

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-95-106

Иммуноадаптивный эффект индуцированной инфузией донорских лимфоцитов острой реакции «трансплантат против хозяина» у детей с острыми лейкозами

Н.В. Левковский, Л.А. Цветкова, О.В. Паина, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, О.С. Епифановская, Е.В. Бабенко, Н.Е. Иванова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.А. Осипова, Т.Л. Гиндина, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

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

Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) с профилактической целью способствует усилению иммуноадаптивного противоопухолевого эффекта, за счет чего наблюдается снижение рисков возникновения рецидива после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с острыми лейкозами. Одним из основных лимитирующих факторов при использовании ИДЛ является риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). По данным исследований, частота возникновения данного осложнения после применения ИДЛ находится в диапазоне от 15 до 45% для острой РТПХ (ОРТПХ) и от 10 до 50% для хронической формы (хРТПХ). Развитие РТПХ после ИДЛ также приводит к усилению противоопухолевого эффекта и позволяет снизить риски возникновения рецидива. В то же время повышенный риск рецидива ассоциирован с потерей HLA-гетерозиготности после гаплоидентичной ТГСК, роль РТПХ в становлении этого состояния не изучена. В данном одноцентровом ретроспективном исследовании был выполнен сравнительный анализ рисков возникновения костномозговых и экстрамедуллярных рецидивов у пациентов детского возраста с острым лимфобластным и острым миелоидным лейкозами, которым проводилась ИДЛ с профилактической целью после аллогенной ТГСК, выполнена оценка тяжести течения ИДЛ-индуцированной ОРТПХ, частоты развития и тяжести хРТПХ, а также исследован вопрос связи ОРТПХ с потерей HLA-гетерозиготности. Было сформировано 2 группы пациентов: в основную группу вошли пациенты, получившие профилактические ИДЛ ($n = 41$), в группу сравнения – пациенты, не получившие их ($n = 46$). Получено согласие пациентов/законных представителей на включение в исследование. Протокол (№249 от 31.05.2021) зарегистрирован в этическом комитете ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все пациенты были разделены на 4 подгруппы в зависимости от применения ИДЛ и развития ОРТПХ: +ИДЛ – с ИДЛ без ОРТПХ ($n = 34$); +ИДЛр – с ИДЛ-индуцированной ОРТПХ ($n = 7$); –ИДЛ – без ИДЛ и ОРТПХ ($n = 34$); –ИДЛр – без ИДЛ и с ОРТПХ в анамнезе ($n = 12$). Всего зафиксировано 7 (17%) случаев ИДЛ-индуцированной ОРТПХ. Не было обнаружено статистически значимых различий при поражении желудочно-кишечного тракта ($p = 1$) и печени ($p = 0,75$) в 2 группах, в группе без ИДЛ оказалось больше пациентов с III–IV степенью поражения кожных покровов ($p = 0,06$). Не было зафиксировано ни одного летального исхода, связанного с течением ИДЛ-индуцированной РТПХ. Медиана числа использованных линий терапии ОРТПХ 2 (1–4) и 1 (1–2); $p = 0,2$ и времени терапии данного осложнения 63 (23–1455) дня и 70 (44–111) дней; $p = 0,72$ были схожими в 2 группах. Частота развития хРТПХ в группе с ИДЛ ($n = 7$; 17%) и в группе сравнения ($n = 12$; 26%) значимо не различались ($p = 0,45$). При развитии ОРТПХ было обнаружено статистически значимое снижение кумулятивной частоты костномозговых рецидивов у пациентов как после применения ИДЛ, так и без ее использования (–ИДЛ 63% (95% доверительный интервал (ДИ) 43–77), +ИДЛ 41% (95% ДИ 24–57), –ИДЛр 21% (95% ДИ 5–46), +ИДЛр 14% (95% ДИ 1–50%) ($p = 0,003$)). Не зафиксировано значимых различий в кумулятивной частоте экстрамедуллярных рецидивов в исследуемых группах, значения которой уложились в диапазон 16–29% ($p = 0,8$). Общая выживаемость у пациентов из подгрупп с ОРТПХ (–ИДЛр и +ИДЛр) составила 86% (95% ДИ 33–98) и 84% (95% ДИ 50–96) соответственно и статистически значимо отличалась от подгрупп без ОРТПХ (+ИДЛ и –ИДЛ): 54% (95% ДИ 35–70%) и 38% (95% ДИ 20–56) соответственно ($p = 0,012$). Среди 55 пациентов с установленным рецидивом в посттрансплантационном периоде оценка потери HLA-гетерозиготности была проведена в 22 (40%) случаях. Из них потеря HLA-гаплотипа зафиксирована у 7 (32%) пациентов: 3 (42,9%) были из подгруппы +ИДЛ, 2 (28,6%) – из подгруппы –ИДЛ и 2 (28,6%) – из подгруппы –ИДЛр. Из 15 человек без потери HLA предшествующая ОРТПХ была у 1 (6,7%) пациента без проведения ИДЛ в анамнезе ($p = 0,57$). Таким образом, ИДЛ с профилактической целью у детей с острым лимфобластным и острым миелоидным лейкозами показывает свою эффективность в предотвращении возникновения костномозговых рецидивов после аллогенной ТГСК. Развитие ОРТПХ обладает потенцирующим эффектом, приводя к усилению иммуноадаптивной активности донорских лимфоцитов. Тяжесть и характер ИДЛ-индуцированной ОРТПХ в детской возрастной группе значимо не отличаются от классической формы данного осложнения, развивающегося в ранние сроки после трансплантации.

Ключевые слова: инфузия донорских лимфоцитов, реакция «трансплантат против хозяина», дети, острый лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Левковский Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 95–106. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-95-106

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 26.09.2024

Принята к печати 25.10.2024



EDN: LYNVQK

Контактная информация:

Левковский Никита Вячеславович, врач-педиатр НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: levkovsky.nv@gmail.com

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 26.09.2024

Accepted 25.10.2024

Immunoadoptive effect of donor lymphocyte infusion-induced acute graft-versus-host disease in children with acute leukemia

N.V. Levkovsky, L.A. Tsvetkova, O.V. Paina, A.V. Evdokimov, I.M. Barkhatov, O.S. Epifanovskaya, E.V. Babenko, N.E. Ivanova, Zh.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.A. Osipova, T.L. Gindina, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

The 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

Correspondence:

Nikita V. Levkovsky,

a pediatrician at the R.M. Gorbacheva

Research Institute for Pediatric Oncology,

Hematology and Transplantation

of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State

Medical University, Ministry of Healthcare

of the Russian Federation

Address: 6/8 Leo Tolstoy St., 197022,

Saint Petersburg, Russia

E-mail: levkovsky.nv@gmail.com

Donor lymphocyte infusion (DLI) for prophylactic purposes enhances the immunoadoptive antitumor effect, thereby reducing the risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with acute leukemia. One of the main limiting factors for the use of DLI is the risk of developing graft-versus-host disease (GVHD). According to studies, the incidence of this complication of DLI ranges from 15% to 45% for acute GVHD (aGVHD) and from 10% to 50% for the chronic form. The development of GVHD after DLI also leads to enhancement of the antitumor effect and reduces the risk of relapse. At the same time, an increased risk of relapse is associated with the loss of HLA heterozygosity after haploidentical HSCT, and the role of GVHD in this process has not been investigated yet. In this single-center retrospective study, we performed a comparative analysis of the risk of bone marrow and extramedullary relapses in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia who had received prophylactic DLI after allogeneic HSCT. We also assessed the severity of DLI-induced aGVHD and the incidence and severity of chronic GVHD, and investigated the relationship between aGVHD and the loss of HLA heterozygosity. We identified two groups of patients: those who had received prophylactic DLI (an intervention group; $n = 41$) and those who had not (a comparison group; $n = 46$). Informed consent to the inclusion in the study was obtained from all the patients/legal representatives. Protocol (No. 249 dated 31.05.2021) was registered in the Ethics Committee of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. All the patients were divided into four subgroups according to the use of IDL and the development of aGVHD: +DLI – patients with DLI and without aGVHD ($n = 34$); +DLI_{GVHD} – patients with DLI-induced aGVHD ($n = 7$); –DLI – patients without DLI and aGVHD ($n = 34$); –DLI_{GVHD} – patients without DLI and with a history of aGVHD ($n = 12$). A total of 7 (17%) cases of DLI-induced aGVHD were recorded. There were no statistically significant differences in the incidence and severity of gastrointestinal tract involvement ($p = 1$) and liver involvement ($p = 0.75$) between the 2 groups. The incidence of grade III–IV skin GVHD ($p = 0.06$) was higher in the non-DLI group. No deaths associated with DLI-induced GVHD were recorded. The median number of aGVHD treatment lines (2 (1–4) and 1 (1–2); $p = 0.2$) and the duration of treatment (63 (23–145) days and 70 (44–111) days; $p = 0.72$) were similar in the 2 groups. The incidence of chronic GVHD in the DLI group ($n = 7$; 17%) and in the comparison group ($n = 12$; 26%) did not differ significantly ($p = 0.45$). The cumulative incidence of bone marrow relapses was significantly lower in those patients who developed aGVHD, after DLI or without DLI (–DLI 63% (95% confidence interval (CI) 43–77), +DLI 41% (95% CI 24–57), –DLI_{GVHD} 21% (95% CI 5–46), +DLI_{GVHD} 14% (1–50%) ($p = 0.003$)). There were no significant differences between the study groups in terms of the cumulative incidence of extramedullary relapses that ranged from 16% to 29% ($p = 0.8$). The overall survival of the patients with aGVHD (from the –DLI_{GVHD} and +DLI_{GVHD} groups) was 86% (95% CI 33–98) and 84% (95% CI 50–96), respectively, and it was statistically significantly different from the overall survival of the patients without aGVHD: 54% (95% CI 35–70) and 38% (95% CI 20–56) in the +DLI and –DLI subgroups, respectively ($p = 0.012$). The loss of HLA heterozygosity was evaluated in 22 (40%) out of 55 patients with a post-transplant relapse. In total, HLA haplotype loss was detected in 7 (32%) patients, 3 of whom were from the +DLI group (42.9%), 2 from the –DLI group (28.6%), and another 2 from the –DLI_{GVHD} group (28.6%). Out of 15 individuals without HLA loss, one patient (6.7%) had a history aGVHD and did not receive DLI ($p = 0.57$). Thus, prophylactic DLI in children with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia is shown to be effective in preventing bone marrow relapses after allogeneic HSCT. The development of aGVHD has a potentiating effect resulting in increased immunoadoptive activity of donor lymphocytes. The severity and clinical manifestations of DLI-induced aGVHD in pediatric patients do not differ significantly from those patients who develop classical aGVHD early after transplantation.

Key words: donor lymphocyte infusion, graft-versus-host disease, children, acute leukemia, hematopoietic stem cell transplantation

Levkovsky N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 95–106.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-95-106

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является основным методом лечения у детей с острым миелоидным (ОМЛ) и острым лимфобластным (ОЛЛ) лейкозами группы высокого риска [1, 2]. В случае отсутствия стойкой ремиссии или при рецидивирующем течении заболевания перед алло-ТГСК отмечается повышение рисков развития рецидива в посттрансплантационном периоде [3]. Прогноз для пациентов с рецидивом после алло-ТГСК крайне неблагоприятный. Результаты крупных многоцентровых исследований демонстрируют схожие показатели общей выживаемости (ОВ) для пациентов с ОЛЛ и ОМЛ, значения которых на двухлетнем промежутке составляют менее 20% [4, 5]. Одним из ключевых моментов в оценке алло-ТГСК как метода терапии злокачественных заболеваний, позволяющих снизить риски возникновения рецидива, стало понимание роли донорских Т-клеток, оказывающих иммуноадоптивный противоопухолевый эффект [6]. Реакция «трансплантат против лейкоза» представляет собой аллореактивный ответ, обеспечивающий

контроль над заболеванием посредством распознавания опухоли-ассоциированных антигенов эффекторными Т-клетками донорского происхождения [7]. Следующим шагом изучения этого эффекта стала разработка метода использования донорских лимфоцитов в качестве адоптивной иммунотерапии после алло-ТГСК. Первая публикация, показавшая эффективность применения инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) для лечения пациентов с рецидивом хронического миелоидного лейкоза после алло-ТГСК датируется 1990 г. [8]. В зависимости от показаний к терапии ИДЛ делятся на терапевтические (при доказанном рецидиве или прогрессии после алло-ТГСК), превентивные (в случае развития смешанного химеризма, персистенции минимальной остаточной болезни (МОБ) или при детекции молекулярного или цитогенетического рецидива заболевания), а также профилактические (для пациентов с изначально высокими рисками рецидива после алло-ТГСК в отсутствие признаков активного заболевания и при полном донорском химеризме) [9]. При сравнительном анализе профилактические ИДЛ

показали свою эффективность у взрослых пациентов с ОЛЛ и ОМЛ после алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого родственного или неродственного донора, повысив показатель безрецидивной выживаемости с 35 до 62% [10]. Схожие результаты были продемонстрированы при исследовании ИДЛ с профилактической целью у пациентов с различными злокачественными новообразованиями, где ОМЛ и ОЛЛ составили 60% от общей группы, отмечалось повышение значений выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 25 до 54% [11].

Лимитирующим фактором при использовании ИДЛ является риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Частота острой РТПХ (оРТПХ), по результатам различных исследований, находится в диапазоне от 15 до 45% [12–15]. По данным этих исследований, анализ распределения степеней тяжести в случае ИДЛ-индуцированной РТПХ показывает, что значимую часть занимает II–IV степень тяжести, которая развивается в 30–40% случаев и является одной из причин, приводящих к увеличению рисков безрецидивной смертности. Использование миелоаблативного режима кондиционирования является негативным фактором прогноза для возникновения ИДЛ-индуцированной оРТПХ. Встречаемость хронической РТПХ (хрРТПХ) после ИДЛ различна в зависимости от показаний ее применения [13, 15]. В случае использования превентивной и терапевтической стратегии у взрослых пациентов частота хрРТПХ не превышает 25%, однако терапевтическое введение увеличивает риски до 53%. Около половины этих пациентов имели распространенную форму осложнения. При исследовании профилактической процедуры ИДЛ у детей с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом частота возникновения средней/тяжелой хрРТПХ составила 8% [16].

В то же время развитие хрРТПХ после ИДЛ позволяет снизить риски возникновения рецидива [17]. С другой стороны, РТПХ может быть связана с повышенным риском развития рецидива, ассоциированным с потерей HLA-гетерозиготности [18]. Таким образом, ввиду перспективы более широкого применения ИДЛ у пациентов с острым лейкозом высокой группы риска представляет интерес анализ взаимосвязи РТПХ и реакции «трансплантат против лейкоза» у детей после алло-ТГСК, получивших и не получивших профилактические ИДЛ. Повышенный риск рецидива, ассоциированный с потерей HLA-гетерозиготности после гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК), и роль РТПХ в становлении этого состояния также требуют изучения.

Цель исследования – оценить клиническое значение оРТПХ и хрРТПХ у детей с острыми лейкозами, получивших профилактические ИДЛ, в сравнении с пациентами, не получившими их, в том

числе риск потери HLA-гетерозиготности после гапло-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено одноцентровое ретроспективное исследование на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. В исследование включены пациенты до 18 лет, прошедшие первую алло-ТГСК в целях терапии ОЛЛ или ОМЛ. Получено согласие пациентов/законных представителей на включение в исследование. Протокол (№249 от 31.05.2021) зарегистрирован в этическом комитете ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В основную группу были отобраны пациенты ($n = 41$), получившие профилактические ИДЛ, в группу сравнения – пациенты ($n = 46$), не получившие их. Медиана возраста в основной группе составила 11 (4–17) лет, в группе сравнения – 9 (0,5–17) лет. Обе группы были схожи по клиническим характеристикам, таким как пол, диагноз, статус на момент алло-ТГСК, тип донора, источник трансплантата, режим кондиционирования и способ профилактики РТПХ.

В группу без профилактического применения ИДЛ вошли 38 (82,6%) пациентов с ОЛЛ и 8 (17,4%) – с ОМЛ, в основную группу – 33 (80,5%) пациента с ОЛЛ и 8 (19,5%) – с ОМЛ. Вне ремиссии в группе без ИДЛ трансплантация была выполнена 23 (50%) пациентам, в первой МОБ-позитивной ремиссии – 8 (17,4%), во второй МОБ-негативной ремиссии – 15 (32,6%). В группе с профилактическим введением лимфоцитов у 16 (39%) детей на момент ТГСК была зафиксирована ремиссия, у 23 (56,1%) – вторая МОБ-негативная ремиссия, у 2 (4,9%) – вторая ремиссия с положительным статусом МОБ. Миелоаблативный режим кондиционирования в группе без ИДЛ был проведен 25 (54,3%) пациентам, немиелоаблативный – 21 (45,7%), в основной группе – 19 (46,3%) и 22 (53,7%) пациентам соответственно. Миелоаблативным режим кондиционирования определялся в случае применения бусульфана в общей дозировке > 9 мг/кг или треосульфана в общей дозировке 40 г/м² (при площади поверхности тела $\leq 0,5$ м²), 42 г/м² (при площади поверхности тела $> 0,5$ – $1,0$ м²) и 46 г/м² (при площади поверхности тела $> 1,0$ м²), а также в случае использования тиотепы. Кондиционирование на основе треосульфана получили 1 пациент с ИДЛ и 3 – без проведения данной процедуры. Остальным пациентам было выполнено кондиционирование на основе бусульфана. В основе немиелоаблативных режимов лежало использование мелфалана в суммарной дозе 140 мг/м².

Подавляющему большинству пациентов в обеих группах (42 (91,3%) в группе без ИДЛ и 38 (92,7%)

в группе с ИДЛ) осуществлялась профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида. Посттрансплантационный циклофосфамид в качестве режима профилактики РТПХ вводился на дни +3 и +4 после алло-ТГСК в дозировке 50 мг/кг/сут в комбинации с ингибиторами кальциневрина, а также ингибиторами m-TOR (сиролимус) или микофенолата мофетиллом. Режимы без введения циклофосфамида основывались на длительном приеме ингибиторов кальциневрина (такролимус или циклоспорин А) в комбинации с метотрексатом и/или микофенолата мофетиллом, у 3 пациентов в группе без ИДЛ также использовалась серопрофилактика при помощи антитимоцитарного глобулина. В качестве bridge-терапии у пациентов без введения лимфоцитов в 7 (15%) случаях был использован блинатумаб, у 3 (6,5%) – инотузумаб озогамидин, у 2 (4%) – блинатумаб и инотузумаб озогамидин. В группе с ИДЛ перед трансплантацией блинатумаб был использован у 2 (5%) пациентов, инотузумаб озогамидин – у 5 (12%), гемтузумаб озогамидин – у 2 (5%) и блинатумаб с инотузумабом озогамидином – у 1 (2%). Подробные характеристики исследуемой когорты представлены в таблице 1.

В дальнейшем были выделены подгруппы пациентов, у которых фиксировалось развитие оРТПХ. В итоге пациенты были распределены на 4 группы: +ИДЛ – группа пациентов, которым выполнялась профилактическая ИДЛ и у кого не было зафиксировано развитие оРТПХ ($n = 34$); +ИДЛr – группа пациентов, которым выполнялась профилактическая ИДЛ и у кого была зафиксирована оРТПХ ($n = 7$); –ИДЛ – группа пациентов без профилактической ИДЛ и у кого не развилась оРТПХ ($n = 34$); –ИДЛr – группа пациентов без профилактической ИДЛ и у кого была диагностирована оРТПХ ($n = 12$). Наличие оРТПХ кожи I степени в анамнезе перед началом введения донорских лимфоцитов было зафиксировано у 2 (29%) пациентов из группы +ИДЛr и у 5 (15%) – в группе +ИДЛ ($p > 0,05$).

Диагностика и стадирование оРТПХ производились согласно критериям консенсусной конференции по классификации оРТПХ [19]. Полный ответ (ПО) на терапию оРТПХ определялся как разрешение всех клинических симптомов по всем вовлеченным органам, частичный ответ (ЧО) фиксировался при улучшении клинической симптоматики хотя бы по одному вовлеченному органу, без прогрессирования других локусов и без присоединения нового пораженного локуса, отсутствие ответа диагностировалось при недостижении ПО/ЧО или при прогрессировании клинической симптоматики хотя бы по одному органу. Диагностика и стадирование хрРТПХ производились на основе критериев NIH (National Institute of Health) от 2005 г. [20].

Полная ремиссия основного заболевания на момент алло-ТГСК констатировалась в случае присутствия бластных клеток в костном мозге менее 5% и отсутствии экстрамедуллярных поражений. Статус МОБ определялся при помощи многоцветной (8-цветной) многопараметрической проточной цитометрии, полимеразной цепной реакции или флуоресцентной гибридизации *in situ*.

До начала ИДЛ производилась полная отмена иммуносупрессивной терапии. Процедура ИДЛ произ-

Таблица 1
Характеристики исследуемой когорты пациентов

Table 1
Characteristics of the study cohort

Параметр Parameter	Группа без ИДЛ Non-DLI group	Группа с ИДЛ DLI group	p
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	26 (56,5) 20 (43,5)	18 (43,9) 23 (56,1)	0,34
Диагноз, n (%): Diagnosis, n (%): ОЛЛ ALL ОМЛ AML	38 (82,6) 8 (17,4)	33 (80,5) 8 (19,5)	1,0
Статус до ТГСК, n (%): Status before HSCT, n (%): ремиссия remission вне ремиссии out of remission	23 (50,0) 23 (50,0)	25 (61,0) 16 (39,0)	0,417
Донор, n (%): Donor, n (%): MRD MUD MMUD Haplo	8 (17,4) 4 (8,7) 0 (0,0) 34 (73,9)	10 (24,4) 3 (7,32) 1 (2,44) 27 (65,9)	0,66
Источник ГСК, n (%): HSC source, n (%): костный мозг bone marrow ПСКК PBSC	38 (82,6) 8 (17,4)	33 (80,5) 8 (19,5)	1,00
Режим кондиционирования, n (%): Conditioning regimen, n (%): немиелоаблативный non-myeoablative миелоаблативный myeloablative	21 (45,7) 25 (54,3)	22 (53,7) 19 (46,3)	0,596
Профилактика РТПХ, n (%): GVHD prophylaxis, n (%): ptCy другое other	42 (91,3) 4 (8,7)	38 (92,7) 3 (7,32)	1,00
Bridge-терапия, n (%): Bridge therapy, n (%): блинатумаб blinatumomab инотузумаб озогамидин inotuzumab ozogamicin гемтузумаб озогамидин gemtuzumab ozogamicin блинатумаб + inotuzumab ozogamicin инотузумаб озогамидин blinatumomab + inotuzumab ozogamicin	7 (15,2) 3 (6,5) 0 (0,0) 2 (4,3)	2 (4,9) 5 (12,2) 2 (4,9) 1 (2,4)	0,141

Примечание. MRD – полностью HLA-совместимый родственный донор; MUD – полностью HLA-совместимый неродственный донор; MMUD – частично HLA-совместимый неродственный донор; Haplo – гаплоидентичный родственный донор; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; ptCy – посттрансплантационный циклофосфамид.

Notes. DLI – donor lymphocyte infusions; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; MRD – fully HLA-matched related donor; MUD – fully HLA-matched unrelated donor; MMUD – partially HLA-matched unrelated donor; Haplo – haploidentical related donor; HSC – hematopoietic stem cells; PBSC, peripheral blood stem cells; GVHD – graft-versus-host disease; ptCy – post-transplant cyclophosphamide.

водилась с эскалацией дозировки вводимых клеток. В случае развития оРТПХ или рецидива основного заболевания ИДЛ прекращалась. Детальная характеристика процедур ИДЛ представлена в *таблице 2*.

Первичной конечной точкой была оценка кумулятивной частоты костномозговых, экстрамедуллярных рецидивов и общей частоты рецидивов в каждой анализируемой группе. Вторичными конечными точками являлись ОВ и ВБП, число линий терапии оРТПХ, время терапии и лучший ответ на терапию оРТПХ, а также риски возникновения и тяжесть хрРТПХ.

Помимо этого, у пациентов, развивших рецидив после гапло-ТГСК, было выполнено сравнение частоты потери HLA-гетерозиготности в каждой группе. Потеря HLA-гетерозиготности оценивалась путем анализа 12 STR-фрагментов, расположенных на коротком плече хромосомы 6: D6S265, D6S473, D6S277, D6S105, D6S273, D6S291, D6S2674, D6S2675, D6S2664, D6S2876, D6S2661 и D6S2444.

Статистический анализ осуществлялся в программе R Studio, версия 2023.12.0+369. ОВ и ВБП были рассчитаны с использованием метода Каплана–Майера, сравнение между группами проводилось при помощи теста log-rank. Для оценки рисков возникновения рецидивов применялся метод кумулятивных частот, для группового сравнения использовался критерий Грея. Анализ непараметрических данных был выполнен с использованием точного теста Фишера. Сравнение количественных переменных производилось при помощи теста Манна–Уитни. Достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности профилактических инфузий донорских лимфоцитов

Медиана времени наблюдения составила 436 (19–7644) дней. ОВ у пациентов с профилактическим применением ИДЛ составила 60% (95% доверительный интервал (ДИ) 43–74) и значимо не отличалась от группы сравнения 53% (95% ДИ 36–66) ($p = 0,3$).

Было обнаружено снижение кумулятивной частоты возникновения костномозговых рецидивов через 500 дней после алло-ТГСК в группе с ИДЛ – 50% (95% ДИ 35–64) против 37% (95% ДИ 22–51) в группе сравнения ($p = 0,058$). При учете костномозговых и экстрамедуллярных рецидивов различий в группах не наблюдалось: 59% (95% ДИ 42–72) и 57% (95% ДИ 41–70) ($p = 0,8$). По результатам анализа влияния основного диагноза на кумулятивную частоту костномозговых рецидивов в группе с профилактическим применением ИДЛ не зафиксировано статистически значимых отличий у пациентов с ОЛЛ 39% (95% ДИ 23–56) и ОМЛ 25% (95% ДИ 3–58) ($p = 0,54$). Однако отмечалась тенденция к повы-

шению кумулятивной частоты рецидивов у пациентов с ОЛЛ в сравнении с ОМЛ (67% (95% ДИ 47–80) и 25% (95% ДИ 3–58) ($p = 0,07$) при включении в анализ экстрамедуллярных рецидивов (*рисунок 1*).

Сравнение характеристик реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов с инфузией донорских лимфоцитов и без нее

Всего зафиксировано 7 (17%) случаев ИДЛ-индуцированной оРТПХ: у 5 (71%) пациентов отмечалась II стадия, у 2 – I стадия. В 6 (86%) случаях оРТПХ развилась после первой ИДЛ, у 1 пациента данное осложнение проявилось после четвертого введения. Среди этих пациентов не отмечалось ни одного эпизода оРТПХ III–IV степени тяжести. У 6 (86%) пациентов была диагностирована оРТПХ кожи, из них 2 (29%) – с поражением III степени тяжести, 1 (14%) – с поражением I степени тяжести. У 3 (43%) детей было диагностировано вовлечение печени I степени тяжести. Ни у одного пациента не было отмечено вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У пациентов без ИДЛ поражение кожи II степени было диагностировано в 2 (4,4%) случаях, III степени – в 10 (22%), IV степени – в 1 (2%). Вовлечение ЖКТ в данной группе было зафиксировано у 1 (2%) пациента, тяжесть поражения соответствовала III степени. Поражение печени отмечалось у 4 (8,7%) пациентов, 3 из них была выставлена I степень тяжести, 1 – III степень тяжести.

При сравнении частоты и тяжести поражения вовлеченных органов в подгруппах +ИДЛр и –ИДЛр не было обнаружено статистически значимых различий при поражении ЖКТ ($p = 1$) и печени

Таблица 2
Характеристика процедур ИДЛ

Table 2
Characteristics of DLI procedures

Параметр Parameter	ИДЛ (n = 34) DLI (n = 34)	ИДЛ + оРТПХ (n = 7) DLI + aGVHD (n = 7)	p
Количество ИДЛ, медиана (разброс) Number of DLIs, the median (range)	2,00 (1,00–6,00)	1,00 (1,00–4,00)	0,044
Суммарное количество CD ⁺ /кг, медиана (разброс), × 10 ⁶ Total number of CD ⁺ cells/kg, the median (range), × 10 ⁶	6,00 (0,10–175)	0,10 (0,10–66,0)	0,012
Количество CD ⁺ /кг при первом введении, медиана (разброс), × 10 ⁶ Cell dose of the first DLI, the median (range), × 10 ⁶ CD ⁺ cells/kg	1,00 (0,10–5,00)	0,10 (0,10–1,00)	0,009
Время первой ИДЛ, медиана (разброс), дни Duration of the first DLI, the median (range), days	106 (21,0–187)	108 (61,0–116)	0,69
Эскалация дозы ИДЛ, n (%): DLI dose escalation, n (%): нет no да yes	13 (38,2) 21 (61,8)	6 (85,7) 1 (14,3)	0,036

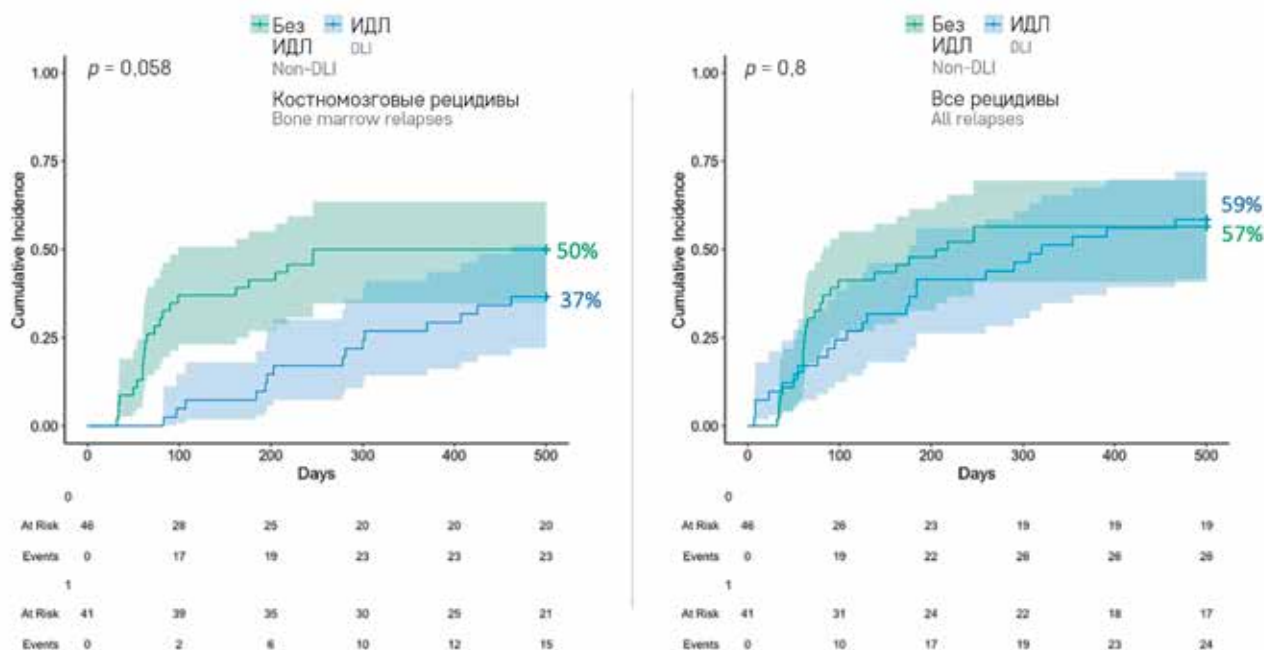
Notes. aGVHD – acute GVHD.

Рисунок 1

Кумулятивная частота развития рецидивов в группах с и без ИДЛ

Figure 1

The cumulative incidence of relapse in the DLI and non-DLI groups



($p = 0,75$), в подгруппе –ИДЛр преобладали пациенты с III степенью поражения кожи, а также у 1 пациента была диагностирована IV степень поражения кожных покровов ($p = 0,06$) (рисунки 2). Не было зафиксировано ни одного летального исхода, связанного с течением ИДЛ-индуцированной РТПХ.

У пациентов с профилактической ИДЛ и в группе сравнения не было обнаружено статистически значимых отличий в медиане числа использованных линий терапии оРТПХ (2 (1–4) и 1 (1–2); $p = 0,2$) и времени терапии данного осложнения (63 (23–1455) дня и 70 (44–111) дней; $p = 0,72$). Среди пациентов из группы –ИДЛр у всех был достигнут ПО на терапию оРТПХ, в группе +ИДЛр у 1 (14%) лучшим достигнутым ответом был ЧО, у 1 (14%) отмечалось отсутствие ответа и появление симптоматики хрРТПХ, статистически значимых отличий в распределении лучшего ответа на терапию не было обнаружено ($p = 0,1$).

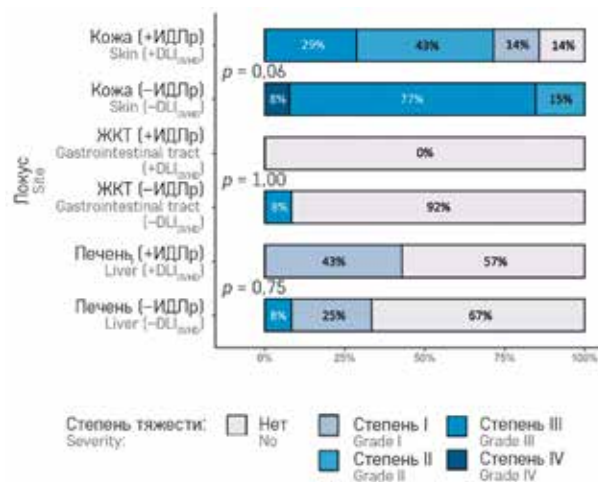
Частота развития хрРТПХ в группе с ИДЛ ($n = 7$; 17%) и в группе сравнения ($n = 12$; 26%) значимо не различалась ($p = 0,45$). Присутствие в анамнезе оРТПХ приводило к статистически значимому повышению частоты хрРТПХ в обеих группах: в подгруппе –ИДЛр хрРТПХ была зафиксирована у 8 (57%) пациентов, в подгруппе +ИДЛр – у 5 (71%), в подгруппе –ИДЛ – у 4 (12%), в подгруппе +ИДЛ – у 2 (6%); $p = 0,001$).

В группе пациентов с профилактическим применением ИДЛ не было зафиксировано ни одного случая тяжелой хрРТПХ (71% ($n = 6$) – средняя степень тяжести, 29% ($n = 1$) – легкая степень

Рисунок 2

Сравнение частоты и тяжести поражения органов в подгруппах +ИДЛр и –ИДЛр

Figure 2

A comparison of the frequency and severity of organ involvement in the patients with acute GVHD with and without prophylactic DLI (+DLI_{GVHD} and –DLI_{GVHD})

тяжести), при этом распределение степеней тяжести поражения органов статистически значимо не отличалось от группы сравнения (17% ($n = 2$) – легкая степень, 33% ($n = 4$) – средняя степень, 50% ($n = 6$) – тяжелая степень) ($p = 0,1$).

Клиническое значение реакции «трансплантат против хозяина», индуцированной инфузией донорских лимфоцитов

По результатам анализа влияния развития оРТПХ было обнаружено статистически значимое

снижение кумулятивной частоты костномозговых рецидивов у пациентов, развивших оРТПХ как после ИДЛ, так и без ИДЛ. При этом наименьшая кумулятивная частота рецидивов наблюдалась при развитии ИДЛ-индуцированной оРТПХ: –ИДЛ 63% (95% ДИ 43–77), +ИДЛ 41% (95% ДИ 24–57), –ИДЛр 21% (95% ДИ 5–46), +ИДЛр 14% (1–50) ($p = 0,003$). У пациентов без оРТПХ также наблюдались значимые различия в виде снижения кумулятивной частоты рецидива в случае применения профилактических ИДЛ ($p = 0,01$) (рисунок 3А). Не зафиксировано значимых различий в кумулятивной частоте экстрамедуллярных рецидивов в исследуемых группах, значения которой уложились в диапазон 16–29% ($p = 0,8$) (рисунок 3Б). При анализе как костномозговых, так и экстрамедуллярных рецидивов отмечалось снижение влияния процедуры ИДЛ у пациентов без оРТПХ: 69% (95% ДИ 49–82) в подгруппе –ИДЛ и 65% (95% ДИ 46–79) в подгруппе +ИДЛ. Однако сохранялось значение фактора оРТПХ, развившейся как после ИДЛ, так и без ИДЛ по сравнению с соответствующими подгруппами без оРТПХ: +ИДЛр 29% (95% ДИ 3–64) и –ИДЛр 29% (95% ДИ 8–53) ($p = 0,03$) (рисунок 3В).

Развитие оРТПХ оказалось положительным прогностическим фактором, ОВ в подгруппах –ИДЛр и +ИДЛр составила 86% (95% ДИ 33–98%) и 84% (95% ДИ 50–96) соответственно и статистически значимо отличалась от подгрупп +ИДЛ и –ИДЛ: 54% (95% ДИ 35–70) и 38% (95% ДИ 20–56) соответственно ($p = 0,012$) (рисунок 4).

ВБП при учете только костномозговых рецидивов составила 79% (95% ДИ 47–93) в подгруппе –ИДЛр, 71% (95% ДИ 26–92) в подгруппе +ИДЛр, 47% (95% ДИ 30–63) в подгруппе +ИДЛ и 28% (95% ДИ 14–44) в подгруппе –ИДЛ ($p < 0,001$). При включении в анализ как костномозговых, так и экстрамедуллярных рецидивов отмечалось закономерное снижение различий в значениях ВБП в подгруппах –ИДЛ 28% (95% ДИ 13–44) и +ИДЛ 31% (95% ДИ 16–47), однако сохранялось положительное влияние наличия оРТПХ: ВБП для подгруппы –ИДЛр составила 70% (95% ДИ 39–88), а для подгруппы +ИДЛр – 71% (95% ДИ 26–92) ($p = 0,014$) (рисунок 5).

Оценка частоты развития потери HLA-гетерозиготности

Среди 55 пациентов с установленным рецидивом в посттрансплантационном периоде была проведена оценка потери HLA-гетерозиготности в 22 (40%) случаях. Из них потеря HLA-гаплотипа зафиксирована у 7 (32%) пациентов, из которых 3 (42,9%) были из подгруппы +ИДЛ, 2 (28,6%) – из подгруппы –ИДЛ и 2 (28,6%) – из подгруппы –ИДЛр. Из 15 человек без потери HLA-гетерозиготности предшествующая оРТПХ была у 1 (6,7%) пациента, не получавшего ранее ИДЛ ($p = 0,57$) (таблица 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

После первых опубликованных результатов об эффективности применения ИДЛ для терапии

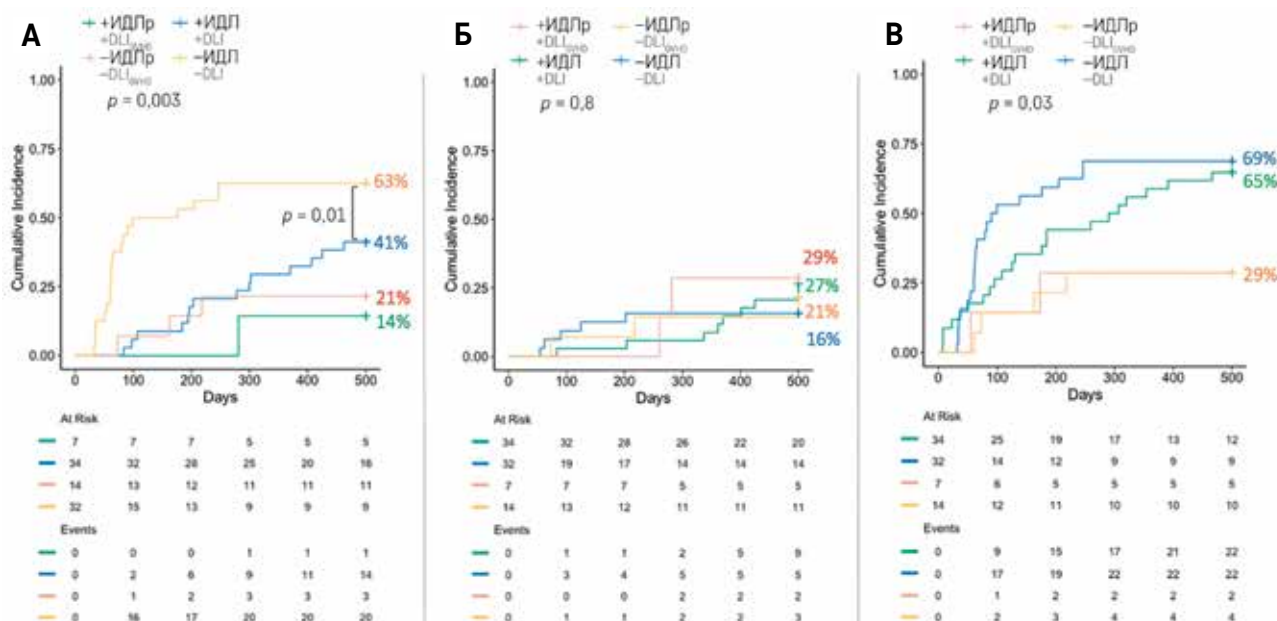
Рисунок 3

Оценка кумулятивной частоты рецидивов в подгруппах пациентов: А – только костномозговые рецидивы; Б – только экстрамедуллярные рецидивы; В – все типы рецидивов

Figure 3

The cumulative incidence of relapses in the groups of patients: А – bone marrow relapses only; Б – extramedullary relapses only; В – all types of relapses

+DLI – patients with prophylactic DLI and without acute GVHD; –DLI – patients without prophylactic DLI and acute GVHD



рецидива хронического миелоидного лейкоза было проведено множество исследований, расширивших спектр нозологий, а также показаний для применения данного метода [21]. Использование процедуры ИДЛ зарекомендовало себя в качестве действенной профилактической опции в отношении рецидивов после алло-ТСГК у паци-

ентов со злокачественными заболеваниями миелоидного происхождения, увеличивая показатели выживаемости без лейкоза практически в 2 раза (68% против 38%) [14].

Данных об эффективности профилактических ИДЛ при ОЛЛ значимо меньше. В работе, изучающей ИДЛ в качестве профилактической стратегии у 14 взрослых пациентов с ОЛЛ в первой ремиссии заболевания после использования миелоаблативного кондиционирования на основе тотального облучения и *in vivo* деплеции с применением алемтузумаба в качестве профилактики РТПХ, двухлетние кумулятивные риски рецидива оказались на уровне 16% [22]. В смешанной когорте пациентов с ОМЛ и ОЛЛ с долей последнего диагноза 27% профилактическая ИДЛ увеличила показатель ВБП относительно группы сравнения с 35 до 62%, однако в исследовании не приводятся результаты в зависимости от типа нозологии [10]. В работе P. Tsigotis и соавт. повторные

Рисунок 4

ОВ пациентов в зависимости от ИДЛ и развития ОРТПХ

Figure 4

The overall survival in the patients according to the use of DLI and the presence of aGVHD

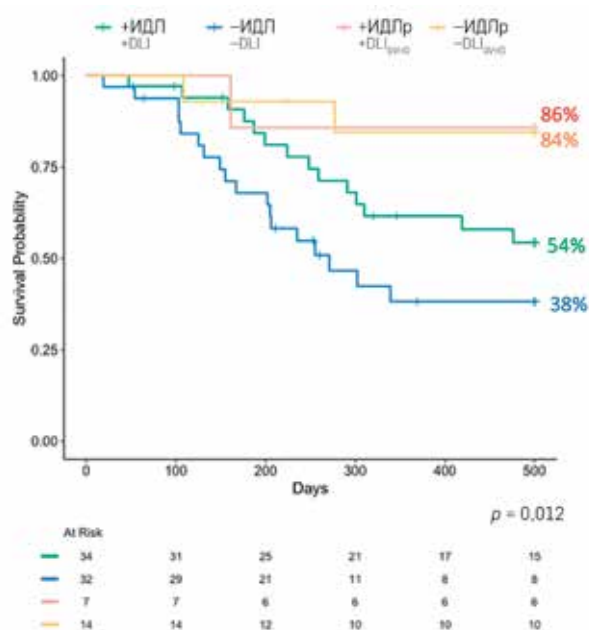


Рисунок 5

ВБП у пациентов в зависимости от ИДЛ и развития ОРТПХ: А – с учетом только костномозговых рецидивов; Б – с учетом костномозговых и экстрамедуллярных рецидивов

Figure 5

The progression-free survival in the patients according to the use of DLI and the development of aGVHD: A – bone marrow relapses only; Б – bone marrow and extramedullary relapses

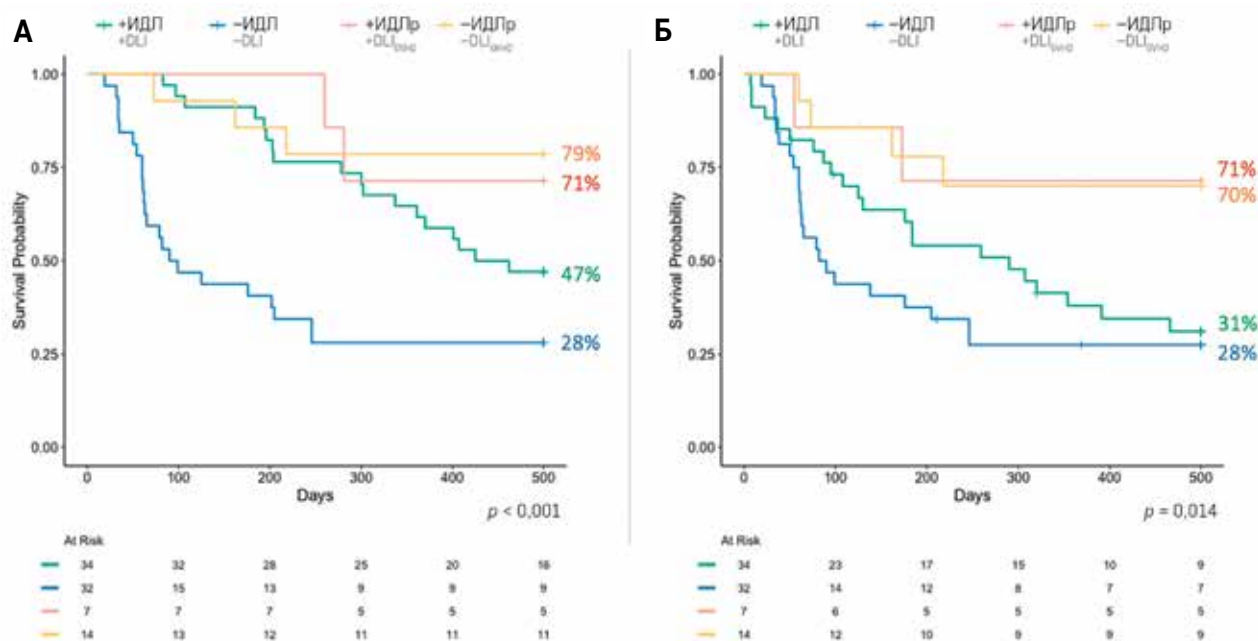


Таблица 3

Частота потери HLA-гаплотипа в подгруппах пациентов

Table 3

The frequency of HLA haplotype loss in the groups of patients

Подгруппа Group	Без потери HLA-гаплотипа No loss of HLA haplotype	Потеря HLA-гаплотипа Loss of HLA haplotype	<i>p</i>
+ИДЛ, <i>n</i> (%) +DLI, <i>n</i> (%)	8 (53,3)	3 (42,9)	0,567
-ИДЛ, <i>n</i> (%) -DLI, <i>n</i> (%)	6 (40,0)	2 (28,6)	
-ИДЛр, <i>n</i> (%) -DLI _{GVHD} , <i>n</i> (%)	1 (6,67)	2 (28,6)	

введения профилактических ИДЛ в дозе $2,0 \times 10^6$ CD3⁺/кг в течение 3 лет после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ группы высокого риска позволили достичь ОВ 78% [23].

Стоит отметить, что важной характеристикой исследуемой группы реципиентов ИДЛ в нашей работе оказалось превалирование пациентов с ОЛЛ (80,5%). Помимо этого, 39% пациентов в группе реципиентов ИДЛ алло-ТГСК выполнялась вне ремиссии основного заболевания. Несмотря на это, показатели ОВ составили 60% при использовании профилактических ИДЛ.

Мы наблюдали различную эффективность ИДЛ в отношении костномозговых и экстрамедуллярных рецидивов. В общей когорте частота костномозговых рецидивов оказалась меньше в группе ИДЛ, однако данное различие нивелировалось при учете всех типов рецидива.

Из 41 пациента, которым выполнялись ИДЛ, оРТПХ зафиксирована у 7 человек, что составило 21%. Нами не было зафиксировано ни одного случая развития тяжелых форм (III–IV стадии), а также вовлечения в патологический процесс ЖКТ, несмотря на преобладание гаплоидентичного донора. Частота развития хрРТПХ в группах с применением ИДЛ составила 17%, не наблюдалось развития тяжелых форм. Также не было отмечено ни одного случая летального исхода, связанного с развитием ИДЛ-индуцированной РТПХ. Невысокая частота ИДЛ-индуцированной оРТПХ в нашем исследовании и отсутствие тяжелых форм могут быть объяснены использованием посттрансплантационного циклофосфида у большинства пациентов в качестве профилактики РТПХ. В крупном исследовании применения ИДЛ у взрослых пациентов с различными злокачественными заболеваниями после гапло-ТГСК с применением посттрансплантационного циклофосфида в качестве профилактики РТПХ, получивших ИДЛ с профилактической целью, оРТПХ была зафиксирована у 17%, а хрРТПХ – у 53%. При этом риски возникновения хрРТПХ у пациентов с профилактической целью были самыми высокими в сравнении с другими показателями. Среди пациентов, умерших от ассоциированных с трансплантацией осложнений, РТПХ стала причиной смерти в 30% случаев [15]. Определенно, ретроспективный характер исследования с подбором сопоставимой группы без проведения ИДЛ накладывает свои ограничения для сравнительного анализа частоты возникновения данного осложнения. В отношении частоты развития ИДЛ-индуцированной РТПХ у детей опубликованы результаты группы исследователей из Китая. В группу изучения применения профилактических ИДЛ у детей с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом после гапло-ТГСК с посттрансплантационным циклофосфамидом вошли

54 пациента. При оценке частоты возникновения РТПХ наблюдались противоположные результаты с большими рисками развития оРТПХ (37% для II–IV степени тяжести) и низкими рисками развития хрРТПХ (8% для умеренной/тяжелой форм). ОВ и выживаемость без рецидива и РТПХ составили 87 и 62% соответственно [16].

В качестве показателей для сравнения терапии РТПХ нами были выбраны медиана числа примененных линий терапии, медиана времени терапии, а также лучший достигнутый ответ на терапию. Мы не зафиксировали значимых отличий по данным критериям в 2 группах. Пациенты без ИДЛ, которым потребовалось более 2 линий терапии, закономерно имели III–IV стадии поражения. Один пациент, получивший ИДЛ и не ответивший на терапию оРТПХ, прогрессировал с развитием хрРТПХ средней степени тяжести с поражением кожных покровов и умеренной скованностью в лучезапястных и коленных суставах. На момент последнего обследования у него сохраняется полная ремиссия с отрицательным статусом МОБ.

Частота и тяжесть хрРТПХ в сравниваемых группах значимо не различались. Тем не менее наличие оРТПХ в анамнезе оказывало негативную прогностическую роль в отношении частоты развития хронической формы осложнения.

Основной концепцией, являющейся фундаментом для технологии ИДЛ, является усиление иммуноадаптивного эффекта алло-ТГСК, который ограничивается рисками развития РТПХ [24]. Давно замечено, что у пациентов, развивших РТПХ, отмечается снижение частоты рецидивов, однако только легкая степень данного осложнения обеспечивает преимущество в показателях выживаемости [25]. В нашем исследовании мы отмечаем значимое снижение рисков возникновения костномозговых рецидивов у пациентов, развивших оРТПХ как в группе с профилактической ИДЛ, так и без проведения данной терапии, демонстрируя эффект потенцирования иммуноадаптивного противоопухолевого ответа. Схожую закономерность отмечали исследователи из Великобритании в своей работе, акцентирующей внимание на ИДЛ-индуцированной РТПХ (введения выполнялись с превентивной и терапевтической целями). Риски развития рецидива у пациентов без данного осложнения составил 50%, с оРТПХ – 36%, а с хрРТПХ – 27%. Хотя различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,29$), отмечалась тенденция к снижению частоты рецидива. При этом среди всех причин смерти у пациентов из данной когорты с развитием РТПХ были ассоциированы только 17% [26].

Мы не обнаружили значимых отличий в рисках возникновения экстрамедуллярных рецидивов вне зависимости от ИДЛ и развития РТПХ. Рецидивы

за пределами костного мозга остаются серьезной проблемой. Преодолевая физиологические барьеры для иммунных эффекторных клеток и, по всей видимости, создавая иммуносупрессивное микроокружение в очаге поражения, бластным клеткам удается снизить аллореактивное действие донорских лимфоцитов. Принимая во внимание устойчивость к стандартным методам иммунотерапии, возможной опцией для данной группы пациентов является применение модифицированных иммунных клеток с химерным антигеном (CAR-T). В работе по изучению использования анти-CD19 CAR-T на группе из 7 пациентов детского возраста с экстрамедуллярными рецидивами В-клеточного ОЛЛ (6 – с поражением центральной нервной системы, 1 – с поражением тестикул) у всех испытуемых удалось добиться ремиссии, 5 из которых смогли сохранить ее через 18 мес от начала лечения [27].

Развитие оРТПХ в нашем исследовании имело положительное прогностическое влияние на показатели ОВ. Мы отмечаем статистически значимое увеличение данного показателя вне зависимости от предшествующего применения ИДЛ (86% и 84% в группах с развитием РТПХ против 54% и 38% в группах без этого осложнения). Работа, опубликованная в 2010 г., в которой выполнялся анализ применения ИДЛ в качестве терапии рецидива хронического миелоидного лейкоза, выделяет развитие оРТПХ как значимый негативный прогностический фактор снижения ОВ (HR 2,25; 95% ДИ 1,4–3,7; $p = 0,001$) [28]. Высокие значения ОВ в проведенном нами исследовании, вероятнее всего, были обеспечены не только за счет снижения рисков возникновения рецидива, но также и за счет совершенствования методов терапии оРТПХ. Глубокое изучение клеточных и молекулярных механизмов данной патологии привело к появлению новых медикаментозных агентов, эффективно подавляющих аллореактивный иммунный ответ [29]. Благодаря этому за последние несколько лет арсенал клинициста значительно расширяется, позволяя достигнуть стойкого ответа на терапию даже у тяжелых пациентов с III–IV степенью поражения.

Мы также проанализировали взаимосвязь наличия оРТПХ и потери HLA-гетерозиготности в рецидиве заболевания. Нам не удалось выявить строгую закономерность между предшествующей оРТПХ и потерей HLA-гаплотипа у пациентов с рецидивом заболевания как механизма ухода от иммунного ответа. Несмотря на это, увеличение доли пациентов с наличием данного осложнения в анамнезе в группе с зафиксированной потерей HLA-гетерозиготности указывает на возможное использование

этого механизма бластными клетками в случае повышенного иммунного давления и побуждает на дальнейшее исследование этого вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИДЛ с профилактической целью у детей с ОМЛ и ОЛЛ показывает свою эффективность в предотвращении возникновения костномозговых рецидивов после алло-ТГСК. Развитие оРТПХ обладает потенцирующим эффектом, приводя к усилению иммуноадаптивной активности донорских лимфоцитов. Экстрамедуллярные рецидивы остаются серьезной угрозой, требующей разработки новых подходов к терапии и профилактике их возникновения.

Тяжесть и характер ИДЛ-индуцированной оРТПХ в детской возрастной группе значимо не отличаются от классической формы данного осложнения, развивающейся в ранние сроки после трансплантации. Преобладание форм легкой и средней степени тяжести, а также современные подходы к терапии данного состояния позволяют получить преимущество в показателях ОВ за счет снижения рисков возникновения рецидива без выраженного снижения качества жизни.

Таким образом, на данный момент основными целями для дальнейших исследований являются определение клинических и биологических характеристик, позволяющих определить баланс между потенциальной пользой от усиления иммунного адаптивного эффекта и риском возникновения тяжелых осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда №22-15-00491 (<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Levkovsky N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-774X>
Tsvetkova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>
Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Evdokimov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3809-421X>
Barkhatov I.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>
Epifanovskaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8168-6811>
Babenko E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>
Ivanova N.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>
Rakhmanova Zh.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
Kozhokar P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>
Gindina T.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>
Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература / References

1. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Basak G.W., de la Cámara R., Corbacioglu S., et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 1651–64.
2. Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S., Vladovskaya M.D., Mikhailova N.B., Morozova E.V., Bykova T.A., et al. Trends in Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation: 5000 Transplantations and 30 Years of Single-Center Experience. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (19): 4758.
3. Leung W., Pui C.H., Coustan-Smith E., Yang J., Pei D., Gan K., et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012; 120 (2): 468–72.
4. Schmid C., Labopin M., Nagler A., Niederwieser D., Castagna L., Tabrizi R., et al.; Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; 119 (6): 1599–606.
5. Spyridonidis A., Labopin M., Schmid C., Volin L., Yakoub-Agha I., Stadler M., et al.; Immunotherapy Subcommittee of Acute Leukemia Working Party. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* 2012; 26 (6): 1211–7.
6. Barnes D.W., Corp M.J., Loutit J.F., Neal F.E. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J* 1956; 2: 626–7.
7. Jenq R.R., van den Brink M.R. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; 10 (3): 213–21. DOI: 10.1038/nrc2804. Erratum in: *Nat Rev Cancer* 2010; 10 (3). DOI: 10.1038/nrc2825
8. Kolb H.J., Mittermüller J., Clemm C., Holler E., Ledderose G., Brehm G., et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76 (12): 2462–5.
9. Pagliuca S., Schmid C., Santoro N., Simonetta F., Battipaglia G., Guillaume T., et al.; Practice Harmonization and Guidelines Committee and the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Donor lymphocyte infusion after allogeneic haematopoietic cell transplantation for haematological malignancies: basic considerations and best practice recommendations from the EBMT. *Lancet Haematol* 2024; 11 (6): e448–58.
10. Schmid C., Labopin M., Schaap N., Veelken H., Schleuning M., Stadler M., et al.; EBMT Acute Leukaemia Working Party. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia – a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2019; 184 (5): 782–7.
11. Kothari S., Artz A.S., Lee S.M., Fulton N., Park J.H., Stock W., et al. Dose escalation prophylactic donor lymphocyte infusion after T-cell depleted matched related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation is feasible and results in higher donor chimerism, faster immune re-constitution, and prolonged progression-free survival. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (6): 1161–8.
12. Radujkovic A., Guglielmi C., Bergantini S., Iacobelli S., van Biezen A., Milojkovic D., et al.; Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Donor Lymphocyte Infusions for Chronic Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation: May We Predict Graft-versus-Leukemia Without Graft-versus-Host Disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7): 1230–6.
13. Krishnamurthy P., Potter V.T., Barber L.D., Kulasekararaj A.G., Lim Z.Y., Pearce R.M., et al. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 562–8.
14. Jedlickova Z., Schmid C., Koenecke C., Hertenstein B., Baurmann H., Schwerdtfeger R., et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 663–7.
15. Santoro N., Mooyaart J.E., Devillier R., Koc Y., Vydra J., Castagna L., et al. Donor lymphocyte infusions after haploidentical stem cell transplantation with PTCT: A study on behalf of the EBMT cellular therapy & immunobiology working party. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58 (1): 54–60.
16. Qi S.S., Chen Z., Du Y., Sun M., Wang Z., Long F., et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic cell transplantation and post-transplant cyclophosphamide for treatment of high-risk myeloid neoplasms in children: A retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70 (11): e30659.
17. Carlens S., Remberger M., Aschan J., Ringdén O. The role of disease stage in the response to donor lymphocyte infusions as treatment

- for leukemic relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 (1): 31–8.
18. Цветкова Л.А., Евдокимов А.В., Бархатов И.М., Паина О.В., Епифановская О.С., Бабенко Е.В. и др. Прогностическое значение потери гетерозиготности HLA после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при развитии рецидива острого лейкоза у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (2): 44–53. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-44-53 [Tsvetkova L.A., Evdokimov A.V., Barkhatov I.M., Paina O.V., Epifanovskaya O.S., Babenko E.V., et al. The prognostic value of HLA loss of heterozygosity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed acute leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (2): 44–53. (In Russ.)].
 19. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825–8.
 20. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945–56.
 21. Schmid C., Kuball J., Bug G. Defining the Role of Donor Lymphocyte Infusion in High-Risk Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol* 2021; 39 (5): 397–418.
 22. Eefting M., Halkes C.J., de Wreede L.C., van Pelt C.M., Kersting S., Marijt E.W., et al. Myeloablative T cell-depleted alloSCT with early sequential prophylactic donor lymphocyte infusion is an efficient and safe post-remission treatment for adult ALL. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (2): 287–91.
 23. Tsirigotis P., Gkirkas K., Kitsiou V., Chondropoulos S., Athanassiadis T., Thomopoulos T., et al. Repetitively Administered Low-Dose Donor Lymphocyte Infusion for Prevention of Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with High-Risk Acute Leukemia. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (11): 2699.
 24. Mathé G., Amiel J.L., Schwarzenberg L., Cattani A., Schneider M. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: Experimental and clinical results. *Cancer Res* 1965; 25 (9): 1525–31.
 25. Weiden P.L., Sullivan K.M., Flournoy N., Storb R., Thomas E.D.; The Seattle Marrow Transplant Team. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981; 304 (25): 1529–33.
 26. Scarisbrick J.J., Dignan F.L., Tulpule S., Gupta E.D., Kolade S., Shaw B., et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (1): 62–7.
 27. Rubinstein J.D., Krupski C., Nelson A.S., O'Brien M.M., Davies S.M., Phillips C.L. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Multiply Relapsed or Refractory Extramedullary Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (11): e280–5.
 28. Chalandon Y., Passweg J.R., Schmid C., Olavarria E., Dazzi F., Simula M.P., et al.; Chronic Leukemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. Outcome of patients developing GVHD after DLI given to treat CML relapse: a study by the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (3): 558–64.
 29. Jamy O., Zeiser R., Chen Y.B. Novel developments in the prophylaxis and treatment of acute GVHD. *Blood* 2023; 142 (12): 1037–46.