

Российский иммунологический журнал. 2015; 9 (18) (3): 250–251.

11. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. Медицинская иммунология. 2017; 19 (5): 505–512.

12. Korsunskiy IA, Blyuss O, Gordukova MA, Davydova NV, Gordleeva SY, Molchanov R, Asmanov AI, Peshko D, Zinovieva NV, Zimin SB, Lazarev VV, Salpagarova A, Filipenko ML, Kozlov IG, Prodeus AP, Korsunskiy AA, Hsu P, Munblit DB. TREC and KREC levels as a predictors of lymphocyte subpopulations measured by flow cytometry. *Frontiers in Physiology*. 2018. doi: 10.3389/fphys.2018.01877.

13. Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В.,

Зимин С.Б., Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Смирнова А.С., Никитина И.А., Корсунский И.А., Филипенко М.Л., Продеус А.П. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Медицинская иммунология. 2015; 17 (5): 467–478.

14. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Смирнова А.С., Мунблит Д.Б., Давыдова Н.В., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А., Румянцев А.Г. Целесообразность неонатального скрининга первичных иммунодефицитных состояний. *Русский медицинский журнал*. 2018; 9: 29–32.

15. Wong FC, Lo YM. Prenatal diagnosis innovation: genome sequencing of maternal plasma. *Annu. Rev. Med.* 2016; 67: 419–432.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-54-59
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-54-59>

Д.Н. Балашов, С.Н. Козловская, С.А. Радыгина, А.Л. Лаберко, Э.Р. Султанова,
 А.Н. Шелихова, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина, А.А. Масчан

УСПЕХИ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ СИНДРОМЕ ВИСКОТТА–ОЛДРИЧА

Национальный Медицинский Исследовательский Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, РФ



Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является доступным радикальным методом лечения синдрома Вискотта–Олдрича (СВО). Цель исследования – оценка эффективности ТГСК при СВО на основе технологии клеточного моделирования трансплантата с редукцией токсичности подготовительной терапии. Материалы и методы исследования: с 2012 по 2018 гг. проведено 40 ТГСК от совместимого неродственного (n=24) и гаплодидентичного (n=16) доноров при СВО с применением метода TCRαβ+/CD19+ деплеции трансплантата для профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). У всех пациентов использованы режимы кондиционирования с редуцированной токсичностью на основе треоосульфана (42 г/м²) и флударабина (150 мг/м²); у 29 пациентов в качестве дополнительного алкилирующего агента применяли мельфалан (140 мг/м²), а у 22 из них к терапии были добавлены Г-КСФ и плерикасафор. Во всех случаях в качестве серотерапии использовали анти timоцитарный глобулин. Результаты: медиана наблюдения за пациентами составила 23 мес (1,2–23,6 мес). Частота развития РТПХ – 22,5%, при полном отсутствии тяжелых форм (III–IV стадии) данного осложнения. Общая выживаемость во всей исследуемой когорте пациентов с СВО составила 92,4%. Причиной летальных исходов являлись вирусные (n=2) и бактериальные инфекции (n=1). Показатели общей выживаемости, частоты развития РТПХ не имели статистически значимых различий при ТГСК от неродственного и гаплодидентичного доноров. Наибольшая эффективность ТГСК за счет редукции частоты развития дисфункций трансплантата была продемонстрирована у пациентов после кондиционирования с Г-КСФ и плерикасафором; бессобытийная выживаемость в этой группе составила 95,5%. Заключение: в настоящее время ТГСК при СВО является эффективным методом терапии. Высокие показатели выживаемости при трансплантации от альтернативных

Контактная информация:

Балашов Дмитрий Николаевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, зав. отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
 Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Тел.: (926) 579-18-17, E-mail: bala8@yandex.ru
 Статья поступила 27.04.19, принята к печати 20.05.19.

Contact Information:

Balashov Dmitriy Nikolayevich – MD., leading researcher of Department of Optimization of Treatment and Prevention of Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
 Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
 Tel.: (926) 579-18-17, E-mail: bala8@yandex.ru
 Received on Apr. 27, 2019, submitted for publication on May 20, 2019.

доноров и относительно безопасный профиль проводимого лечения в значительной мере увеличивают доступность данной технологии для большинства пациентов.

Ключевые слова: синдром Вискотта–Олдрича, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, альтернативный донор, кондиционирование, выживаемость, TCRαβ+/CD19+ деплеция.

Цит.: Д.Н. Балашов, С.Н. Козловская, С.А. Радыгина, А.Л. Лаберко, Э.Р. Султанова, Л.Н. Шелихова, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина, А.А. Масчан. Успехи проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при синдроме Вискотта–Олдрича. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 54–59.

D.N. Balashov, S.N. Kozlovskaya, S.A. Radygina, A.L. Laberko, E.R. Sultanova,
L.N. Shelikhova, Yu.A. Rodina, A.Yu. Shcherbina, A.A. Maschan

SUCCESS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR WISKOTT–ALDRICH SYNDROME

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an available radical treatment for Wiskott–Aldrich Syndrome (WAS). Objective of the research: to assess the efficacy of HSCT for WAS based on the technology of graft cellular modeling with preparatory therapy toxicity reduction. Materials and methods: from 2012 to 2018 40 HSCTs from compatible unrelated (n=24) and haplo-identical (n=16) donors were performed for WAS using TCRαβ+/CD19+ method of transplant depletion to prevent graft-versus-host disease (GvHD). All patients used conditioning regimes with reduced toxicity based on treosulfan (42 g/m²) and fludarabine (150 mg/m²); melphalan (140 mg/m²) was used as an additional alkylating agent in 29 patients, and in 22 of them G-CSF and plerixafor were added to the therapy. In all cases, antithymocyte globulin was used as serotherapy. Results: the median of patient follow-up was 23 months (1,2–23,6 months). The incidence of GvHD was 22,5%, without severe forms (stage III–IV) of this complication. Overall survival in the entire studied cohort of patients with WAS was 92,4%. Causes of lethal outcomes were viral (n=2) and bacterial infections (n=1). The overall survival rates and GvHD did not have statistically significant differences in HSCT from unrelated and haploidentical donors. Maximal HSCT efficacy due to reduction in the incidence of graft dysfunction was demonstrated in patients after conditioning with G-CSF and plerixafor; event-free survival in this group was 95,5%. Conclusion: now, HSCT for WAS is an effective therapy method. High rates of survival after transplantation from alternative donors and a relatively safe treatment profile greatly increase availability of this technology for most patients.

Keywords: Wiskott–Aldrich Syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, alternative donor, conditioning, survival, TCRαβ+/CD19+ depletion.

Quote: D.N. Balashov, S.N. Kozlovskaya, S.A. Radygina, A.L. Laberko, E.R. Sultanova, L.N. Shelikhova, Yu.A. Rodina, A.Yu. Shcherbina, A.A. Maschan. Success of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Wiskott–Aldrich Syndrome. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 54–59.

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) – это врожденное заболевание с X-сцепленным наследованием, относящееся к группе первичных иммунодефицитных синдромов (ПИДС). Частота возникновения данной патологии составляет 1:250 000 мальчиков [1]. Случаи заболевания лиц женского пола очень редки и связаны с подавлением активности одной из X-хромосом.

Причиной СВО является гемозиготная мутация в гене WAS, который кодирует WAS-протеин (WASp), принимающий участие в перестройке цитоскелета в ответ на клеточную активацию. Белок WASp экспрессируется исключительно в клетках гемопоэтического ряда. Довольно часто дефицит WASp ассоциирован с иммунологическими дефектами, такими как уменьшение количества и нарушения функции Т-лимфоцитов, снижение хемокинезиса фагоцитов и дендритных клеток, дисфункция регуля-

ции Т-клеток, а также нарушение индукционной фазы апоптоза [2].

Классический фенотип СВО характеризуется классической триадой: экзема, тромбоцитопения и иммунодефицит. Степень выраженности клинических проявлений различна и частично коррелирует с концентрацией WASp в клетках, что в свою очередь, зависит от локализации и вида мутации [3].

Оценка тяжести течения заболевания проводится посредством балльной шкалы, разработанной для пациентов с СВО [4] (см. таблицу).

Пациенты с классическим фенотипом (3–5 по шкале тяжести) наиболее чувствительны к бактериальным, вирусным и оппортунистическим инфекциям [5]. Кроме того, от 24 до 72% из них реализуют аутоиммунные осложнения, что, в свою очередь, увеличивает риск развития злокачественных новообразований [6–9]. В связи с

Шкала тяжести СВО [4]

Шкала тяжести	ХЛТ		Классический СВО		
	1	2	3	4	5
Тромбоцитопения	+	+	+	+	+
Малые формы тромбоцитов	+	+	+	+	+
Экзема	-	(+)	+	++	-(+)/+/++
Иммунодефицит	-/(+)	(+)	+	+	(+)/+
Инфекции	-	(+)	+	+ / ++	-(+)/+/++
Аутоиммунные осложнения и/или опухоли	-	-	-	-	+

ХЛТ – X-сцепленная тромбоцитопения; шкала тяжести: -/(+) – проявления отсутствуют или слабо выраженные; (+) – слабо выраженная преходящая, легкая экзема или нетяжелые, нечастые инфекции, не приводящие к серьезным последствиям; + – тромбоцитопения, стойкая, но с ответом на терапию, а также рецидивирующие инфекции, требующие проведения противомикробной терапии; ++ – плохо контролируемая экзема и тяжелые жизнеугрожающие инфекции.

этим, СВО с классическим фенотипом является обоснованным показанием к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

ТГСК уже более 50 лет применяется для лечения широкого спектра наследственных синдромов, в том числе СВО [10], однако к настоящему времени эта технология претерпела значительные изменения. В частности, совершенствующийся профиль безопасности все чаще является аргументом для проведения ТГСК пациентам с отличным от классического фенотипом СВО, например, при изолированной тромбоцитопении или иных проблемах, определяющих умеренное проявление тяжести заболевания, но приводящих к нарушению качества жизни.

Современные методы клеточного инжиниринга трансплантата, а также достижения в области сопроводительной терапии являются залогом, улучшающихся из года в год, результатов терапии. Чуть более 20 лет назад в качестве доноров для ТГСК при СВО использовались исключительно НЛА-совместимые сиблинги. Применение трансплантата от неродственных и гаплоидентичных родственных доноров было ассоциировано с высоким риском развития тяжелых осложнений, наиболее серьезным из которых традиционно считается реакция трансплантат против хозяина (РТПХ). Методы ее профилактики последнее время были основаны исключительно на элиминации или подавлении активности донорских Т-лимфоцитов, что достигалось либо посредством лимфодеплетирующих фармпрепаратов, либо удалением лимфоцитов непосредственно из трансплантата с помощью иммуномагнитных методов. Несмотря на то, что такая подготовка трансплантата достаточно эффективно предотвращает развитие РТПХ [11], элиминация из трансплантата иммунокомпетентных клеток удлиняет срок иммунологической реконституции, что, в свою очередь, увеличивает риск развития тяжелых клинически значимых инфекций [12, 13].

В последние годы энтузиазм в отношении ТГСК от альтернативных доноров значительно вырос. Основой для этого стали технологии, позволяющие изменять клеточные характери-

стики трансплантата для предотвращения аллоиммунных осложнений, но сохраняющие его цитотоксический потенциал. Метод ТCR $\alpha\beta$ + деплеции позволяет удалять из трансплантата Т-лимфоциты, презентующие на своей поверхности α - и β -рецепторы, которые, вступая во взаимодействие с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), индуцируют развитие РТПХ [14]. В то же время, остающиеся в клеточном продукте TCR $\gamma\delta$ + лимфоциты обеспечивают прямое цитотоксическое действие против различных инфекционных патогенов [14]. Таким образом, возможность эффективной профилактики РТПХ и хорошие шансы на иммунореконституцию стали веским аргументом для активного исследования этой технологии у пациентов с ПИД, применительно к ТГСК от альтернативного донора [14–16].

Цель исследования – изучение эффективности ТГСК у пациентов с СВО с использованием современных методов клеточного инжиниринга трансплантата и подготовительной химиотерапии с редуцированной токсичностью.

Материалы и методы исследования

С 2012 по 2018 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 40 пациентам с СВО проведена ТГСК на платформе модифицированных методов подготовки трансплантата. Средний возраст пациентов к моменту трансплантации составил 2 года (0,7–12,5 лет). Диагноз СВО устанавливался на основании критериев Европейского Общества по изучению иммунодефицитов [17] и подтверждался определением мутации в гене WAS во всех случаях.

28 из 40 пациентов имели 4–5 степень тяжести заболевания. У 12 пациентов отмечались тромбоцитопения и умеренные проявления иммунодефицита (1–3 степень тяжести). В 16 случаях был использован трансплантат от гаплоидентичного родственного донора, а в 24 – от неродственного НЛА-совместимого донора. Источником гемопоэтических стволовых клеток у всех пациентов являлась периферическая кровь после мобилизации CD34+ клеток посредством рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

У 11 пациентов для кондиционирования использовался тресульфат 42 г/м^2 в сочетании с флударабином 150 мг/м^2 . В 29 случаях применяли подготовительные режимы, содержащие тресульфат 42 г/м^2 , флударабин 150 мг/м^2 , а также мельфалан 140 мг/м^2 , в качестве дополнительного алкилирующего агента; у 22 из 29 пациентов, получавших два алкилятора, в режим кондиционирования также были включены Г-КСФ в суммарной дозе 50 мкг/кг (за 5 дней) и плериксафор в дозе 720 мкг/кг (за 3 дня).

У всех пациентов проводилась серотерапия с помощью препарата АТГАМ 90 мг/кг (Pharmacia & Upjohn Company, США) ($n=3$) или тимоглобулин 5 мг/кг (Genzyme Europe B.V., Франция) ($n=37$). Кроме того, все пациенты получили ритуксимаб 100 мг/м^2 на -1 день для профилактики посттрансплантационного лимфопролиферативного процесса.

В качестве базовой технологии подготовки трансплантата использовалась $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплеция с помощью иммуномагнитного метода, в соответствии с инструкциями производителя (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия). Для посттрансплантационной профилактики РТПХ все пациенты получили такролимус с -1 до $+45$ дня.

Статистическую обработку данных производили в программе XLSTAT (Addinssoft, Франция). Точками, ограничивающими анализ, были даты отторжения/неприжизнения трансплантата или смерти пациентов и даты последнего наблюдения для живых пациентов с функционирующим трансплантатом. Вероятности общей и бессобытийной выживаемости оценивали методом Каплан–Майер. При оценке бессобытийной выживаемости за событие принимали тяжелые дисфункции трансплантата (отторжение, неприжизнение, тяжелая тромбоцитопения на фоне смешанного миелоидного химеризма), а также смерть пациента. Оценку вероятностей развития РТПХ, ассоциированной с ТГСК смертности проводили с помощью метода кумулятивной вероятности с учетом конкурирующих рисков с указанием доверительного интервала (ДИ). Отторжением трансплантата считали более 90% собственных клеток в периферической крови или костном мозге по данным исследования химеризма (методом ПЦР).

Результаты

Период наблюдения за пациентами составил $1,2\text{--}79,9$ мес (медиана – 23 мес).

Медиана трансплантированных ядросодержащих клеток (NC) составила $7,6 \cdot 10^8/\text{кг}$ ($3,4\text{--}22,17 \cdot 10^8/\text{кг}$), $\text{CD}34^+$ клеток – $10,75 \cdot 10^6/\text{кг}$ ($7,5\text{--}21,3 \cdot 10^6/\text{кг}$), $\text{CD}3^+\text{TCR}\alpha\beta^+$ – $16 \cdot 10^3/\text{кг}$ ($3,4\text{--}166 \cdot 10^3/\text{кг}$).

Приживление трансплантата зарегистрировано у всех пациентов: восстановление нейтрофилов – $10\text{--}28$ сут (медиана – 16 сут), тромбоцитов – $7\text{--}18$ сут (медиана – 12 сут) после ТГСК.

Кумулятивная вероятность острой РТПХ составила $22,5\%$ (95% ДИ $12,7\text{--}40$), однако следует отметить, что во всех случаях регистрировалась исключительно II стадия осложнения с хорошим ответом на первую линию терапии.

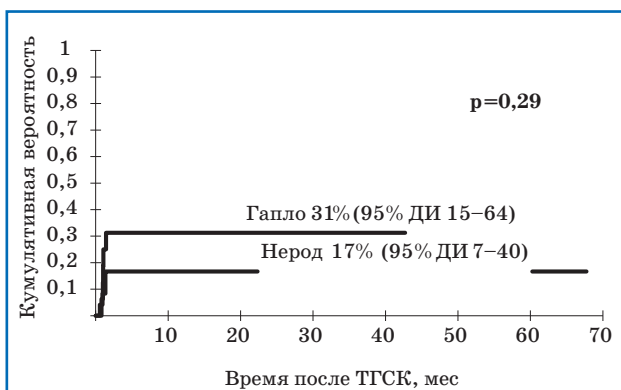


Рис. 1. Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ после ТГСК от гаплоидентичного (Гапло) и неродственного (Нерод) доноров. Статистических различий между двумя группами не выявлено ($p=0,29$).

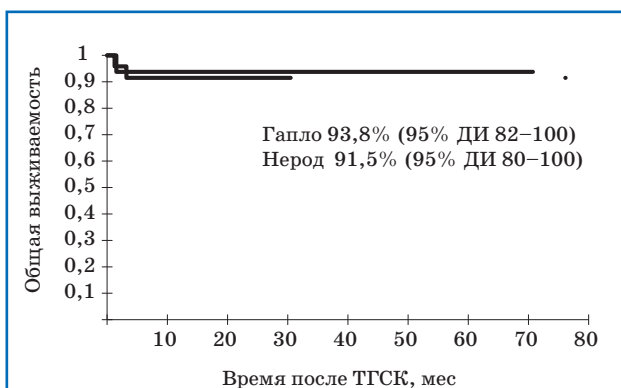


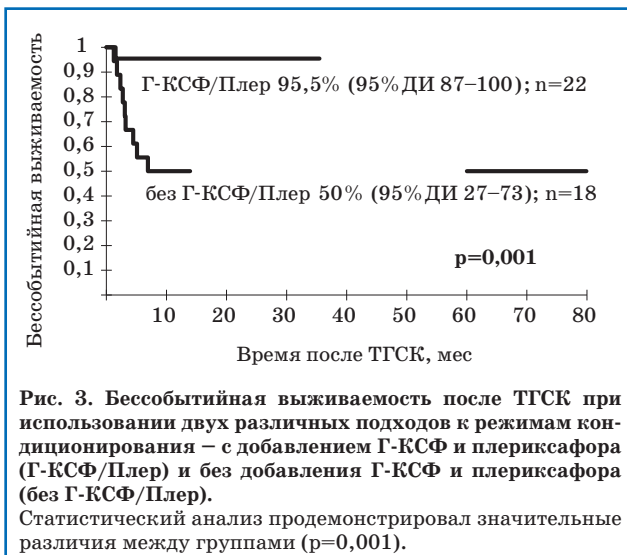
Рис. 2. Общая выживаемость после ТГСК от гаплоидентичного (Гапло) и неродственного (Нерод) доноров. Статистических различий между двумя группами не выявлено ($p=0,8$).

При сравнительном статистическом анализе кумулятивной вероятности острой РТПХ в группах пациентов, получивших трансплантат от HLA-совместимого неродственного и гаплоидентичного донора, статистически значимых различий выявлено не было (рис. 1).

Вирусные осложнения – одна из наиболее значимых проблем у пациентов после ТГСК с Т-клеточной деплецией, а наиболее актуальной из них остается цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ). Реактивация ЦМВ в виде регистрации вирусной нагрузки в крови выявлена у 21 из 40 пациентов ($52,5\%$); висцеральная ЦМВ инфекция зарегистрирована у 12 (10 пациентов – хориоретинит; 1 – энцефалит; 1 – пневмония). В одном случае у пациента диагностирована адевовирусная (АДВ) пневмония.

Среди других тяжелых инфекционных проблем можно отметить развитие инфекции *Toxoplasma gondii* ЦНС ($n=1$) и тяжелый бактериальный сепсис, вызванный *Ps. aeruginosa* ($n=1$).

Вероятность общей выживаемости после ТГСК у пациентов с СВО составила $92,4\%$ (95% ДИ $84,2\text{--}100$). Статистически значимых различий по данному критерию у пациентов, получивших трансплантацию от HLA-совместимого неродственного и гаплоидентичного родственного доноров, выявлено не было (рис. 2). Причинами летальных исходов были АДВ- ($n=1$)



и ЦМВ- (n=1) пневмония, а также бактериальный сепсис (n=1).

Анализ бессобытийной выживаемости в общей когорте пациентов продемонстрировал снижение ее уровня до 74% (95% ДИ 61–88). Помимо трех летальных исходов, зарегистрированы 7 случаев тяжелой дисфункции трансплантата на фоне реконституции собственной миелоидной клеточной популяции – отторжение (n=5) и тяжелая тромбоцитопения (n=2). Все дисфункции трансплантата были диагностированы только у пациентов, которым проводилось кондиционирование без Г-КСФ и плериксафора. Ни одного случая отторжения или тяжелой тромбоцитопении у пациентов, получавших Г-КСФ и плериксафор, выявлено не было. Бессобытийная выживаемость в этой группе составила 95,5±4,4%; единственным событием при статистической обработке данных стал летальный исход у пациента с тяжелой бактериальной инфекцией.

Сравнительный анализ бессобытийной выживаемости при различных режимах кондиционирования представлен на рис. 3.

Обсуждение

ТГСК на сегодняшний день является эффективной куративной опцией для пациентов с СВО. Еще не так давно широкое рутинное применение ТГСК ограничивалось высокой токсичностью проводимого лечения. Современные возможности подготовительной терапии и модифицированные методы подготовки трансплантата сделали эту технологию более безопасной и эффективной. В нашем исследовании использовались режимы кондиционирования с тресульфамом, являющимся бифункциональным алкилирующим агентом, пришедшим на смену своему структурному аналогу бусульфаму. Одним из наиболее важных отличий тресульфана является его значительно меньшая висцеральная токсичность, позволяющая минимизировать целый ряд тяжелых клинически значимых посттрансплантационных осложнений. Вторым, не менее важным шагом в модификации химиотерапии, стал полный отказ от высокодозового циклофосфида. В исследуемой группе пациентов полностью отсутствовали

тяжелые токсические осложнения, такие как веноокклюзионная болезнь печени, геморрагические циститы и ряд других, ранее являвшихся причинами инвалидизации, снижения качества жизни и летальных исходов после ТГСК.

Одним из наиболее грозных осложнений после ТГСК является РТПХ, ранее лимитирующая возможность использования альтернативных доноров. В нашем исследовании был использован новый метод клеточного инжиниринга трансплантата – TCRαβ+/CD19+ деплеция, посредством применения которого эффективность контроля острой РТПХ оказалась высокой; при этом не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, трансплантированных от гаплоидентичных и неродственных доноров. Отсутствие проявлений острой РТПХ выше II стадии является чрезвычайно важным результатом, так как свидетельствует о безопасном профиле метода. Эффективность контроля РТПХ с помощью TCRαβ+/CD19+ деплеции у пациентов с ПИДС ранее подтверждена в других исследованиях [16, 18]. В то же время известно, что частота развития тяжелой РТПХ III–IV стадии при проведении альтернативной ТГСК без деплеции до сих пор остается не ниже 10% [19, 20].

Результатом модифицированной технологии подготовки трансплантата в сочетании с проведением кондиционирования со сниженной токсичностью стало достижение высокого уровня общей выживаемости в группе пациентов с СВО в нашей клинике (92,4%; 95% ДИ 84,2–100), с отсутствием различий в зависимости от типа используемого донора (p=0,8). Тем не менее, стоит отметить, что уровень общей выживаемости не всегда в полной мере является отражением эффективности проводимого лечения. При детальном анализе оказалось, что особенности проводимого кондиционирования по-разному влияют на показатель бессобытийной выживаемости. Добавление Г-КСФ и плериксафора в протокол подготовительной терапии стало ключевым фактором полной редукции тяжелых дисфункций трансплантата; вероятность общей и бессобытийной выживаемости в этой группе составили 95,5% (95% ДИ 87–100). Представленный результат стал ключевым аргументом для принятия решения о целесообразности дальнейшего применения такого подхода у пациентов с СВО, учитывая высокую статистическую достоверность полученных результатов (p=0,001). Эффективность применения плериксафора в сочетании с немиелоаблативным кондиционированием ранее была продемонстрирована в работе М. Konopleva и соавт. [21] у пациентов с миелоидными лейкозами, а также в предварительных результатах нашего исследования, опубликованных ранее [22, 23]. Роль Г-КСФ в кондиционировании перед ТГСК сводится к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и более дифференцированных миелоидных предшественников в сосудистое русло. Плериксафор, блокируя хемокиновый рецептор CXCR4 на поверхности собственной гемопоэтической стволовой клетки, препятствует ее фиксации к строме, что при-

водит к освобождению свободного пространства в костном мозге для более эффективного приживания донорских клеток. Технология использования таргетных препаратов, не обладающих токсическими свойствами для кондиционирования, выглядит обнадеживающей и имеет перспективы для дальнейших исследований, так как необходимый эффект может быть достигнут без эскалации доз химиотерапевтических агентов.









Заключение

Одним из наиболее важных результатов нашего исследования стали убедительные показатели выживаемости при трансплантации от альтернативных, в т.ч. гаплоидентичных, доноров, что в значительной мере демонстрирует доступность метода для большинства пациентов.

В связи с этим, современные технологии подготовки трансплантата в сочетании с новыми подходами к сопроводительной терапии являются поводом для возможности широкого применения ТГСК при СВО с перспективами на удачный исход заболевания.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Balashov D.N.  0000-0003-2689-0569
Kozlovskaya S.N.  0000-0002-1754-1220
Radygina S.A.  0000-0002-7696-1153
Laberko A.L.  0000-0002-2354-2588
Sultanova E.R.  0000-0003-0319-3699
Shelikhova L.N.  0000-0003-0520-5630
Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939
Maschan A.A.  0000-0002-0016-6698

Литература

1. Щербина А.Ю. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов, ред. М.: Медпрактика-М, 2006: 126–131.
2. Щербина А.Ю., Ремолд-О’Доннелл, Розен Ф.С., Румянцев А.Г. Синдром Вискотта–Олдрича: болезнь цитоскелета или патология апоптоза? Russian Journal of Immunology. 1999; 4 (Suppl. 1): 321.
3. Shcherbina A, Rosen FS, Remold-O’Donnell E. WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott–Aldrich syndrome patients correlate with cell dysfunction. J. Immunol. 1999; 163: 6314–6320.
4. Zhu Q, Zhang M, Blaese R, Derry J, Junker A, Francke U, Chen S, Ochs H. The Wiskott–Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. Blood. 1995; 86 (10): 3797–3804.
5. Pai SY, Notarangelo LD. Hematopoietic cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome: advances in biology and future directions for treatment. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2010; 30 (2): 179–194.
6. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, de Saint Basile G, Delaunay J, Schwarz K, Casanova JL, Blanche S, Fischer A. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single center cohort of 55 patients. Pediatrics. 2003; 111 (5): e622–e627.
7. Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, Itoh S, Kajiwara M, Yata J, Mizutani S, Ochs HD, Nonoyama S. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood. 2004; 103 (2): 456–464.
8. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich syndrome. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15 (4): 446–453.
9. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott–Aldrich syndrome. J. Pediatr. 1994; 125 (6): 876–885.
10. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott–Aldrich syndrome. Lancet. 1968; 292: 1364–1366.
11. Slatter MA, Brigham K, Dickinson AM, Harvey HL, Barge D, Jackson A, Boun N, Flood TJ, Cant AJ, Abinun M, Gennery AR. Long-term immune reconstitution after anti-CD52-treated or anti-CD34-treated hematopoietic stem cell transplantation for severe T-lymphocyte immunodeficiency. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 361–367.
12. Bacigalupo A, Mordini N, Pitto A, Piaggio G, Podestà M, Benvenuto F, van Lint MT, Valbonesi M, Lercari G, Carlier P, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Figari O, Soracco M, Vassallo F, De Stefano G. Transplantation of HLA-mismatched CD34+ selected cells in patients with advanced malignancies: severe immunodeficiency and related complications. Br. J. Haematol. 1997; 98: 760–766.
13. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, Ruggeri L, Barbabietola G, Aristei C, Latini P, Reisner Y, Martelli MF. Treatment of High-Risk Acute Leukemia with T-Cell–Depleted Stem Cells from Related Donors with One Fully Mismatched HLA Haplotype. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1186–1193.
14. Schumm M, Lang P, Bethge W, Faul C, Feuchtinger T, Pfeiffer M, Vogel W, Huppert V, Handgretinger R. Depletion of T-cell receptor alpha/beta and CD19 positive cells from apheresis products with the CliniMACS device. Cytotherapy. 2013; 15: 1253–1258.
15. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, Trakhtman P, Skvortsova Y, Shelikhova L, Laberko A, Livshits A, Novichkova G, Maschan A. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRαβ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. Biol. Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1955–1962.
16. Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, Qasim W, Amrolia P, Chiesa R, Rao K, Lucchini G, Silva JMF, Worth A, Barge D, Ryan D, Conn J, Cant AJ, Skinner R, Abd Hamid IJ, Flood T, Abinun M, Hambleton S, Gennery AR, Veys P, Slatter M. T-cell receptor αβ + and CD19 + cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. J Allergy Clin. Immunol. 2018 Apr; 141(4): 1417–1426.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.008
17. ESID Registry. Working definitions for clinical diagnosis of PID. Available at https://esid.org/content/download/15783/432111/file/ESID_Registry_ClinicalCriteria.pdf. Accessed April 25, 2017.
18. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, Pende D, Falco M, Handgretinger R, Moretta F, Lucarelli B, Brescia LP, Li Pira G, Testi M, Cancrini C, Kabbara N, Carsetti R, Finocchi A, Moretta A, Moretta L, Locatelli F. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of + T and B cells in children with nonmalignant disorders. Blood. 2014; 124: 822–826.
19. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, Hanson IC, Filipovich AH, Jyonouchi S, Sullivan KE, Small TN, Burroughs L, Skoda-Smith S, Haight AE, Grizzle A, Pulsipher MA, Chan KW, Fuleihan RL, Haddad E, Loehelt B, Aquino VM, Gillio A, Davis J, Knutsen A, Smith AR, Moore TB, Schroeder ML, Goldman FD, Connelly JA, Porteus MH, Xiang Q, Shearer WT, Fleisher TA, Kohn DB, Puck JM, Notarangelo LD, Cowan MJ, O’Reilly RJ. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 434–446.
20. Slatter MA, Rao K, Amrolia P, Flood T, Abinun M, Hambleton S, Nademi Z, Goulden N, Davies G, Qasim W, Gaspar HB, Cant A, Gennery AR, Veys P. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience. Blood. 2011; 117: 4367–4375.
21. Konopleva M, Benton CB, Thall PF, Zeng Z, Shpall E, Ciurea S, Kebriaei P, Alousi A, Popat U, Anderlini P, Nieto Y, Parmar S, Qiao W, Chen J, Rondon G, McMullin B, Wang RY, Lu H, Schober W, Woodworth G, Gulbis A, Cool R, Andreeff M, Champlin R. Leukemia cell mobilization with G-CSF plus plerixafor during busulfan-fludarabine conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2015; 50: 939–946.
22. Балашов Д.Н., Гутовская Е.И., Козловская С.Н., Радьгина С.А., Лаберко А.Л., Масчан А.А. Применение плексафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в кондиционировании перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (3): 55–58.
23. Balashov D, Laberko A, Shcherbina A, Trakhtman P, Abramov D, Gutovskaya E, Kozlovskaya S, Shelikhova L, Novichkova G, Maschan M, Rumiantsev A, Maschan A. A Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCRαβ+ and CD19+ Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. Biol. Blood Marrow Transplant. 2018; 24 (7): 1432–1440.