

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-71-77

# Применение тиотепы в кондиционировании с редуцированной токсичностью перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах

Д.Н. Балашов<sup>1</sup>, А.Л. Лаберко<sup>1,2</sup>, Ю.В. Скворцова<sup>1</sup>, А.П. Васильева<sup>1</sup>, А.К. Идармачева<sup>1</sup>, Э.Р. Султанова<sup>1</sup>, Е.И. Гутовская<sup>1</sup>, Л.Н. Шелихова<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Применение режимов кондиционирования со сниженной токсичностью у пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) направлено на снижение токсических эффектов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В результате проведенной трансплантации пациенты должны получить не только хороший шанс на контроль заболевания, но и возможность сохранить высокое качество жизни после терапии. В работе представлен опыт проведения ТГСК при ПИД на платформе TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>-деплеции трансплантата и кондиционирования на базе треоосульфана с включением тиотепы в качестве второго алкилирующего препарата. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проанализирована группа из 79 пациентов в возрасте 0,5–17,6 года (медиана 3,1 года) с различными вариантами ПИД, трансплантированных от HLA-совместимого родственного ( $n = 5$ ), неродственного ( $n = 34$ ) и гаплоидентичного родственного ( $n = 40$ ) доноров. Вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) > II стадии составила 21%, при этом РТПХ III стадии наблюдалась у 3,8% пациентов, IV стадии РТПХ не выявлено ни у одного пациента. Тяжелых висцеральных токсических осложнений (веноокклюзионная болезнь, тромботическая микроангиопатия и др.) не зарегистрировано ни в одном случае. Вероятность первичной и вторичной недостаточности трансплантата составила 15,4%. Общая выживаемость в исследуемой группе – 82,3%. Статистически значимых различий в общей выживаемости пациентов, трансплантированных от разных типов донора, выявлено не было ( $p = 0,164$ ). Все ассоциированные с проведенной ТГСК летальные случаи являлись следствием тяжелых инфекционных осложнений. Полученные результаты указывают на эффективность, безопасность и целесообразность использования режима кондиционирования с редуцированной токсичностью с включением тиотепы для ТГСК при ПИД.

**Ключевые слова:** тиотепа, кондиционирование, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты, токсические осложнения

Балашов Д.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (2): 71–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-71-77

## The use of thiotepa in reduced toxicity conditioning regimens before hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiencies

D.N. Balashov<sup>1</sup>, A.L. Laberko<sup>1,2</sup>, Yu.V. Skvortsova<sup>1</sup>, A.P. Vasilieva<sup>1</sup>, A.K. Idarmacheva<sup>1</sup>, E.R. Sultanova<sup>1</sup>, E.I. Gutovskaya<sup>1</sup>, L.N. Shelikhova<sup>1</sup>, M.A. Maschan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

The use of reduced toxicity conditioning regimens in patients with primary immunodeficiencies (PID) leads to the reduction of toxic effects of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Currently, HSCT should result not only in disease control, but also in the improvement of the quality of life. We report the experience of HSCT in PID with TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> graft depletion after conditioning regimen containing treosulfan in combination with thiotepa as a second alkylating agent. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. A group of 79 PID patients aged 0.5–17.6 years (the median age was 3.1 years) received HSCT from HLA matched related ( $n = 5$ ), unrelated ( $n = 34$ ) and haploidentical ( $n = 40$ ) donors. The incidence of acute graft-versus-host disease (GVHD)  $\geq$  grade II was 21%, grade III GVHD was observed in 3.8%, and none of the patients had GVHD grade IV. There were no cases of severe toxicity, including venoocclusive disease and thrombotic microangiopathy. The incidence of primary and secondary graft failure was 15.4%. The overall survival was 82.3%. There was no statistical difference between overall survival rates of patients who underwent transplantation from different types of donors ( $p = 0.164$ ). All deaths were transplant-related and were due to infections. The use of thiotepa in reduced toxicity conditioning regimen is effective and safe, and can be considered as an option for HSCT in PID.

**Key words:** thiotepa, conditioning, hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiency, toxicity

Balashov D.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (2): 71–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-71-77

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 13.03.2024  
Принята к печати 08.04.2024



EDN: ZMNWYI

### Контактная информация:

Балашов Дмитрий Николаевич,  
д-р мед. наук, заведующий отделением  
трансплантации гемопоэтических  
стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: bala8@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 13.03.2024  
Accepted 08.04.2024

### Correspondence:

Dmitry N. Balashov,  
Dr. Med. Sci., Head of the Department  
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation  
No.2 of the Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology, Ministry of  
Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: bala8@yandex.ru

**Т**рансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным куративным методом лечения пациентов с тяжелыми формами первичных иммунодефицитов (ПИД). В настоящее время целый ряд факторов потенциально предрасполагает к улучшению исходов ТГСК. К ним можно отнести раннюю диагностику заболеваний, новые технологии клеточного инжиниринга при подготовке трансплантата и других клеточных продуктов, более широкую доступность трансплантата за счет расширения пула неродственных доноров и широкого использования парциально совместимых родственных доноров, а также значительный прогресс в области сопроводительной терапии и целый ряд других факторов [1].

К сожалению, одной из чрезвычайно важных проблем у пациентов с ПИД после ТГСК являются первичная и вторичная недостаточность трансплантата, которая может варьировать от 16 до 50% в различных нозологических группах, по результатам ряда клинических исследований [2–7]. Именно риски развития таких осложнений обуславливают целесообразность использования миелоаблативных режимов кондиционирования для более эффективной миело/иммуноабляции. С другой стороны, потребность в редукции негематологической токсичности подготовительной терапии также остается актуальной задачей, учитывая риски клинически значимых жизнеугрожающих последствий при применении стандартных классических режимов кондиционирования, в частности с использованием оральных форм бусульфана и высоких доз циклофосфамида.

Нельзя также игнорировать вероятность развития отдаленных проблем, ассоциированных с ТГСК (асептические некрозы, эндокринные осложнения, нарушение фертильности и т. д.), приводящих к инвалидизации и снижению качества жизни. Именно таким вопросам в последние годы уделяется много внимания, что, безусловно, является поводом для поиска новых решений и подходов к проведению ТГСК.

Цель кондиционирования на современном этапе сводится к применению препаратов с минимальными ранними и поздними токсическими эффектами, но при этом с хорошим миелоаблативным и иммуносупрессивным потенциалом, что важно как для лечения основного заболевания, так и для обеспечения хорошей функции трансплантата.

Принципиально важным переходным этапом в сторону реализации безопасного профиля ТГСК стало и широкое использование треосульфана, структурного аналога бусульфана, в качестве базового миелоаблативного агента. В работе М.А. Slatter и соавт. [6] было продемонстрировано, что кондиционирование с треосульфаном у паци-

ентов с незлокачественными заболеваниями является достаточно безопасным. Однако в связи с тем, что использование одного алкилирующего агента у пациентов с высоким риском тяжелой недостаточности трансплантата угрожаемо в плане обеспечения полноценной функции трансплантата, в данном исследовании часть пациентов получили второй алкилирующий препарат в кондиционировании – тиотепу или мелфалан. В работе показано, что использование тиотепы было эффективным и не увеличивало частоту токсических осложнений после ТГСК в отличие от группы пациентов с мелфаланом, где частота такого рода проблем значительно выше [6].

Первый опыт использования кондиционирования с одним алкилирующим агентом при ТГСК на платформе TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-деплеции у пациентов с ПИД в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева также продемонстрировал хорошие результаты в плане общей выживаемости (ОВ) и редукции посттрансплантационной токсичности, но при этом была зарегистрирована высокая вероятность развития первичной и вторичной недостаточности трансплантата (36,7%; 95% доверительный интервал (ДИ) 21–60,9) [8]. Полученные результаты стали основанием для пересмотра протоколов кондиционирования и эскалации их интенсивности, в том числе за счет добавления тиотепы в треосульфан-содержащие режимы.

В работе представлен опыт применения тиотепы в режимах кондиционирования с редуцированной токсичностью у пациентов с ПИД, трансплантированных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

---

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

С 2013 по 2022 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были трансплантированы 97 пациентов с различными вариантами ПИД с использованием технологии TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>-деплеции и кондиционирования на основе треосульфана и с добавлением тиотепы в качестве второго алкилирующего агента.

Из дальнейшего анализа были исключены пациенты с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью в связи со значимым отличием от основной группы пациентов ввиду отягощенного соматического статуса в большинстве случаев на момент ТГСК (в первую очередь за счет тяжелых инфекционных осложнений). Кроме того, тяжесть состояния пациентов не позволяла унифицировать подход к кондиционированию при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, что в большинстве случаев было основанием для персонифицированного подхода к подготовительной терапии.

Таким образом, в результате были обработаны данные, полученные при анализе 79 пациентов с остальными вариантами ПИД (таблица). Медиана возраста пациентов составила 3,1 года (разброс 0,5–17,6 года). Диагноз был поставлен на основании критериев, разработанных Европейской группой по лечению ПИД [9].

Пациентам проводилось кондиционирование со сниженной токсичностью в следующем составе: треосульфан 36–42 г/м<sup>2</sup>, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, тиотепа 10 мг/м<sup>2</sup>, ритуксимаб 100 мг/м<sup>2</sup>. У 16 пациентов в кондиционировании дополнительно использовались гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 50 мкг/кг и пликсафор 720 мкг/кг (синдром Вискотта–Олдрича – 13; хроническая гранулематозная болезнь – 3) в соответствии с используемым локальным протоколом [10, 11].

В качестве серотерапии 74 пациента получали антилимфоцитарный иммуноглобулин (Тимоглобулин®, Genzyme Europe B.V., Нидерланды) в дозе 5 мг/кг, 1 пациенту был назначен алемтузумаб 1 мг/кг, в 4 случаях серотерапия не проводилась.

Источником гемопоэтических стволовых клеток были стволовые клетки периферической крови от HLA-совместимого родственного (СРД) ( $n = 5$ ), неродственного (НРД) (9/10;  $n = 8$ ; 10/10,  $n = 26$ ) и гаплотипического родственного (ГРД) ( $n = 40$ ) доноров.

Со всеми продуктами афереза проводили процедуру TCR $\alpha\beta^+$ /CD19<sup>+</sup>-деплеции на аппаратах CliniMACS или CliniMACS Prodigy в соответствии с инструкциями производителя (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия).

В качестве иммуносупрессивной терапии для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после ТГСК у 19 пациентов использовались блокаторы кальциневрина, в 15 случаях дополнительно применялся абатацепт, в 3 – микофенолата мофетил. У 60 пациентов профилактика РТПХ после ТГСК не проводилась.

Приживление трансплантата регистрировалось в первый из 3 последующих дней, когда уровень нейтрофилов в периферической крови достигал значений более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , за день приживления тромбоцитов принимался первый из 7 дней, когда уровень тромбоцитов в крови превышал  $20 \times 10^9/\text{л}$ . За неприживление трансплантата принималось отсутствие лабораторных признаков приживления до +30-го дня и/или собственный общий химеризм более 90% на +30-й день после ТГСК. Отторжение трансплантата регистрировалось при наличии более 90% собственных клеток по результатам исследования химеризма после зарегистрированного ранее приживления трансплантата. За недостаточность трансплантата принимались случаи его неприживления или отторжения. Диагностика и стадирование

Таблица

Варианты первичных иммунодефицитов у пациентов, включенных в исследование

Tables

Variants of primary immunodeficiency (PID) in the patients included in our study

Вариант ПИД PID variant	Число пациентов, $n$ Number of patients, $n$
Дефицит DOCK2 DOCK2 deficiency	1
Комбинированная иммунная недостаточность неverified Combined immune deficiency, unverified	10
Синдром Мак-Кьюсика McKusick type metaphyseal chondrodysplasia	1
Дефицит CD40L CD40L deficiency	1
Дефицит DOCK8 DOCK8 deficiency	1
Дефицит PNP PNP deficiency	1
Дефицит STAT3 STAT3 deficiency	1
Дефицит CTLA4 CTLA4 deficiency	1
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз неverified Hemophagocytic lymphohistiocytosis, unverified	6
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (мутация гена <i>UNC13D</i> ) Hemophagocytic lymphohistiocytosis ( <i>UNC13D</i> gene mutation)	6
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (мутация гена <i>STXBP2</i> ) Hemophagocytic lymphohistiocytosis ( <i>STXBP2</i> gene mutation)	1
Дефицит GATA2 GATA2 deficiency	2
Синдром Грисцелли Grisicelli syndrome	1
Дефицит IL2RG IL2RG deficiency	1
Дефицит LRBA LRBA deficiency	1
Синдром PAMI PAMI syndrome	2
RALD	3
Тяжелая врожденная нейтропения Severe congenital neutropenia	7
Синдром Швахмана–Даймонда Shwachman–Diamond syndrome	2
Дефицит SMARCD2 SMARCD2 deficiency	1
Дефицит STAT1 GOF STAT1 GOF deficiency	1
WHIM-синдром WHIM syndrome	2
Синдром Вискотта–Олдрича Wiskott–Aldrich syndrome	13
Хроническая гранулематозная болезнь Chronic granulomatous disease	3
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа X-linked lymphoproliferative syndrome type 1	3
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа X-linked lymphoproliferative syndrome type 2	7
Всего Total number of patients	79

Примечание. RALD – RAS-ассоциированное аутоиммунное лейкопролиферативное заболевание; WHIM – бородавки, гипогаммаглобулинемия, миелокатексис; синдром PAMI – PSTPIP1-ассоциированный воспалительный синдром.

Note. RALD – RAS-associated autoimmune leukoproliferative disorder; WHIM – warts, hypogammaglobulinemia, myelokathexis; PAMI syndrome – PSTPIP1-associated inflammatory syndrome.

острой и хронической РТПХ проводились в соответствии со стандартными опубликованными критериями [12, 13].

Оценка риска развития недостаточности трансплантата и РТПХ проводилась методом кумулятивной вероятности (КВР) с учетом конкурирующих событий с указанием 95% ДИ. Вероятность выживаемости оценивалась по методу Каплана–Майера на момент последнего наблюдения или события. За событие принимались недостаточность трансплантата или смерть после ТГСК.

Сравнение результатов выживаемости, неприживления и отторжения трансплантата между группами пациентов проводилось с использованием теста log-rank. Различия между сравниваемыми параметрами считались статистически значимыми при  $p$ -value < 0,05.

За события при оценке бессобытийной выживаемости (БСВ) принимались смерть пациента, а также первичная и вторичная недостаточность трансплантата (неприживление, отторжение).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2023 (Lumivero, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана периода наблюдения составила 4,8 года (разброс 0,04–9,1 года). Клеточный состав трансплантата:  $NC$   $2,9$ – $21,0 \times 10^8$ /кг (медиана  $8,7 \times 10^8$ /кг),  $CD34^+$   $3,7$ – $15,1 \times 10^6$ /кг (медиана  $10,0 \times 10^6$ /кг),  $CD3^+TCR\alpha\beta^+$   $3,0$ – $200,5 \times 10^3$ /кг (медиана  $43,3 \times 10^3$ /кг).

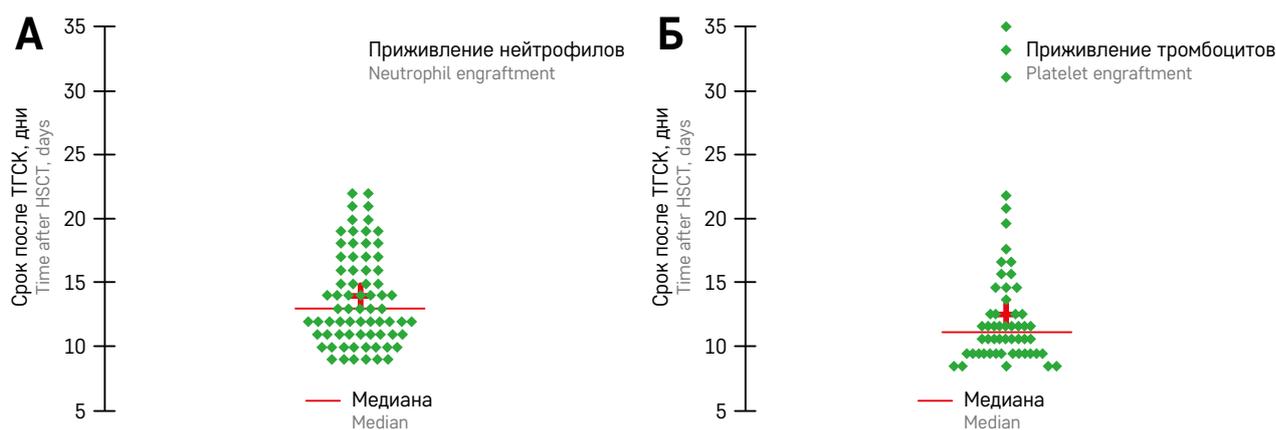
Приживление нейтрофилов было зарегистрировано у 72 из 79 пациентов на 9–22-й день после ТГСК (медиана +13-й день). Приживление тромбоцитов регистрировалось также у 72 из 79 пациентов на 9–35-й день после ТГСК (медиана +11,5-й день) (рисунок 1).

### Рисунок 1

Сроки приживления трансплантата гемопоэтических стволовых клеток: А – нейтрофилов; Б – тромбоцитов

#### Figure 1

Time to hematopoietic stem cell engraftment: А – neutrophils; Б – platelets  
HSCT – hematopoietic stem cell transplantation



Острая РТПХ > II стадии была выявлена у 17 пациентов (21%; 95% ДИ 14,4–33,3). Важно отметить, что в 14 (17,7%) из 17 случаев имела место острая РТПХ II стадии, у 3 (3,8%) пациентов – III стадии, а IV стадия не зарегистрирована ни в одном случае. Нельзя исключить, что триггером тяжелой острой РТПХ III стадии у всех 3 пациентов являлись вирусные инфекции, протекающие с доказанными висцеральными проявлениями: цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ;  $n = 1$ ), аденовирусной инфекцией (АДВ;  $n = 1$ ), ЦМВ с АДВ ( $n = 1$ ).

КВР острой РТПХ > II стадии была наиболее высокой при ТГСК от СРД (60%; 95% ДИ 29,3–100), при ТГСК от НРД она составила 18,2% (95% ДИ 8,8–37,5), при использовании ГРД – 20,2% (95% ДИ 10,8–37,4). Однако статистически значимых различий в КВР острой РТПХ в зависимости от типа донора не выявлено ( $p = 0,097$ ) (рисунок 2).

Хроническая РТПХ выявлена у 5 пациентов (6,8%; 95% ДИ 2,9–15,8): в 1 случае (ГРД) – поражение кожи, среднетяжелая форма, в 4 – тяжелая форма (НРД – 1; СРД – 2; ГРД – 1).

Ранние токсические осложнения были ограничены треосульфан-ассоциированной токсикодермией с умеренными проявлениями, а также мукозитами, тяжелые проявления которых зарегистрированы у 6 пациентов, нуждавшихся в использовании наркотических анальгетиков. Тяжелых висцеральных токсических осложнений (веноокклюзионная болезнь, тромботическая микроангиопатия и др.) не зарегистрировано ни в одном случае.

Реактивация ЦМВ в виде виремии после ТГСК определялась у 33 (41,7%) из 79 пациентов. При этом висцеральные ЦМВ-инфекции выявлены в 16 (20%) случаях: хориоретинит ( $n = 7$ ), пневмония ( $n = 4$ ), колит ( $n = 1$ ), сочетание хориоретинита и пневмонии ( $n = 3$ ), пневмония и энцефалит ( $n = 1$ ). Реактивация АДВ зарегистрирована у 19 пациентов, среди которых

висцеральные проявления инфекций отмечались в 9 случаях: пневмония ( $n = 2$ ), энтероколит ( $n = 3$ ), пневмония в сочетании с энтероколитом ( $n = 5$ ).

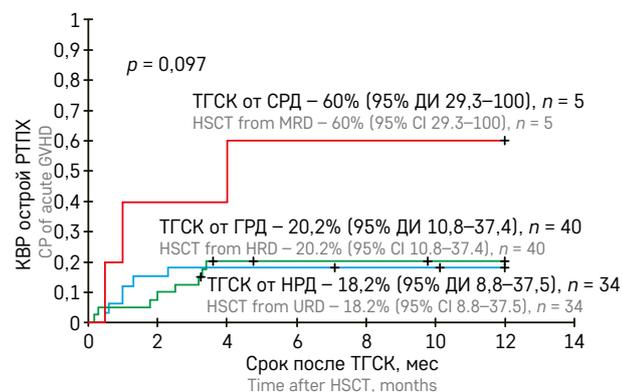
Первичная и вторичная недостаточность трансплантата зарегистрирована в 12 случаях (15,4%; 95% ДИ 9,1–25,9). Неприживление отмечалось у 7 пациентов, а отторжение – в 5 случаях на ранних сроках после ТГСК (от 0,6 до 1,9 мес, медиана 0,9 мес). Наиболее часто первичные и вторичные дисфункции трансплантата выявлены при ТГСК от ГРД (22,5% (95% ДИ 12,7–40)); КВР тяжелой недостаточности трансплантата при ТГСК от НРД составила 9,1% (95% ДИ 3,1–26,7); при ТГСК от РСД ни первичной, ни вторичной недостаточности трансплантата выявлено не было (рисунки 3).

С учетом зарегистрированных случаев недостаточности трансплантата БСВ в исследуемой группе составила 73,5% (рисунки 4).

В настоящее время живы 65 из 79 пациентов, 12 из 14 смертельных исходов связаны с выпол-

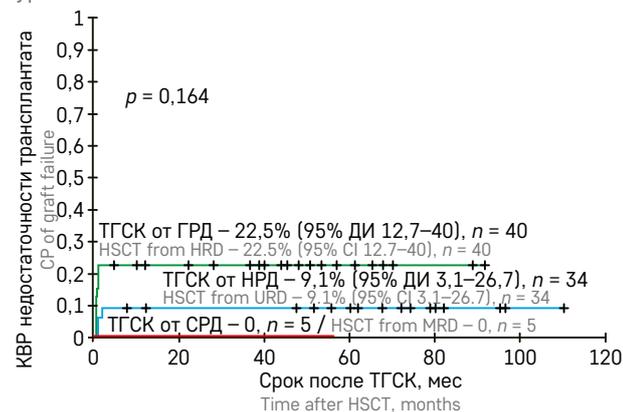
**Рисунок 2**  
КВР острой РТПХ при использовании различных типов донора

**Figure 2**  
The cumulative probability (CP) of acute graft-versus-host MRD – matched related donor; HRD – haploidentical related donor; URD – unrelated donor; CI – confidence interval



**Рисунок 3**  
КВР первичной и вторичной недостаточности трансплантата при использовании различных типов донора для ТГСК

**Figure 3**  
CP of primary and secondary graft failure with different types of donors for HSCT



ненной ТГСК (вирусные инфекции – 7, инвазивный микоз – 1, бактериальная инфекция – 1, инфекция смешанной этиологии – 3). Другие 2 случая летальности связаны с РТПХ после повторной ТГСК в другой трансплантационной клинике ( $n = 1$ ), с рецидивом опухоли, ассоциированной с основным заболеванием ( $n = 1$ ). ОВ в исследуемой группе составила 82,3% (рисунки 4).

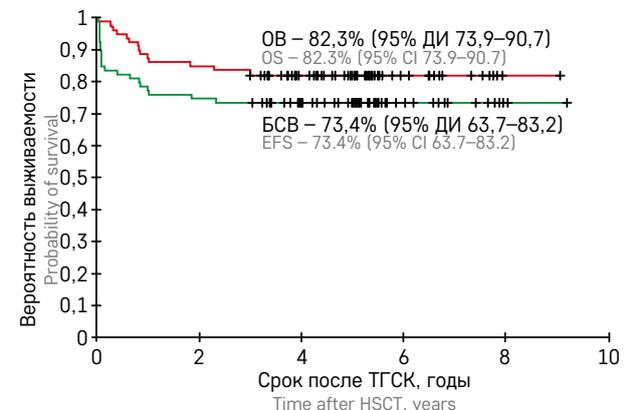
При стратификации пациентов на группы в зависимости от типа донора выживаемость в группе пациентов, трансплантированных от СРД, составила 100%, от НРД – 85,3%, а от ГРД – 77,5% ( $p = 0,164$ ) (рисунки 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании выполнен анализ основных эффектов и исходов терапии пациентов с ПИД, которым выполнена ТГСК на платформе TCR $\alpha$ <sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>-деплеции с использованием тиотепы в

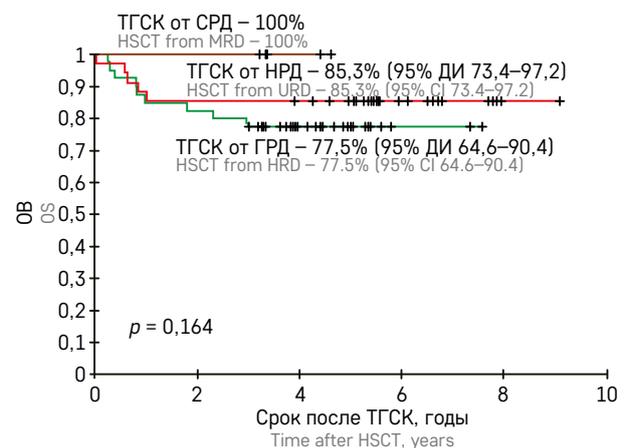
**Рисунок 4**  
ОВ и БСВ (события для расчета БСВ: смерть, неприживление, отторжение)

**Figure 4**  
Overall (OS) and event-free (EFS) survival (events for the calculation of EFS: death, graft failure, graft rejection)



**Рисунок 5**  
ОВ при использовании различных типов донора для ТГСК

**Figure 5**  
OS with different types of donors for HSCT



качестве дополнительного алкилирующего агента в кондиционировании с редуцированной токсичностью.

TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^-$ -деплегция трансплантата в очередной раз продемонстрировала высокую эффективность в плане редукции частоты развития РТПХ. Важно обратить внимание на то, что при общей вероятности развития острой РТПХ (21%) выше II стадии ни у одного пациента не было выявлено острой РТПХ IV стадии, а III стадия данного осложнения зарегистрирована лишь в 3,8% случаев. Это существенно меньше, чем в ряде исследований на аналогичных группах пациентов, но без использования полной или парциальной T-клеточной деплеции. В частности, по данным M.A. Slatter и соавт. [6], 10% пациентов имели острую РТПХ III–IV стадии, что почти в 3 раза превышает риск данного осложнения в нашей группе.

Различия в КВР острой РТПХ в зависимости от типа донора не являются статистически значимыми ( $p = 0,097$ ). Более высокая частота острой РТПХ в группе пациентов, трансплантированных от РСД, по сравнению с альтернативными донорами не может свидетельствовать в пользу недостатка технологии при выполнении трансплантации от совместимого сиблинга, так как эта группа крайне малочисленна ( $n = 5$ ).

Вирусные инфекции являлись частыми осложнениями в исследуемой группе. Эти данные соответствуют опубликованным ранее результатам ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^-$ -деплецией у пациентов с ПИД [14–16]. Наиболее частой висцеральной проблемой у пациентов с ЦМВ-инфекцией были хориоретиниты, что раньше уже было продемонстрировано в ряде публикаций как характерная особенность пациентов с ПИД [17, 18].

Ранняя токсичность кондиционирования была крайне невысокой в нашем исследовании, так как не зарегистрировано ни одного случая тяжелых токсических осложнений (веноокклюзионная болезнь, тромботическая микроангиопатия и др.). Это, безусловно, подтверждает безопасный профиль использовавшегося режима кондиционирования с применением тиотепы в качестве второго алкилятора. Наши результаты соответствуют опубликованным ранее данным об отсутствии увеличения частоты токсических осложнений при добавлении тиотепы в треосульфан-содержащий режим кондиционирования для ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями [6].

Показатель КВР первичной и вторичной недостаточности трансплантата был невысоким и составил 15,4%, что соотносится с результатами ряда крупных исследований. В частности, по данным M.A. Slatter и соавт. [6], этот показатель составил 16,5%, а по результатам A. Bertaina и соавт. [7] – 16,2%.

Также следует обратить внимание на существующий ранее опыт НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по применению кондиционирования с треосульфаном без тиотепы или других дополнительных алкилирующих препаратов, где частота первичной и вторичной недостаточности достигала 36,7% [8]. С учетом значимого снижения данного показателя при добавлении тиотепы по результатам проведенного анализа можно сделать вывод о высокой эффективности включения данного препарата в кондиционирование на базе треосульфана у пациентов с ПИД.

КВР тяжелой недостаточности трансплантата была выше при использовании трансплантата от ГРД, что коррелирует с более высокими рисками развития данного осложнения при таком типе донора [6].

ОВ в исследуемой группе составила 82,3%, что является достаточно высоким показателем, тем более с учетом использования в 94% случаев альтернативных доноров (НРД и ГРД) для ТГСК. Интересно, что вопреки имеющимся данным о том, что ОВ при использовании ГРД достоверно ниже, чем при применении СРД и НРД [19], статистически значимых различий в показателях ОВ в зависимости от типа донора в нашем исследовании получено не было ( $p = 0,164$ ). Все случаи ассоциированной с ТГСК летальности связаны с инфекционными, но не токсическими осложнениями, что ожидаемо при применении кондиционирования с редуцированной токсичностью.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

ТГСК реализована сегодня в виде доступной и эффективной технологии при лечении пациентов с многими тяжелыми формами ПИД. К сожалению, токсичность традиционных миелоаблативных режимов кондиционирования может поставить под сомнение эффективность терапии с учетом высокой вероятности развития клинически значимых и жизнеугрожающих осложнений. Отработка режимов кондиционирования с редуцированной токсичностью у пациентов с ПИД сегодня является важным направлением, ориентированным на снижение токсических эффектов ТГСК. Улучшение результатов трансплантации при оптимально подобранных режимах кондиционирования заключается не только в росте показателей выживаемости, но и в возможности обеспечить пациентам хорошее качество жизни после проведенной терапии.

Применение тиотепы в комбинации с треосульфаном не является принципиально новым решением. Однако использованная нами технология иммуномагнитного процессинга трансплантата в виде TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^-$ -деплеции внесла определенные коррективы и стала аргументом для изучения исходов ТГСК, в том числе при различных вариантах конди-

онирования с редуцированной токсичностью. Полученные в исследовании результаты указывают на возможность использования кондиционирования с тиотепой в качестве дополнительного алкилирующего агента для ТГСК у пациентов с ПИД.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Balashov D.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

**Laberko A.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

**Skvortsova Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

**Vasilieva A.P.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3949-248X>

**Idarmacheva A.K.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5962-1264>

**Sultanova E.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>

**Gutovskaya E.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3800-8927>

**Shelikhova L.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

**Maschan M.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

## Литература / References

- Lum S.H., Hoenig M., Gennery A.R., Slatter M.A. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19: 52. DOI: 10.1007/s11882-019-0883-1
- Wehr C., Gennery A.R., Lindemans C., Schulz A., Hoenig M., Marks R., et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 988–97. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.029
- Güngör T., Teira P., Slatter M., Stussi G., Stepensky P., Moshous D., et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 2014; 383 (9915): 436–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62069-3
- Shah N.N., Freeman A.F., Su H., Cole K., Parta M., Moutsopoulos N.M., et al. Haploidentical related donor hematopoietic stem cell transplantation for dedicator-of-cytokinesis 8 deficiency using post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 980–90. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.016
- Leiding J.W., Okada S., Hagin D., Abinun M., Shcherbina A., Balashov D.N., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with gain-of-uncoupling signal transducer and activator of transcription 1 mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 704–17. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.049
- Slatter M.A., Boztug H., Potschger U., Sykora K.W., Lankester A., Yaniv I., et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (12): 1536–41. DOI: 10.1038/bmt.2015.171
- Bertaina A., Merli P., Rutella S., Pagliara D., Bernardo M.E., 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: 822–6. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563817
- 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: 1955–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.008
- [Electronic resource] URL: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria> (accessed 06.06.2024).
- Балашов Д.Н., Гутовская Е.И., Козловская С.Н., Радыгина С.А., Лаберко А.Л., Масчан А.А. Применение плериксафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в кондиционировании перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 55–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-55-58 [Balashov D.N., Gutovskaya E.I., Kozlovskaya S.N., Radygina S.A., Laberko A.L., Maschan A.A. The use of plerixafor and G-CSF during conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017; 16 (3): 55–8. (In Russ.)].
- Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCR $\alpha\beta^+$  and CD19 $^+$  Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (7): 1432–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.006
- Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
- Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H., Pidala J., Chai X., Martin P.J., et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (3): 449–55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018
- Shah R.M., Elfeky R., Nademi Z., Quasim W., Amorolia P., Chiesia R., et al. T-cell receptor  $\alpha\beta^+$  and CD19 $^+$  cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 141 (4): 1417–26. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.008
- Laberko A., Bogoyavlenskaya A., Shelikhova L., Shekhovtsova Z., Balashov D., Voronin K., et al. Risk factors for and the clinical impact of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections in pediatric recipients of TCR- $\alpha/\beta^+$  and CD19-depleted grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (2): 483–90. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.12.635
- Богоявленская А.А., Лаберко А.Л., Шелихова Л.Н., Шеховцова Ж.Б., Балашов Д.Н., Воронин К.А. и др. Герпесвирусные инфекции у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с TCR $\alpha\beta^+$  и CD19-деплецией: факторы риска и прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2017; 16 (1): 10–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-10-21 [Bogoyavlenskaya A.A., Laberko A.L., Shelikhova L.N., Shekhovtsova Z.B., Balashov D.N., Voronin K.A., et al. Herpesvirus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta^+$  and CD19 depletion: risk factors and outcome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017; 16 (1): 10–21. (In Russ.)].
- Laberko A., Sultanova E., Gutovskaya E., Shipitsina I., Shelikhova L., Kurnikova E., et al. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCR $\alpha\beta^+$ /CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood* 2019; 134 (20): 1755–63. DOI: 10.1182/blood.2019001757
- Hiwarkar P., Gajdosova E., Qasim W., Worth A., Breuer J., Chies 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. DOI: 10.1093/cid/ciu201
- Gennery A.R., Slatter M.A., Grandin L., Taupin P., Cant A.J., Veys P., et al. European Society for Immunodeficiency. 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.015