [et al.]. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplantation*, 2020, vol. 55, no. 8, pp. 1540–1551. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0854-0>

26. Bresters D., Lawitschka A., Cugno C., Pötschger U., Dalissier A., Michel G. [et al.]. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. *Bone Marrow Transplantation*, 2016, vol. 51, no. 11, pp. 1482–1489. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.139>

27. Dalle J.-H., Lucchini G., Balduzzi A., Ifversen M., Jahnukainen K., Macklon K. T. [et al.]. State-of-the-art fertility preservation in children and adolescents undergoing haematopoietic stem cell transplantation: a report on the expert meeting of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) in Baden, Austria, 29–30 September 2015. *Bone Marrow Transplantation*, 2017, vol. 52, no. 7, pp. 1029–1035. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.21>

28. Pfeiffer M. M., Feuchtinger T., Teltschik H. M., Schumm M., Müller I., Handgretinger R., Lang P. Reconstitution of natural killer cell receptors influences natural killer activity and relapse rate after haploidentical transplantation of T- and B-cell depleted grafts in children. *Haematologica*, 2010, vol. 95, no. 8, pp. 1381–1388. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.021121>

29. Farag S. S., Bacigalupo A., Eapen M., Hurley C., Dupont B., Caligiuri M. A. [et al.]. The effect of KIR ligand incompatibility on the outcome of unrelated donor transplantation: a report from the center for international blood and marrow transplant research, the European blood and marrow transplant registry, and the Dutch registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006, vol. 12, no. 8, pp. 876–884. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.05.007>

Информация об авторах

Прудников Дмитрий Владимирович – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: dima1911@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7899-3773>

Кирсанова Наталья Павловна – канд. мед. наук, врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: litvinko_natasha@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3193-4864>

Марейко Юлия Евгеньевна – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: mue@inbox.ru. ORCID iD: 0000-0003-4172-9466

Минаковская Нина Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент, врач-гематолог, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: minakovskaya@tut.by. <https://orcid.org/0000-0003-4814-804X>

Алейникова Ольга Витальевна – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Information about the authors

Dmitry V. Prudnikau – Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: dima1911@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7899-3773>

Natalia P. Kirsanova – Ph. D. (Med.), Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: litvinko_natasha@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3193-4864>

Yulia E. Mareika – Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: mue@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4172-9466>

Nina V. Minakovskaya – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Hematologist, Head of the Department. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: minakovskaya@tut.by. <https://orcid.org/0000-0003-4814-804X>

Olga V. Aleinikova – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>