

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 19.03.2024
Принята к печати 15.04.2024



EDN: ZKXEZT

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-34-39

Сравнительный анализ применения *ex vivo* и *in vivo* деплеции лимфоцитов для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей со злокачественными заболеваниями системы крови

А.А. Власова¹, Л.В. Вахонина^{1,2}, Н.Г. Майшева¹, Д.Э. Клевакин¹, Д.Е. Костенко¹,
А.А. Игуменцев^{1,2}, С.В. Боровских¹, Т.Ю. Вержбицкая^{1,2}, А.И. Пономарев¹⁻³,
Ж.В. Пермикин^{1,3}, Г.А. Цаур¹⁻³, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГАОУ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

²ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Контактная информация:

Власова Анна Алексеевна,
врач-детский онколог отделения
анестезиологии, реанимации и
трансплантации костного мозга Центра
детской онкологии и гематологии
ГАОУ СО «Областная детская
клиническая больница»
Адрес: 620149, Екатеринбург,
ул. Серафимы Дерябиной, 32
E-mail: vlasovaAA@mis66.ru

Подходы к решению проблем, связанных с аллореактивностью Т-клеток после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), включают в себя деплецию TCR $\alpha\beta$ ⁺- и CD19⁺-лимфоцитов, а также посттрансплантационную терапию с помощью высоких доз циклофосфида (ПТЦФ). Цель: провести анализ результатов ТГСК в зависимости от способа деплеции лимфоцитов. Исследование было нерандомизированным и носило ретроспективный характер. Проанализированы результаты 118 ТГСК, выполненных 107 пациентам со злокачественными заболеваниями системы крови на базе Центра детской онкологии и гематологии ГАОУ СО ОДКБ (Екатеринбург) в период с 2010 по 2023 г. Пациентов разделили на 2 группы: получивших *ex vivo* TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплекцию с применением технологии CliniMACS ($n = 75$; 1-я группа) и получивших *in vivo* деплекцию с использованием ПТЦФ в дозе 50 мг/кг ($n = 43$; 2-я группа). Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (Екатеринбург). Информированное согласие на проведение исследования и лечения было получено во всех случаях от пациентов и их законных представителей. Несмотря на то, что лучший темп приживления наблюдался в группе с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплекцией (медиана 12 дней) по сравнению с группой с ПТЦФ (медиана 18 дней) ($p < 0,0001$), кумулятивная частота реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа, в посттрансплантационном периоде статистически значимо не отличалась у пациентов исследуемых групп. Для цитомегаловирусной инфекции частота реактивации составила 0,467 и 0,466 ($p = 0,89$), для вируса герпеса 6-го типа – 0,360 и 0,240 ($p = 0,13$) для 1-й и 2-й групп соответственно. Не было выявлено достоверных различий в кумулятивной частоте возникновения острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) к +100-му дню у пациентов обеих групп (0,294 и 0,419 для 1-й и 2-й групп соответственно; $p = 0,77$), в частоте развития тяжелой острой РТПХ (0,067 и 0,093 для 1-й и 2-й групп соответственно; $p = 0,11$). Частота развития хронической РТПХ составила 0,12 в группе, где была проведена с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплекция, и 0,26 в группе с ПТЦФ ($p = 0,11$). Также не найдено различий в бессобытийной, общей выживаемости и кумулятивной частоте развития рецидива между исследуемыми группами. Оба способа деплеции нежелательной популяции Т-лимфоцитов показали сопоставимую эффективность. Их применение должно проводиться с учетом факторов, связанных с биологическими характеристиками заболевания и клиническим статусом пациента. Возможность использования различных методов деплеции в одном трансплантационном центре позволяет оптимизировать выбор тактики ведения пациентов, нуждающихся в проведении ТГСК.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплекция, посттрансплантационный циклофосфамид, профилактика реакции «трансплантат против хозяина», дети, острые лейкозы

Власова А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 34–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-34-39

A comparison of *ex vivo* and *in vivo* T-cell depletion for hematopoietic stem cell transplantation in children with malignant blood disorders

A.A. Vlasova¹, L.V. Vakhonina^{1,2}, N.G. Maisheva^{1,2}, D.E. Klevakin¹, D.E. Kostenko¹, A.A. Igumenshchev^{1,2}, S.V. Borovskikh¹, T.Yu. Verzhbitskaya^{1,2}, A.I. Ponomarev^{1,3}, Zh.V. Permikin^{1,3}, G.A. Tsaur^{1,3}, L.G. Fechina^{1,2}

¹Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

²Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

³Ural State Medical University, Yekaterinburg

A decrease in T cell alloreactivity following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can be achieved via the depletion of TCR $\alpha\beta^+$ and CD19 $^+$ lymphocytes or post-transplant therapy with high-dose cyclophosphamide (PTCy). The purpose of this study was to analyze HSCT outcomes according to the type of lymphocyte depletion. In our non-randomized retrospective study, we analyzed the results of 118 HSCTs performed in 107 patients with malignant blood disorders at the Center for Pediatric Oncology and Hematology of the Regional Children's Clinical Hospital (Yekaterinburg) from 2010 to 2023. The patients were divided into 2 groups: those who had received *ex vivo* TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion using the CliniMACS technology ($n = 75$; Group 1) and those who had received *in vivo* depletion using PTCy at a dose of 50 mg/kg ($n = 43$; Group 2). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Institute of Medical Cell Technologies (Yekaterinburg). Informed consent for the research and treatment was obtained from each patient and their legal representatives. Even though the patients from the TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion group showed a better engraftment rate (median time: 12 days) than the subjects from the PTCy group (median time: 18 days) ($p < 0.0001$), there was no statistically significant difference in the cumulative incidence of cytomegalovirus and herpesvirus type 6 infection reactivation post-transplant between the two study groups. The cytomegalovirus reactivation rate was 0.467 and 0.466 in Group 1 and 2 respectively ($p = 0.89$), while for herpesvirus type 6 the reactivation rate was 0.360 and 0.240 respectively ($p = 0.13$). There were no significant differences in the cumulative incidence of acute graft-versus-host disease (GVHD) in the two groups by Day +100 (0.294 and 0.419 in Group 1 and 2 respectively; $p = 0.77$); neither was there any difference in the incidence of severe acute GVHD (0.067 and 0.093 respectively; $p = 0.11$). The incidence of chronic GVHD was 0.12 in the TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion group and 0.26 in the PTCy group ($p = 0.11$). The event-free survival, overall survival and cumulative incidence of relapse did not differ between the studied groups either. The two methods of the depletion of unwanted T-cell populations showed a comparable effectiveness. The choice between them should be based on factors related to the biological characteristics of the disease and the clinical status of a patient. The availability of different depletion methods at a single transplant center helps to choose the optimal treatment option for patients who are in need of HSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion, post-transplant cyclophosphamide, graft-versus-host disease prevention, children, acute leukemias

Vlasova A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 34–9.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-34-39

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – широко используемая терапевтическая опция для лечения различных злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови. В течение последних 20 лет наблюдается существенный рост трансплантационной активности по всему миру. Разнообразные подходы делают ТГСК все более эффективным и безопасным методом лечения [1, 2]. Одним из наиболее серьезных препятствий для успешного исхода аллогенной ТГСК являются аллореактивные Т-клетки донора и реципиента. Т-лимфоциты реципиента влияют на приживление и функционирование трансплантата, могут провоцировать его неприживление и/или отторжение. Т-лимфоциты донора могут индуцировать тяжелую острую и хроническую реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [3].

Подходы к решению этих проблем включают методы *ex vivo* деплеции Т-лимфоцитов с положительной селекцией CD34 $^+$ -клеток с использованием мегадоз CD34 $^+$ -клеток, *ex vivo* деплецию TCR $\alpha\beta^+$ -лимфоцитов, а также подходы с использованием усиленной иммуносупрессии и деплеции Т-клеток *in vivo* – терапия с помощью высоких доз циклофосфамида после трансплантации (ПТЦФ) [2, 4]. Каждая из технологий имеет свои преимущества и недостатки, однако их сравнительный анализ проводится относительно нечасто.

Цель исследования – провести анализ результатов ТГСК в зависимости от способа деплеции лимфоцитов.

Correspondence:

Anna A. Vlasova, a pediatric oncologist at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Bone Marrow Transplantation at the Center for Pediatric Oncology and Hematology of the Regional Children's Clinical Hospital
Address: 32 Serafimov Deryabinov St., Yekaterinburg 620149, Russia
E-mail: vlasovaAA@mis66.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было сплошным, когортным и нерандомизированным, оно носило ретроспективный характер. Проанализированы результаты 118 ТГСК, выполненных 107 пациентам со злокачественными заболеваниями системы крови на базе Центра детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО ОДКБ (Екатеринбург) в период с 2010 по 2023 г. Подробная характеристика пациентов приведена в таблице. Наиболее частыми диагнозами были острый лимфобластный лейкоз ($n = 66$) и острый миелоидный лейкоз ($n = 53$). Показаниями для проведения ТГСК являлись заболевания высокого риска и рецидивы. Большинство пациентов (75%) получали трансплантационное лечение во второй ремиссии. Пациентов разделили на 2 группы: получивших *ex vivo* TCR $\alpha\beta^+$ - и CD19 $^+$ -деплецию с использованием CliniMACS Plus (Miltenyi Biotec, Германия) (75 ТГСК у 74 пациентов; 1-я группа) и получивших *in vivo* деплецию с использованием ПТЦФ в дозе 50 мг/кг (43 ТГСК у 33 пациентов; 2-я группа).

Доноры и источник стволовых клеток

В качестве доноров преимущественно выступали гаплоидентичные родители ($n = 97$), реже – полностью совместимые неродственные доноры ($n = 19$). Полностью совместимый сибс был выбран в качестве донора для 1 пациента. Мобилизация перифе-

Таблица

Характеристика обеих групп пациентов, включенных в исследование

Tables

Characteristics of the enrolled patients from both groups

| Параметр Parameter | Группа с ПТЦФ (n = 43) The PTCy group (n = 43) | Группа с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплецией (n = 75) The TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion group (n = 75) | P |
|---|---|--|---------|
| Число пациентов Number of patients | 33 | 74 | |
| Медиана возраста (диапазон), годы The median age (range), years | 8 (1–17) | 5 (1–17) | < 0,003 |
| Пол (мужской/женский), n (%) Gender (male/female), n (%) | 21 (63,6)/12 (36,4) | 43 (58,1)/31 (41,9) | < 0,003 |
| Диагноз Diagnosis | | | |
| Острый лимфобластный лейкоз, n Acute lymphoblastic leukemia, n | 22 | 44 | < 0,02 |
| Острый миелоидный лейкоз, n Acute myeloid leukemia, n | 19 | 24 | |
| Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, n Juvenile myelomonocytic leukemia, n | 2 | 1 | |
| Миелодиспластический синдром, n Myelodysplastic syndrome, n | – | 1 | |
| Лимфома, n Lymphoma, n | – | 4 | |
| Гемофагоцитарный лимфогистоцитоз, n Hemophagocytic lymphohistiocytosis, n | – | 1 | |
| Статус заболевания Disease status | | | |
| Первая ремиссия, n First remission, n | 22 | 24 | < 0,005 |
| Вторая ремиссия, n Second remission, n | 17 | 39 | |
| Рефрактерное течение, n Refractory disease, n | 4 | 12 | |
| Тип донора Donor type | | | |
| Гаплоидентичный, n Haploidentical donor, n | 37 | 60 | < 0,001 |
| Неродственный полностью совместимый, n Fully matched unrelated donor, n | 5 | 14 | |
| Родственный полностью совместимый, n Fully matched related donor, n | 1 | – | |
| Источник стволовых клеток Stem cell source | | | |
| Периферические стволовые клетки, n Peripheral blood stem cells, n | 24 | 74 | < 0,03 |
| КМ, n Bone marrow, n | 9 | 1 | |
| Режим кондиционирования Conditioning regimen | | | |
| Режимы со сниженной интенсивностью, n Reduced-intensity regimen, n | 2 | 7 | < 0,007 |
| Миелоаблативный режим, n Myeloablative regimen, n | 41 | 68 | |

Notes. PTCy – post-transplant cyclophosphamide.

рических стволовых клеток ($n = 98$) проводилась путем введения гемопоэтического фактора роста лейкоцитов в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 4 дней с последующим сбором клеток методом лейкофереза. Оптимальной считалась доза гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в диапазоне от 8×10^6 до 15×10^6 /кг массы тела реципиента. В 10 случаях в качестве источника ГСК был выбран костный мозг (КМ). В 9 из 10 ГСК проводилась с применением непраймированного, неманипулированного КМ. В 1 случае был выполнен лейкоферез донорского КМ с последующей TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплецией.

Режим кондиционирования и профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

В обеих группах в качестве предтрансплантационной подготовки большинство пациентов получали миелоаблативное кондиционирование с использованием флударабина, тиотепы, треоосульфана или бусульфана. Для профилактики посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний всем пациентам вводился ритуксимаб в дозе 100 мг/м² в –1-й день. Профилактика РПТХ до 2019 г. проводилась с применением такролимуса в дозе 0,02 мг/кг/сут внутривенно, затем *per os* под контролем уровня препарата в сыворотке крови. В

группе с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией решение о пост-трансплантационной профилактике с применением такролимуса проводилось с учетом уровня TCR $\alpha\beta$ ⁺ в трансплантате после процедуры деплеции. С 2019 г. для профилактики РТПХ в дополнение к такролимусу стали использоваться тоцилизумаб, абатацепт и бортезомиб.

Состав трансплантата

В группе с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией медиана количества введенных CD34⁺-клеток составляла $10,7 \times 10^6$ /кг, медиана TCR $\alpha\beta$ ⁺-клеток – $1,46 \times 10^4$ /кг (диапазон 0,54–43,7). В группе с ПТЦФ медиана количества CD34⁺-клеток – $9,6 \times 10^6$ /кг. Достоверных различий в дозе CD34⁺-клеток между группами не выявлено ($p < 0,003$).

Сопроводительная терапия

Все пациенты получали профилактику вено-окклюзионной болезни гепарином натрия в дозе 100 Ед/кг до +30-х суток после ТГСК. В рамках профилактики реактивации цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) в предтрансплантационном периоде проводилась терапия ганцикловиром. Гемопоэтический колониестимулирующий фактор вводили с +5-го дня после трансфузии ГСК до приживания нейтрофилов. В раннем посттрансплантационном периоде все пациенты получали комбинированную противомикробную терапию (2 антибактериальных препарата с учетом результатов микробиологических посевов в комбинации с ацикловиром и каспофунгином). После выписки из отделения пациенты продолжали получать противомикробную профилактику, объем, длительность терапии и комбинация препаратов определялись с учетом текущего статуса пациента и инфекционного анамнеза. Внутривенный иммуноглобулин получали все пациенты после ТГСК для поддержания уровня IgG выше 4–5 г/л. Все продукты крови были лейкодеплементированы и облучены. Всем пациентам проводился мониторинг крови, мочи и кала методом полимеразной цепной реакции в ежедневном режиме. Применялась стратегия превентивного лечения (ганцикловир/фоскавир/цидофовир + внутривенный иммуноглобулин) при определении в цельной крови вирусов группы герпеса, полиомавирусов в количествах более 200 копий/мл либо аденовируса при любом позитивном результате полимеразной цепной реакции.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 8.0, R-statistics. При сравнении 2 групп пациентов по количественным признакам использовали критерий Манна–Уитни, по категориальным признакам – точный критерий Фишера. Результаты ТГСК оценивались по кривым бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выжива-

емости, построенным по методу Каплана–Майера, а также по кумулятивной частоте приживания нейтрофилов, реактивации вирусных инфекций, развития РТПХ, рецидивов. Для сравнения кривых выживаемости использовался непараметрический log-rank-критерий, для сравнения кумулятивных частот – критерий Грея. Все различия считались достоверными при $p < 0,05$. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (Екатеринбург). Информированное согласие на проведение исследования и лечения было получено во всех случаях от пациентов и их законных представителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичное приживание произошло в 110 (94%) случаях ТГСК. В группе с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией первичное неприживание было констатировано в 5 (7%) случаях. При этом в дальнейшем 2 пациента погибли от тяжелых инфекционных осложнений, а в 3 случаях (в сроки от 45 до 60 дней) была успешно проведена повторная ТГСК со сменой донора и/или источника ГСК. Отторжение/недостаточность трансплантата в этой группе выявлены у 3 (4%) пациентов, 1 из них погиб от тяжелой генерализованной ВК-вирусной инфекции, в 1 случае была проведена повторная ТГСК со сменой донора и 1 пациент развил отторжение трансплантата после повторной ТГСК со сменой донора и погиб от тяжелой генерализованной бактериально-грибковой инфекции.

В группе с ПТЦФ неприживание было зафиксировано у 2 (6%) пациентов, оба погибли до проведения повторной ТГСК из-за тяжелых инфекционных осложнений. Отторжение/недостаточность трансплантата были диагностированы у 3 (7%) пациентов, однако в дальнейшем у всех восстановление кровотока произошло после модификации иммуносупрессивной терапии и проведения инфузии донорских лимфоцитов.

Более быстрый темп приживания регистрировался в группе с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией (медиана достигнута на +12-й день), продемонстрировав статистически значимые различия с группой с ПТЦФ (медиана достигнута на +18-й день) ($p < 0,0001$) (рисунки 1).

Кумулятивная частота реактивации ЦМВ в посттрансплантационном периоде статистически значимо не отличалась в группах с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией и ПТЦФ и составила 0,467 и 0,466 соответственно ($p = 0,76$). Также не выявлено различий в частоте реактивации инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа (0,360 и 0,240 соответственно; $p = 0,13$), вирусом Эпштейна–Барр (0,78 и 0,66 соответственно;

$p = 0,32$) и полиомавирусами (0,68 и 0,69 соответственно; $p = 0,64$).

Кумулятивная частота острой РТПХ к +100-му дню достоверно не различалась у пациентов 2 исследуемых групп и составила 0,294 для группы с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией и 0,419 для группы с ПТЦФ ($p = 0,77$). Также не выявлено достоверных различий в частоте возникновения тяжелой острой РТПХ (III–IV степень) у пациентов 2 групп (0,067 и 0,093 для 1-й и 2-й групп соответственно; $p = 0,11$). Частота развития хронической РТПХ составила 0,12 в группе, где была проведена $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплеция, и 0,26 в группе с ПТЦФ ($p = 0,11$) (рисунки 2). Кишечная форма РТПХ отмечена у 4 пациентов, в том числе у 1 из группы с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией (стероид-рефрактерная острая РТПХ IV степени, которая привела к гибели пациента) и 3 с ПТЦФ (все пациенты живы). У 2 пациентов в группе с ПТЦФ наблюдалось контролируемое поражение легких.

Кумулятивная частота рецидивов статистически не различалась в 2 группах и составила 0,45 для пациентов с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией и 0,56 для пациентов с ПТЦФ ($p = 0,35$). Медиана времени до развития в группе с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией – 11,1 мес (диапазон 1,0–26,4 мес), в группе с ПТЦФ – 5,2 мес (диапазон 1,0–24,1 мес) (рисунки 3). Не найдено различий в БСВ и ОВ между исследуемыми группами ($p = 0,34$ и $p = 0,28$ соответственно). Для группы с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией БСВ и ОВ

составили 0,53 и 0,61, для группы с ПТЦФ – 0,45 и 0,75 соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение ТГСК как терапевтической опции для лечения злокачественных заболеваний системы крови у детей из уникальной технологии превратилось в клиническую реальность. Существует несколько подходов к обработке трансплантата, которые следует сравнивать друг с другом. В нашем исследовании мы проанализировали результаты ТГСК у детей с использованием *ex vivo* деплеции $TCR\alpha\beta^+$ - и $CD19^+$ -лимфоцитов и *in vivo* деплеции с использованием ПТЦФ. Мы подтвердили ранее известные данные о замедленном приживлении нейтрофилов при использовании ПТЦФ. В нашем исследовании одним из важных наблюдений была статистически значимая разница в скорости приживления трансплантата в пользу группы $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплеции. Это может быть значимым фактором при принятии решения о стратегии проведения ТГСК у пациентов с высоким риском бактериальных и грибковых инфекционных осложнений.

Согласно литературным данным, при применении $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплеции высока частота реактивации латентных вирусов, таких как ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа [5]. В нашем исследовании статистически значимых различий между группами с $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией и ПТЦФ в

Рисунок 1
Кумулятивная частота приживления нейтрофилов у пациентов обеих групп

Figure 1
The cumulative incidence of neutrophil engraftment in the patients from both groups

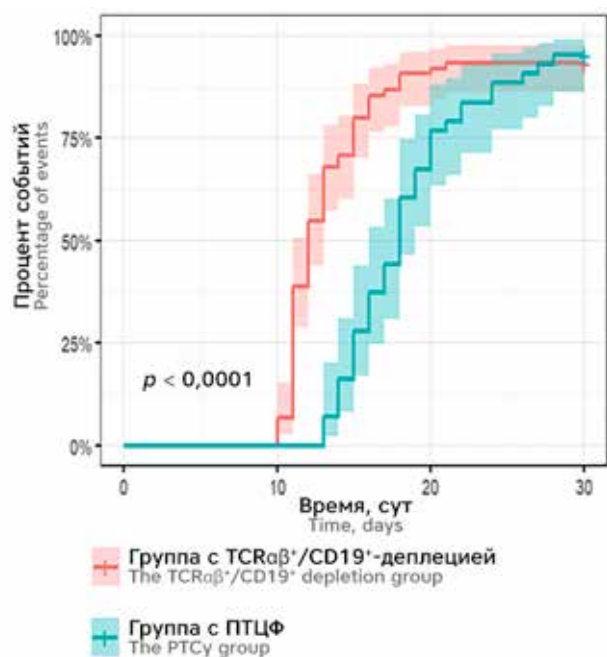


Рисунок 2
Кумулятивная частота острой РТПХ ко дню +100 у пациентов обеих групп

Figure 2
The cumulative incidence of acute graft-versus-host disease (GVHD) by Day +100 in the patients from both groups

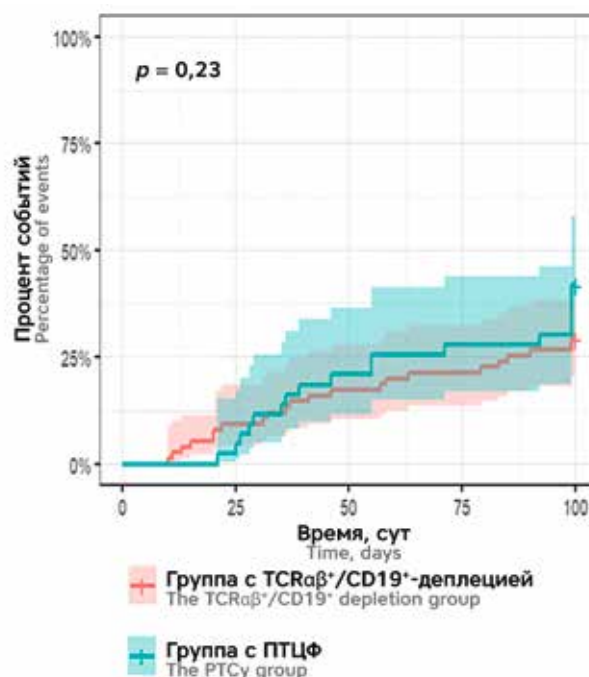
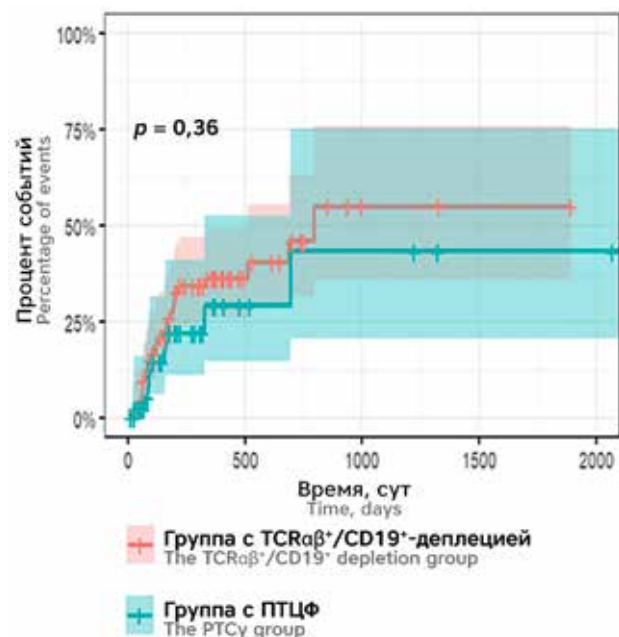


Рисунок 3
Кумулятивная частота рецидивов у пациентов обеих групп

Figure 3
The cumulative incidence of relapse in both groups



частоте реактивации герпес-вирусов не выявлено. В то же время существует ряд факторов, которые могут способствовать появлению этих различий: используемый режим кондиционирования, источник стволовых клеток и интенсивность иммуносупрессии [6].

Анализируя как данные литературы [7, 8], так и собственный опыт [9] следует отметить, что ТГСК с использованием TCRαβ⁺/CD19⁺-деплементированного

трансплантата остается безопасным и осуществимым вариантом для педиатрических пациентов с высоким риском посттрансплантационных осложнений [8, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему опыту оба способа деплеции нежелательной популяции Т-лимфоцитов показали сопоставимую эффективность. Их применение должно проводиться с учетом факторов, связанных с биологическими характеристиками заболевания и клиническим статусом пациента. Возможность использования различных методов деплеции в одном трансплантационном центре позволяет оптимизировать выбор тактики ведения пациентов, нуждающихся в проведении ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Vlasova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2036-4352>
Vakhonina L.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>
Klevakin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7186-5055>
Kostenko D.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7756-4930>
Verzhbitskaya T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9329-1828>
Ponomarev A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0150-6471>
Permikin Zh.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-4989>
Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>
Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Литература / References

- Dufort G., Pisano S., Inconato A., Castiglioni M., Carracedo M., Pages C., et al. Feasibility and outcome of haploidentical SCT in pediatric high-risk hematologic malignancies and Fanconi anemia in Uruguay. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 663–8.
- Kwon M., Bailén R., Díez-Martín J.L. Evolution of the role of haploidentical stem cell transplantation: past, present, and future. *Expert Rev Hematol* 2020; 13 (8): 835–50. DOI: 10.1080/17474086.2020.1796621
- Vadakekolathu J., Rutella S. T-Cell Manipulation Strategies to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *Biomedicines* 2017; 5 (2): 33. DOI: 10.3390/biomedicines5020033
- Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.-M., Schwinger W., Schlegel P., Pfeiffer M., et al. Improved immune recovery after transplantation of TCRαβ/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 6–10. DOI: 10.1038/bmt.2015.87
- Dufort G., Castillo L., Pisano S., Castiglioni M., Carolina P., Andrea I., et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk hematologic malignancies: outcomes with two different strategies for GvHD prevention. *Ex vivo* T-cell depletion and post-transplant cyclophosphamide: 10 years of experience at a single center. *Bone Marrow Transplant* 2016; 21 (10): 1354–60. DOI: 10.1038/bmt.2016.161
- Ruggeri A., Roth-Guepin G., Battipaglia G., Mamez A.-C., Malard F., Gomez A., et al. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 822–30. DOI: 10.1111/tid.12455
- Mitchell R., Cole T., Shaw P.J., Mechinaud F., O'Brien T., Fraser C. TCR αβ/CD19⁺ cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2019; 23 (6): e13517. DOI: 10.1111/ptr.13517
- Montoro J., Roldán E., Piñana J.L., Barba P., Chorão P., Quintero A., et al. *Ex vivo* T-cell depletion vs post-transplant cyclophosphamide, sirolimus, and mycophenolate mofetil as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2021; 106 (1): 114–25. DOI: 10.1111/ejh.13529
- Вахонина Л.В., Вяткин И.Н., Майшева Н.Г., Пудовкин В.А., Игуменцев А.А., Шориков Е.В. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в Областной детской клинической больнице №1 г. Екатеринбург. Результаты работы за период с 2006 по 2016 г. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (2): 91–9. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-91-99 [Vakhonina L.V., Vyatkin I.N., Maysheva N.G., Pudovkin V.A., Igumenshev A.A., Shorikov E.V., et al. Transplantation of hematopoietic stem cells in the Regional Children's Clinical Hospital № 1 in Ekaterinburg. Results of work for the period from 2006 to 2016. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2017; 4 (2): 91–9. (In Russ.)].