

Опыт применения TCR $\alpha\beta^+$ и CD19 $^+$ деплеции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями

А.Л.Лаберко, М.А.Масчан, Л.Н.Шелихова, Ю.В.Скворцова, И.П.Шипицына, Е.И.Гутовская, И.Н.Смирнова, Ю.А.Родина, Е.В.Дерипапа, С.А.Дибирова, И.Г.Хамин, Г.А.Новичкова, А.А.Масчан, А.Ю.Щербина, Д.Н.Балашов

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В работе представлены результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с применением TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеции трансплантата у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС). Основной целью работы явилась оценка эффективности терапии пациентов с использованием инновационной технологии подготовки трансплантата, направленной на снижение риска развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при сохранении адекватного контроля инфекционных осложнений после ТГСК. С июля 2012 г. по сентябрь 2015 г. 60 пациентам с ПИДС в возрасте 0,24–17,5 года (медиана 2,4 года) была выполнена ТГСК от неродственного ($n = 46$) и гаплоидентичного ($n = 14$) доноров с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деплецией. Количество CD34 $^+$ -клеток в трансплантате составило $3,2\text{--}21,3 \times 10^6/\text{кг}$ (медиана $11,7 \times 10^6/\text{кг}$), количество TCR $\alpha\beta^+$ -лимфоцитов – $0,45\text{--}368 \times 10^3/\text{кг}$ (медиана $11,73 \times 10^3/\text{кг}$). Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ составила 19% [95% доверительный интервал (ДИ) 11–32%], без статистически значимых различий при сравнении ТГСК от неродственного (16%; 95% ДИ 8–31%) и гаплоидентичного (30%; 95% ДИ 13–68%) доноров ($p = 0,98$). У большинства пациентов (9 из 11) зарегистрирована острая РТПХ II стадии, и только у двух пациентов – РТПХ III–IV стадии. Кумулятивная вероятность реактивации цитомегаловирусной (ЦМВ)-инфекции составила 47% (95% ДИ 33–66%), а частота возникновения висцеральных ЦМВ-инфекций – 13,8% (у 8 из 58 пациентов), однако эти показатели не оказывали значимого влияния на общую выживаемость пациентов. Ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь не зарегистрирована ни у одного из пациентов. Кумулятивный риск развития недостаточности трансплантата (первичное неприживление или отторжение) составил 25% (95% ДИ 16–40%) без статистически значимых различий в зависимости от вида донора – неродственный или гаплоидентичный (25%; 95% ДИ 15–42% против 24%; 95% ДИ 15–42% соответственно; $p = 0,92$). Однако при детальном анализе были выявлены различия между группами пациентов, которым проводили кондиционирование с одним и двумя алкилирующими агентами: кумулятивный риск развития недостаточности трансплантата составил 33% (95% ДИ 20–55%) и 13% (95% ДИ 4–36%) соответственно ($p = 0,48$). Пациентам с недостаточностью трансплантата ($n = 13$) были выполнены повторные ТГСК с применением различных технологий; отторжение трансплантата после повторной ТГСК зарегистрировано у двух пациентов, 1 пациент умер. Медиана наблюдения за пациентами после ТГСК составила 442 (20–1181) дня. Общая выживаемость составила 80% (95% ДИ 69–92%), кумулятивная вероятность смерти, ассоциированной с ТГСК, – 12% (95% ДИ 6–24%). Причиной смерти 6 из 7 пациентов явились инфекционные осложнения в раннем посттрансплантационном периоде. Таким образом, ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деплецией является перспективной технологией, позволяющей контролировать риски основных посттрансплантационных осложнений и обеспечивать высокие показатели выживаемости пациентов с ПИДС.

Ключевые слова: дети, первичные иммунодефицитные состояния, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеция, реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Лаберко А.Л., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Скворцова Ю.В., Шипицына И.П., Гутовская Е.И., Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерипапа Е.В., Дибирова С.А., Хамин И.Г., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Щербина А.Ю., Балашов Д.Н. Опыт применения TCR $\alpha\beta^+$ и CD19 $^+$ деплеции при неродственных и гаплоидентичных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 72–80. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-72-80

Для корреспонденции:

Лаберко Александра Леонидовна, врач-педиатр отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6223
E-mail: alexandra-lab@yandex.ru

Статья поступила 25.01.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

For correspondence:

Alexandra L. Laberko, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6223
E-mail: alexandra-lab@yandex.ru

The article was received 25.01.2016 g., accepted for publication 21.03.2016 g.

TCR $\alpha\beta^+$ and CD19 $^+$ depletion in unrelated and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies

A.L.Laberko, M.A.Maschan, L.N.Shelikhova, Yu.V.Skvortsova, I.P.Shipitsyna, E.I.Gutovskaya, I.N.Smirnova, Yu.A.Rodina, E.V.Deripapa, S.A.Dibirova, I.G.Khamin, G.A.Novichkova, A.A.Maschan, A.Yu.Shcherbina, D.N.Balashov

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

The results of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion in patients with primary immunodeficiencies (PIDs) are presented. The aim of our study was to evaluate the efficacy of therapy with the use of innovation technology of the transplant preparation, aimed at minimization of the risk of graft-versus-host disease (GVHD) with adequate control of infectious complications after HSCT. A total of 60 patients with PIDs aged from 0.24 to 17.5 years (median 2.4 years) received HSCT with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion from unrelated ($n = 46$) and haploidentical ($n = 14$) donors from July 2012 to September 2015. The count of CD34 $^+$ -cells in the transplant was $3.2\text{--}21.3 \times 10^6/\text{kg}$ (median $11.7 \times 10^6/\text{kg}$), the count of TCR $\alpha\beta^+$ -lymphocytes – $0.45\text{--}368 \times 10^3/\text{kg}$ (median $11.73 \times 10^3/\text{kg}$). The cumulative incidence of acute GVHD was 19% [95% confidence interval (CI) 11–32%], without statistically significant difference between the patients receiving HSCT from unrelated (16%; 95% CI 8–31%) and haploidentical (30%; 95% CI 13–68%) donors ($p = 0.98$). The majority of patients (9 of 11) developed stage II acute GVHD and only 2 patients had stage III–IV GVHD. The cumulative incidence of cytomegalovirus (CMV) reactivation was 47% (95% CI 33–66%), the incidence of visceral CMV infection was 13.8% (in 8 of 58 patients), but these parameters were inessential for the overall survival of patients. Epstein–Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disease was not recorded in any of the patients. The cumulative incidence of graft failure (graft failure or graft rejection) was 25% (95% CI 16–40%) without statistically significant difference between patients receiving HSCT from unrelated and haploidentical donors (25%; 95% CI 15–42% vs. 24%; 95% CI 15–42%, respectively; $p = 0.92$). However, a detailed analysis revealed differences between the groups of patients receiving one and two alkylating agents in conditioning regimens: the cumulative risk of the transplant failure was 33% (95% CI 20–55%) and 13% (95% CI 4–36%), respectively ($p = 0.48$). Patients with the transplant failure ($n = 13$) received repeated HSCT with the use of various technologies; two patients developed graft rejection after second HSCT, 1 patient died. The median follow-up period after HSCT was 442 (20–1181) days. Overall survival was 80% (95% CI 69–92%), the cumulative incidence of transplant-related mortality – 12% (95% CI 6–24%). Deaths were caused by infectious complications during the early posttransplant period in 6 of 7 patients. Hence, HSCT with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion proved to be a promising technology allowing the regulation of risks of the major posttransplant complications and improving the survival of patients with PIDs.

Key words: children, primary immunodeficiencies, hematopoietic stem cell transplantation, TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion, graft-versus-host disease

For citation: Laberko A.L., Maschan M.A., Shelikhova L.N., Skvortsova Yu.V., Shipitsyna I.P., Gutovskaya E.I., Smirnova I.N., Rodina Yu.A., Deripapa E.V., Dibirova S.A., Khamin I.G., Novichkova G.A., Maschan A.A., Shcherbina A.Yu., Balashov D.N. TCR $\alpha\beta^+$ and CD19 $^+$ depletion in unrelated and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatri. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology)*. 2016; 15(1): 72–80. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-72-80

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – группа генетически гетерогенных заболеваний, вовлекающих механизмы врожденного и приобретенного звеньев иммунитета с дефектом развития или функции белков системы комплемента, фагоцитов, Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров [1].

Несмотря на то, что применение адекватной профилактической противомикробной и другой сопроводительной терапии значительно улучшает качество жизни пациентов, единственным методом излечения больных с ПИДС является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Первые аллогенные ТГСК при ПИДС, продемонстрировавшие эффективность данного метода лечения, были выполнены в 1968 г. пациентам с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) и синдромом Вискотта–Олдрича (СВО) [2, 3]. За прошедшие с тех пор годы появились новые возможности лекарственной терапии, стали использовать режимы кондиционирования со сниженной токсичностью, а также технологии манипуляций с трансплантатом, что позволило добиться лучших результатов применения ТГСК в лечении ПИДС [4–6].

Многие годы фактором, ограничивающим проведение ТГСК от частично HLA-совместимых и, особенно, гаплоидентичных доноров, являлось развитие тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Успешные результаты ТГСК от гаплоидентичных доноров в последние десятилетия связаны, в первую очередь, с появлением новых методов подготовки трансплантата, направленных на удаление реактивных Т-клеток, ответственных за развитие острой РТПХ. Наиболее широко используемые технологии иммуномагнитной CD3 $^+$ деплеции или CD34 $^+$ позитивной селекции трансплантата, эффективно предотвращающие тяжелую РТПХ, в то же время влекут за собой замедленную иммунореконституцию с высоким риском возникновения инфекционных (в большей степени вирусных) осложнений, тем самым повышая летальность, ассоциированную с ТГСК [7–9]. TCR (T-cell receptor или Т-клеточный рецептор) $\alpha\beta^+$ деплеция является новым высокотехнологичным методом подготовки трансплантата, позволяющим снизить риск манифестации острой РТПХ при адекватных (по сравнению с ТГСК от неродственного донора без проведения манипуляций с трансплантатом) темпах иммунной реконституции [10–12]. В основе процедуры лежит удале-

ние из трансплантата Т-лимфоцитов, имеющих на своей поверхности TCR $\alpha\beta$ -рецепторы, ответственные за аллореактивность и, как следствие, за развитие острой РТПХ. Таким образом, спектр Т-клеток в трансплантате представлен, в первую очередь, клетками, несущими TCR $\gamma\delta$ -рецепторы, которые обладают свойствами клеток врожденного иммунитета со способностью распознавать антиген независимыми от главного комплекса гистосовместимости механизмами. TCR $\gamma\delta$ ⁺-клетки способны синтезировать цитокины и хемокины, осуществляя регуляторную функцию для остальных клеток, вовлеченных в иммунный ответ, а также выполнять эффекторную функцию, сходную с той, которую выполняют натуральные киллеры [13, 14]. Таким образом, TCR $\gamma\delta$ ⁺-клетки, не повышая риск возникновения острой РТПХ, развитие которой основано на HLA-аллореактивности, могут быть эффективны в противоинфекционном иммунитете.

Деплеция Т-клеток является фактором риска развития посттрансплантационных В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний [15, 16]. Однако технология CD19⁺ деплеции, направленная на удаление из трансплантата В-клеток, позволяет профилактировать возникновение такого рода осложнений [17].

На сегодняшний день имеются единичные сообщения об эффективности комбинированной TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ деплеции трансплантата при ТГСК у детей с ПИДС [10, 12].

В данной публикации представлен опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) по применению данного вида ТГСК у пациентов с ПИДС.

Пациенты и методы

Данная работа зарегистрирована как открытое интервенционное моноцентровое исследование (www.clinicaltrials.gov; Identifier: NCT02327351).

С июля 2012 г. по сентябрь 2015 г. в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России аллогенная ТГСК с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ деплецией проведена 60 пациентам с ПИДС (варианты ПИДС представлены на рис. 1).

Среди включенных в исследование пациентов было 48 мальчиков и 12 девочек (соотношение по полу составило 4 : 1). Такое распределение полов отражает более частую встречаемость комбинированных иммунодефицитов у лиц мужского пола в связи с Х-сцепленным типом наследования некоторых из них.

Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 2,4 года (0,24–17,5 года). ТГСК от неродственного донора получили 46 пациентов [33 пациента от полностью (10/10) и 13 пациентов от частично (12 пациентов от 9/10 и 1 пациент от 8/10 HLA-совместимого донора], от гаплоидентичного донора – 14 пациентов. Источником гемопоэтических стволовых клеток у всех пациентов являлась периферическая кровь после мобилизации CD34⁺-клеток с помощью рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Со всеми продуктами афереза проводили процедуру TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ деплеции с использованием иммуномагнитного метода в соответствии с инструкциями производителя (“Miltenyi Biotec”, “Bergisch Gladbach”, Германия).

Финальные клеточные характеристики трансплантатов: количество CD34⁺-клеток составило 3,2–21,3 × 10⁶/кг (медиана 11,7 × 10⁶/кг), количество ядросодержащих клеток – 3,85–26,84 × 10⁸/кг (медиана 7,68 × 10⁸/кг), количество TCR $\alpha\beta$ ⁺-клеток – 0,45–368 × 10³/кг (медиана 11,73 × 10³/кг).

Пациентам проводили кондиционирование со сниженной токсичностью с одним (треосульфат 42 мг/м², флударабин 150 мг/м²; n = 31) или двумя алкилирующими агентами (треосульфат 42 мг/м², флударабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м²; n = 24); у 4 пациентов с синдромом Ниймеген в состав кондиционирования входили бусульфат 4 мг/кг, циклофосфамид 40 мг/кг, флударабин 150 мг/м².

В качестве серотерапии пациенты получали антицитотарный иммуноглобулин – Тимоглобулин® (“Genzyme Europe B.V.”, Нидерланды; n = 42) в дозе 5 мг/кг или АТГАМ® (“Pharmacia & Upjohn Company”, США; n = 12) в дозе 50–90 мг/кг, алемтузумаб в дозе 1 мг/кг (n = 4). У одного пациента с СВО серотерапия была заменена на циклофосфамид (100 мг/кг) в связи с обострением гемолитической анемии и отягощенным вирусным анамнезом [цитомегаловирусная (ЦМВ)-инфекция] до ТГСК. Дополнительно получили ритуксимаб в дозе 100 мг/м² за 1 день до ТГСК 38 пациентов. У одного пациента с ТКИН в виду отягощенного инфекционного статуса на момент ТГСК была проведена трансплантация без применения кондиционирования и лимфодеплетирующих агентов.

С целью профилактики РТПХ большинство пациентов (n = 55) получали ингибиторы кальциневрина (такролимус или циклоспорин А), 12 пациентов – как монотерапию, 36 пациентам дополнительно проводили короткий курс низкодозного метотрексата, 5 пациентов в качестве второго иммуносупрессирующего агента получали микофенолата мофетил, 2 пациента получали профилактическую иммуносупрессивную терапию бортезомибом. У 14 пациентов применяли глюкокортикостероиды ввиду непереносимости ингибиторов кальциневрина или с целью терапии осложнений

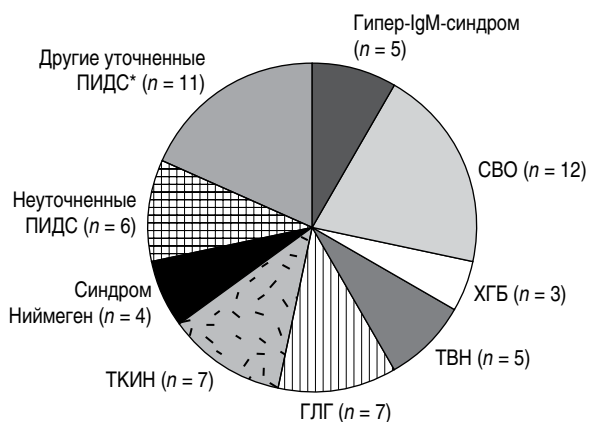


Рис. 1. Варианты ПИДС у пациентов, которым была выполнена ТГСК с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ деплецией.

Гипер-IgM-синдром – дефицит CD40L; ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

* Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии (IPEX; n = 1), Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (n = 2), синдром Мак-Кьюсика (n = 1), WHIM-синдром (бородавки, гипогаммаглобулинемия, миелокатексис; n = 1), синдром Чедиака–Хигаси (n = 2), Х-сцепленная агаммаглобулинемия (n = 1), синдром активации PIK3d (n = 1), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (n = 1), дефицит STAT1 (n = 1).

раннего посттрансплантационного периода. Десять пациентов дополнительно в качестве профилактики РТПХ получали абатацепт.

Статистический анализ данных выполнили в ноябре 2015 г. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы XLSTAT 2015 ("Addinsoft", Франция). Точками, ограничивающими анализ, были дата отторжения/неприжизления трансплантата или смерти пациентов и дата последнего наблюдения для живых пациентов с функционирующими трансплантатами. Вероятность общей (overall survival – OS) и бессобытийной выживаемости (event-free survival – EFS) оценивали по методу Каплана–Майера. При оценке EFS за событие принимали отторжение, неприжизление трансплантата, смерть пациента. Оценку вероятности развития острой и хронической РТПХ, реактивации вирусных инфекций, недостаточности трансплантата, неприжизления трансплантата, ассоциированной с ТГСК смерти (transplant-related mortality – TRM) проводили с помощью метода кумулятивной вероятности (cumulative incidence – Cum Inc) с учетом конкурирующих рисков (отторжение/неприжизление трансплантата, смерть пациентов) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Расчетным периодом для анализа OS и EFS, а также кумулятивной вероятности TRM, хронической РТПХ, прижизления и недостаточности трансплантата являлся весь срок наблюдения за пациентами. В то же время при оценке кумулятивной вероятности острой РТПХ и реактивации вирусных инфекций максимальный период наблюдения за пациентами ограничивался одним годом после ТГСК, что связано с особенностями актуального временного периода возникновения этих осложнений и, как следствие, отсутствием необходимости анализа в более отдаленные сроки.

За отторжение трансплантата принимали наличие более 90% собственных клеток в периферической крови или костном мозге по данным исследования химеризма (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР). Стадирование острой РТПХ проводили в соответствии с Seattle-критериями [18]. Реактивацией ЦМВ-инфекции считали ЦМВ-виремию, зафиксированную методом ПЦР при обнаружении более 500 копий вируса в 1 мл крови.

Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Медиана длительности наблюдения после ТГСК составила 442 дня (20–1181 дней). Прижизление нейтрофильного ростка у 57 пациентов зафиксировано на 9–28-е сутки (медиана 15 суток) после ТГСК, у двух пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией (ТВН) отмечалось первичное неприжизление трансплантата; одного пациента, которому ТГСК выполнили без кондиционирования, не учитывали. Кумулятивная вероятность прижизления нейтрофильного ростка составила 95% (95% ДИ 90–100%). Прижизление мегакариоцитарного ростка у 55 пациентов зафиксировано на 7–20-е сутки (медиана 13 суток) после ТГСК. В двух случаях неприжизление мегакариоцитарного ростка сочеталось с первичным неприжизлением трансплантата; у одного пациента прижизление мегакариоцитарного ростка было

верифицировано только при исследовании материала костномозговой биопсии на 33-й день после ТГСК на фоне сохранявшейся высокой трансфузионной зависимости; один пациент умер на 33-й день после ТГСК при сохранении глубокой тромбоцитопении и отсутствии объективной информации о тромбоцитопозе; одного пациента, которому ТГСК выполнили без кондиционирования, не учитывали. Острая РТПХ II–IV стадии развилась у 11 пациентов, кумулятивная вероятность возникновения острой РТПХ составила 19% (95% ДИ 11–32%). Следует отметить, что у большинства пациентов ($n = 9$) острая РТПХ была II стадии с хорошим ответом на первую линию иммуносупрессивной терапии. Только у одного пациента была острая РТПХ III стадии с поражением кожи, развившаяся через 4,4 мес после ТГСК на фоне тяжелого инфекционного процесса и глубокой лимфопении. У одного пациента, не получившего кондиционирования, развилась острая РТПХ IV стадии с поражением кожи, кишечника и печени с последующей трансформацией в экстенсивную хроническую РТПХ, рефрактерную к проводимой терапии. Кумулятивная вероятность возникновения острой РТПХ у пациентов после ТГСК от неродственного донора статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов после гаплоидентичной ТГСК ($p = 0,98$; рис. 2).

Кумулятивная вероятность развития хронической РТПХ составила 8% (95% ДИ 3–18%).

Реактивация вирусных инфекций – одно из наиболее значимых осложнений, нередко повышающих летальность у пациентов после ТГСК с Т-клеточной деплецией. Кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ-инфекции составила 47% (95% ДИ 33–66%). У 8 (13,8%) пациентов (2 пациентов с тяжелой ЦМВ-инфекцией до ТГСК не учитывали при статистическом анализе) было верифицировано ЦМВ-заболевание: пневмония, хориоретинит, энцефалит – у 1, пневмония – у 2, хориоретинит – у 5 пациентов. При анализе OS в группах больных с ЦМВ-заболеванием (67%; 95% ДИ 36–98%) и без него (83%; 95% ДИ 71–95%) статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,117$). Ни у одного пациента не отмечено развитие ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) посттрансплантационной лимфопролиферативной болезни.

Недостаточность трансплантата (первичное неприжизление или отторжение трансплантата) зарегистрирована у 14 (23,3%) пациентов, кумулятивная вероятность недостаточности трансплантата составила 25% (95% ДИ 16–40%), статистически значимых различий в зависимости от типа донора (неродственный или гаплоидентичный) не получено ($p = 0,92$; рис. 3). У 2 пациентов с ТВН констатировано первичное неприжизление, у 12 пациентов – отторжение трансплантата на разных сроках – от 1 до 10,6 мес после ТГСК (медиана 2,5 мес). У 10 пациентов недостаточность трансплантата развилась после кондиционирования с одним алкилирующим агентом (кумулятивная вероятность составила 33%; 95% ДИ 20–55%), и только у 3 пациентов – после кондиционирования с 2 алкилирующими агентами (кумулятивная вероятность составила 13%; 95% ДИ 4–36%; $p = 0,48$; рис. 4). У одного пациента с синдромом Ниймеген отторжение трансплантата произошло через 1 год после ТГСК при развитии лимфопролиферативного процесса с поражением костного мозга. У 13 пациентов с недостаточностью транс-

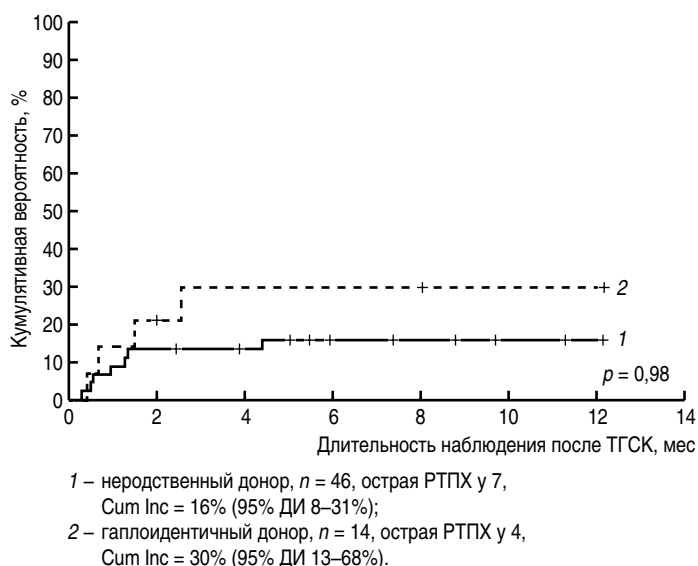


Рис. 2. Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ после ТГСК от неродственного и гаплоидентичного доноров.

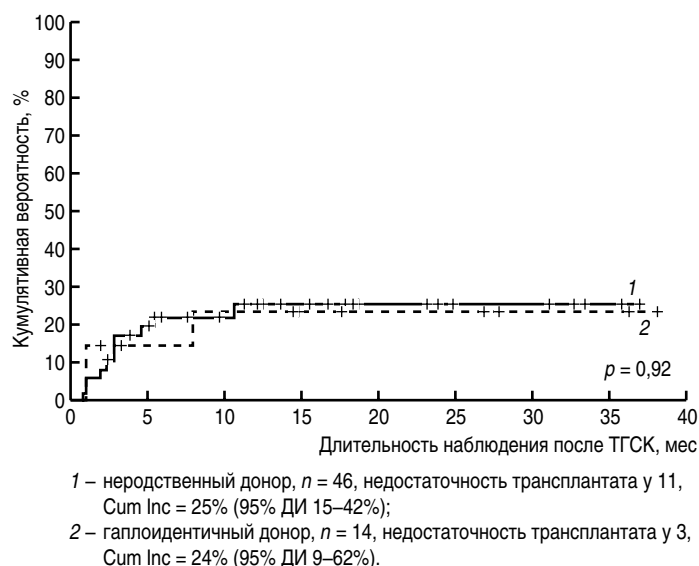


Рис. 3. Кумулятивная вероятность недостаточности трансплантата при ТГСК от неродственного и гаплоидентичного доноров.

плантата выполнены повторные ТГСК в соответствии с применением различных протоколов, из них у 10 пациентов с хорошими результатами (на момент последнего наблюдения все пациенты живы, имеют удовлетворительную функцию трансплантата); 1 пациент умер от инфекционных осложнений после 2-й ТГСК; у 1 пациента отмечалось развитие недостаточности трансплантата после 2-й ТГСК, была успешно проведена 3-я ТГСК; у одного пациента с ТВН с высоким титром специфических анти-HLA-антител отмечено развитие недостаточности трансплантата после 2-й ТГСК, ввиду отсутствия альтернативных доноров повторную ТГСК не проводили.

Кумулятивная вероятность EFS составила 61% (95% ДИ 48–74%). EFS оказалась выше при использовании в кондиционировании двух алкилирующих агентов (70%; 95% ДИ 49–90%), чем при использовании одного алкилирующего

агента (55%; 95% ДИ 38–73%). Небольшое количество пациентов в анализируемых группах не позволило выявить статистически значимых различий при анализе EFS ($p = 0,6$; рис. 5). Тем не менее тенденция к увеличению этого показателя при использовании кондиционирования с двумя алкилирующими агентами, а также подробный анализ каждого клинического случая стали серьезными аргументами для пересмотра дальнейшей тактики подготовительной терапии в сторону ее эскалации за счет использования дополнительного миелоаблативного агента.

Несмотря на высокий риск отторжения трансплантата, 11 пациентам была успешно выполнена повторная ТГСК. Таким образом, OS пациентов составила 80% (95% ДИ 69–92%; (рис. 6). Умерли 10 пациентов, у 7 пациентов причиной смерти явились посттрансплантационные осложнения, 1 пациент умер от висцеральной ЦМВ-инфекции после

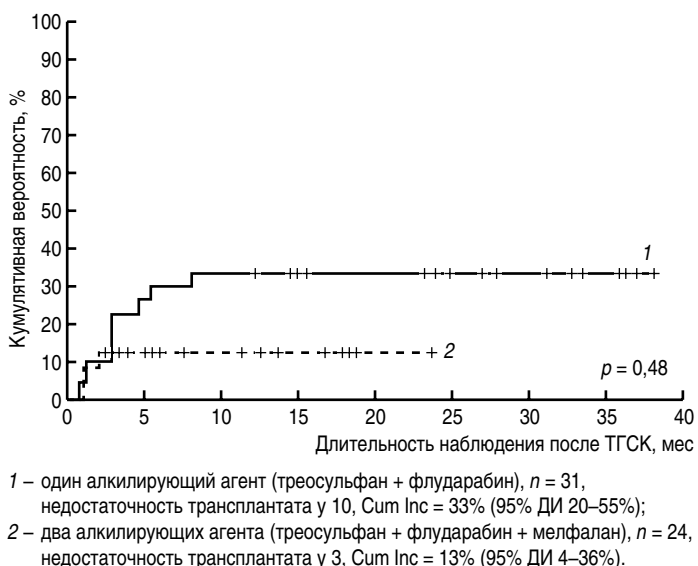


Рис. 4. Кумулятивная вероятность недостаточности трансплантата в зависимости от использования одного (треосульфан) и двух (треосульфан + мелфалан) алкилирующих агентов в кондиционировании.

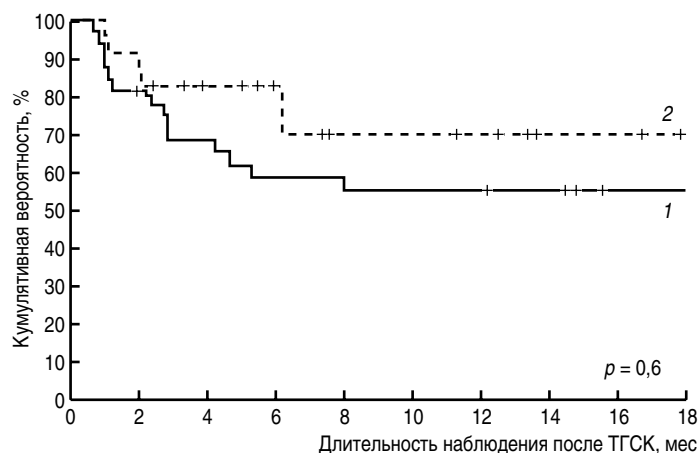


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость при кондиционировании с одним и двумя алкилирующими агентами.

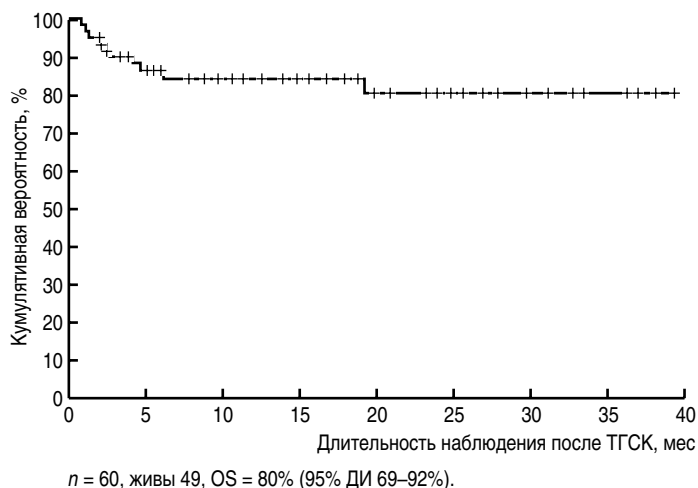


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с ПИДС после ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деpleцией.

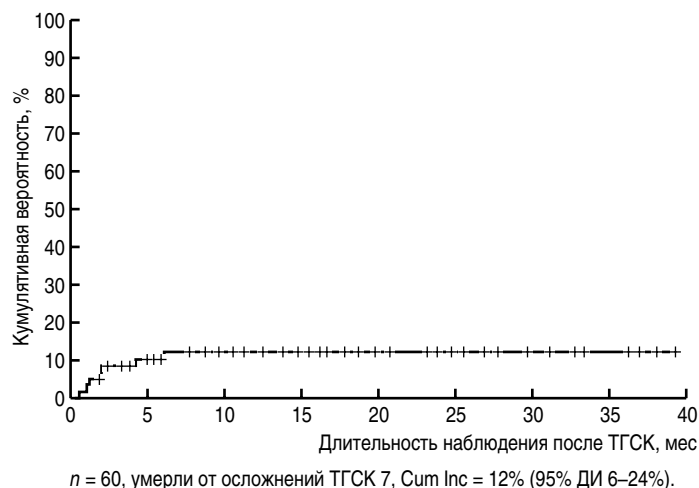


Рис. 7. Кумулятивная вероятность смерти, ассоциированной с ТГСК, после ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деpleцией.

повторной ТГСК, 1 пациент с синдромом Ниймеген умер от рецидива лимфомы на 81-е сутки после ТГСК, 1 пациент с синдромом Ниймеген – от вторичного опухолевого процесса более чем через 1 год после ТГСК. Кумулятивная вероятность TRM составила 12% (95% ДИ 6–24%; рис. 7). Причиной TRM у большинства пациентов ($n = 6$) явились бактериальные и вирусные инфекционные осложнения: у 2 пациентов развились бактериальная пневмония и септический шок, у 2 пациентов – фульминантный аденовирусный гепатит, у 1 пациента – аденовирусно-бактериально-грибковая пневмония, у 1 пациента – вирусная пневмония (ЦМВ, аденовирус); 1 пациент умер от полиорганной недостаточности после перенесенного тяжелого септического процесса. Следует отметить, что у 2 из 7 умерших от посттрансплантационных осложнений пациентов на момент ТГСК была активная бактериальная инфекция ввиду неэффективности проводимой до ТГСК противомикробной терапии.

TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деpleция является новой и с учетом накопленного к сегодняшнему дню опыта перспективной технологией подготовки трансплантата, в первую очередь для ТГСК от альтернативного донора. В отличие от большинства опубликованных исследований, посвященных в первую очередь результатам ТГСК от гаплоидентичного донора у пациентов с разными нозологическими формами, в проведенное нами исследование были включены только дети с ПИДС, которые получили ТГСК как от гаплоидентичного, так и от полностью или частично HLA-совместимого неродственного донора.

Одной из основных задач являлось уменьшение токсичности ТГСК, поэтому мы использовали режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью. Использование тресульфана как единственного алкилирующего агента в кондиционировании, так и в сочетании с мелфаланом, способствовало хорошей переносимости ТГСК и небольшому количеству клинически значимых ассоциированных с химиотерапией осложнений.

На протяжении многих лет серьезной проблемой, ассоциированной с проведением ТГСК и нередко приводящей к высокой летальности пациентов, являлось развитие РТПХ. По данным E. Grunebaum и соавт. [19], острая РТПХ развилась у 73,1% пациентов с ТКИН после ТГСК от HLA-совмес-

тимого неродственного донора без выполнения манипуляций с трансплантатом. Выполнение TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деpleции позволило снизить кумулятивную вероятность развития острой РТПХ до 19%, что оказалось несколько больше, чем было получено A. Bertina и соавт. [10]. Следует отметить, что во всех случаях, кроме одного, острая РТПХ была нетяжелой (не более II стадии) и пациенты не нуждались в проведении длительной или многокомпонентной иммуносупрессивной терапии. Низкий риск развития острой РТПХ III–IV стадии является чрезвычайно важным аргументом для дальнейшей работы по отработке и оптимизации технологии TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деpleции.

Единственным пациентом, у которого наблюдалась РТПХ IV стадии, был ребенок с ТКИН, которому ТГСК проводили без кондиционирования в связи с отягощенным инфекционным статусом. Несмотря на сообщения об эффективности такой тактики у пациентов с ТКИН [20], вероятной причиной развития тяжелой РТПХ у данного пациента явилось отсутствие серотерапии [21], потенциально активной в отношении резидуальных аллогенных иммунореактивных Т-клеток. С учетом данного наблюдения дальнейшая тактика терапии в аналогичных ситуациях будет пересмотрена в пользу дополнительной иммуносупрессии.

Вирусные инфекции продолжают оставаться значимой проблемой и одной из основных причин летальных исходов после ТГСК. По данным проведенного нами исследования, кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ-инфекции составила 47% и была сравнима с аналогичным показателем у пациентов, которым ТГСК от неродственного донора была выполнена в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с 2006 по 2011 г. без предшествующей обработки трансплантата [22]. Таким образом, TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деpleция существенно не повышает риск реактивации вирусных инфекций в отличие от большинства других методов Т-клеточной деpleции [7–9].

Интерес представляет тот факт, что частота висцеральных ЦМВ-инфекций у пациентов с ПИДС (13,8%) значительно превышает частоту аналогичных осложнений у пациентов неиммунологического профиля, которым также проводили ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деpleцией [23]. Вероятно, это обусловлено выраженной иммунологической некомпетентностью

пациентов с ПИДС до ТГСК и, как следствие, большой частотой их инфицированности ЦМВ. Самым частым проявлением ЦМВ-заболевания у наблюдавшихся нами пациентов был ЦМВ-хориоретинит, что согласуется с данными P.Niwarkar и соавт. [24], свидетельствующими о том, что хориоретинит является наиболее распространенной локализацией висцеральных ЦМВ-инфекций у пациентов с ПИДС. Несмотря на высокую кумулятивную вероятность реактивации ЦМВ-инфекции (47%), она не оказывала существенного влияния на OS пациентов.

Эффективность дополнительной В-клеточной деплеции для профилактики ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации также продемонстрирована в проведенном нами исследовании, что соответствует данным крупных исследований [17].

Одной из наиболее серьезных проблем являлась аденовирусная инфекция: аденовирус был выявлен в крови или промывных водах, полученных при бронхоальвеолярном лаваже, у 4 из 7 умерших в результате ТГСК пациентов. С учетом этого меры по обеспечению ранней верификации возбудителя и тактика превентивного контроля аденовирусной инфекции в настоящее время пересматриваются.

Однако в целом, частота реактивации вирусных инфекций после ТГСК с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ деплецией невысока, что, вероятно, связано с низким риском развития РТПХ и возможностью снижения интенсивности посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии [25]. Другим немаловажным фактором, положительно влияющим на частоту вирусных инфекций, является хорошая динамика иммунологической реконституции, в том числе за счет $TCR\gamma\delta^+$ -клеток в трансплантате, участвующих в противоинфекционном иммунном ответе, что подтверждено рядом исследований [10–12, 26].

Серьезной проблемой у наблюдаемых нами пациентов явилась гипофункция трансплантата, одной из причин которой, вероятно, стало снижение интенсивности кондиционирования с целью уменьшения тяжести токсических осложнений [27–29]. Однако следует отметить, что у большинства пациентов (10 из 14) недостаточность трансплантата наблюдалась после кондиционирования с использованием только одного алкилирующего агента. Возможно, чрезвычайно низкое количество иммунокомпетентных клеток в трансплантате при недостаточной абляции иммунореактивных лимфоцитов пациента обуславливает эффект «хозяин против трансплантата». Добавление второго алкилирующего агента позволило снизить вероятность развития недостаточности трансплантата без существенного повышения посттрансплантационной токсичности.

Одним из перспективных направлений дальнейших исследований является изучение возможностей клеточной терапии с использованием донорских лимфоцитов или их отдельных субпопуляций для обеспечения оптимального функционирования трансплантата при кондиционировании со сниженной интенсивностью [30].

Полученные нами данные чрезвычайно важны как с практической, так и с научной точек зрения. $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ деплеция является новым высокотехнологичным и перспективным методом контроля основных посттрансплантационных осложнений. Несмотря на трудоемкость и высокую стои-

мость процедуры деплеции, высокие показатели выживаемости пациентов, отсутствие необходимости в длительном стационарном лечении, уменьшение необходимости терапии посттрансплантационных осложнений и, вероятно, снижение конечной стоимости терапии (фармако-экономический анализ будет проведен в отдельном исследовании), являются значимыми факторами для дальнейшего исследования данной технологии.

Благодарности

Авторский коллектив благодарит М.И.Персианцеву за координацию работы с международным Регистром доноров костного мозга; О.А.Шрагину за HLA-типирование; Е.Е.Курникову, Я.О.Музалевского и А.С.Казаченка за процессинг трансплантата; В.В.Бриллиантову за исследование клеточного химеризма; Г.В.Пай и Е.В.Райкину за ПЦР-диагностику вирусных инфекций; Е.В.Боякову за цитометрическое исследование; врачей и медицинских сестер за профессионализм и ответственное отношение к работе.

Литература/References

1. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity*. 2007;27(6): 835-45.
2. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583): 1366-9.
3. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet*. 1968;2(7583): 1364-6.
4. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):602-10.e1-11.
5. Pai SY, Notarangelo LD. Hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: advances in biology and future directions for treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(2):179-94.
6. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel, H et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood*. 2011;117(1):53-62.
7. Chakrabarti S, Milligan DW, Brown J, Osman H, Vipond IB, Pamphilon DH, et al. Influence of cytomegalovirus (CMV) sero-positivity on CMV infection, lymphocyte recovery and non-CMV infections following T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation: a comparison between two T-cell depletion regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):197-204.
8. Bacigalupo A, Mordini N, Pitto A, Piaggio G, Podestà M, Benvenuto F, et al. Transplantation of HLA-mismatched CD34+ selected cells in patients with advanced malignancies: severe immunodeficiency and related complications. *Br J Haematol*. 1997;98(3):760-6.
9. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1186-93.
10. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta^+$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood*. 2014;124(5):822-6.
11. Airoidi I, Bertaina A, Prigione I, Zorzoli A, Pagliara D, Cocco C, et al. $\gamma\delta$ T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of $TCR-\alpha\beta^+/CD19^+$ lymphocytes. *Blood*. 2015;125(15):2349-58.

12. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, Trakhtman P, Skvortsova Y, Shelikhova L, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1955-62.
13. Vantourout P, Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):88-100.
14. Bekiaris V, Šedý JR, Ware CF. Mixing signals: molecular turn ons and turn offs for innate $\gamma\delta$ T-cells. *Front Immunol.* 2014;5:654.
15. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood.* 1999;94(7):2208-16.
16. Chiang KY, Hazlett LJ, Godder KT, Abhyankar SH, Christiansen NP, van Rhee F, et al. Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder following mismatched related T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(12):1117-23.
17. Lang P, Teltschik HM, Feuchtinger T, Müller I, Pfeiffer M, Schumm M, et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;165(5):688-98.
18. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(6):825-8.
19. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, Dalleria D, Atkinson A, Reid B, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA.* 2006; 295(5):508-18.
20. Slatter M, Nademi Z, Patel S, Barge D, Valappil M, Brigham K, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation can lead to viral clearance in severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1705-8.
21. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):935-43.e15.
22. Балашов ДН. Факторы риска и контроль вирусных инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011. / Balashov DN. Faktory riska i kontrol' virusnykh infektsii posle transplantatsii gemo-poieticheskikh stvolovykh kletok. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moscow, 2011. (In Russian).
23. Laberko A, Maschan M, Shelikhova L, Balashov D, Skvortsova J, Boyakova E, et al. Analysis of risk factors of viral reactivation after haploidentical and matched unrelated hematopoietic stem cell transplantation with TCR alpha/beta and CD19 depletion. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(Suppl. 1):S187-8. (41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, March, 22–25, 2015, Istanbul, Turkey).
24. Hiwarkar P, Gajdosova E, Qasim W, Worth A, Breuer J, Chiesa R, et al. Frequent occurrence of cytomegalovirus retinitis during immune reconstitution warrants regular ophthalmic screening in high-risk pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2014;58(12):1700-6.
25. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, 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.
26. Handgretinger R. Negative depletion of CD3(+) and TcR $\alpha\beta$ (+) T cells. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(6):434-9.
27. Amrolia P, Gaspar HB, Hassan A, Webb D, Jones A, Sturt N, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood.* 2000;96(4):1239-46.
28. Rao K, Amrolia PJ, Jones A, Cale CM, Naik P, King D, et al. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood.* 2005; 105(2):879-85.
29. Oshrine BR, Olson TS, Bunin N. Mixed chimerism and graft loss in pediatric recipients of an alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning regimen for non-malignant disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(10):1852-9.
30. Shaw BE, Byrne JL, Das-Gupta E, Carter GI, Russell NH. The impact of chimerism patterns and predonor leukocyte infusion lymphopenia on survival following T cell-depleted reduced intensity conditioned transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(5):550-9.

Информация о соавторах:

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 7538
 E-mail: mmaschan@yandex.ru

Шелихова Лариса Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 7535
 E-mail: lshelihova@gmail.com

Скворцова Юлия Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6537
 E-mail: yuscvo@mail.ru

Шипицына Ирина Павловна, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6537
 E-mail: ishipitsina@yandex.ru

Гутовская Елена Игоревна, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6537
 E-mail: egutovskaya@gmail.com

Смирнова Ирина Николаевна, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6232
 E-mail: sapf_ira@mail.ru

Родина Юлия Александровна, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6232
 E-mail: rodina.julija@rambler.ru

Дерипапа Елена Васильевна, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6223
 E-mail: deripapa@mail.ru

Дибирова Суна Абдурагимовна, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6232
 E-mail: suna06@mail.ru

Хамин Игорь Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 7626
 E-mail: igorchamin@yandex.ru

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе, медицинский директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6108
E-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6595
E-mail: amaschan@mail.ru

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Балашов Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6534
E-mail: bala8@yandex.ru

Information about co-authors:

Michael A. Maschan, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 7538
E-mail: mmaschan@yandex.ru

Larissa N. Shelikhova, MD, PhD, Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 7535
E-mail: lshelikhova@gmail.com

Yuliya V. Skvortsova, MD, PhD, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6537
E-mail: yuscvo@mail.ru

Irina P. Shipitsyna, MD, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6537
E-mail: ishimitsina@yandex.ru

Elena I. Gutovskaya, MD, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6537
E-mail: egutovskaya@gmail.com

Irina N. Smirnova, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6232
E-mail: sapf_ira@mail.ru

Yuliya A. Rodina, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6291
E-mail: rodina.julija@rambler.ru

Elena V. Deripapa, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6223
E-mail: deripapa@mail.ru

Suna A. Dibirova, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6223
E-mail: suna06@mail.ru

Igor G. Khamin, MD, PhD, Head of the Intensive Care Unit, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 7626
E-mail: igorchamin@yandex.ru

Galina A. Novichkova, MD, PhD, Professor, Deputy Director, Medical Director, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6108
E-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru

Alexei A. Maschan, MD, PhD, Professor, Deputy General Director, Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6595
E-mail: amaschan@mail.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Dmitry N. Balashov, MD, PhD, Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6534
E-mail: bala8@yandex.ru