

Оценка эффективности использования абатацепта для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями

С.А. Радыгина, А.П. Васильева, С.Н. Козловская, И.П. Шипицына, А.М. Лившиц, Е.И. Гутовская, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов

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

Контактная информация:
Радыгина Светлана Анатольевна, врач-гематолог отделения ТГСК № 2 НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – одно из наиболее значимых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Абатацепт представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из двух компонентов – внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG1. Связываясь с CD80/CD86, он блокирует костимуляторный сигнал с антигенпрезентирующей клетки на CD28 Т-лимфоцита и предотвращает его активацию. Таким образом, применение абатацепта может влиять на ранний этап патогенеза острой РТПХ. Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения абатацепта в качестве дополнительного иммуносупрессивного агента в стандартных для клиники протоколах профилактики острой РТПХ у пациентов с незлокачественными заболеваниями. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ (протокол № 9/2013 от 01.10.2013). С 2013 по 2018 год в исследование были включены 62 пациента; в 30 случаях в качестве дополнительного препарата использовали абатацепт, включенный в стандартный протокол профилактики РТПХ. При анализе эффективности абатацепта для профилактики острой РТПХ в исследуемой группе (n = 30) продемонстрированы значительные его преимущества (p = 0,018) по сравнению с контрольной группой (n = 32). При стратификации пациентов в зависимости от технологии подготовки трансплантата в группе пациентов, которым проводили TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ деплецию трансплантата, данных об эффективности абатацепта не получено (p = 0,28). При применении неманипулированного трансплантата (n = 23) преимущества использования абатацепта имели статистически достоверную значимость (p = 0,024). Абатацепт можно рекомендовать для включения в режимы профилактики РТПХ в качестве дополнительного агента при аллогенной ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», абатацепт, профилактика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Радыгина С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 22–29.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-22-29

© 2019 by NMRC PHOI

Evaluation of abatacept for GVHD prophylaxis in patients with non-malignant diseases after hematopoietic stem cell transplantation

S.A. Radygina, A.P. Vasilieva, S.N. Kozlovskaya, I.P. Shipitsyna, A.M. Livshits, E.I. Gutovskaya, L.N. Shelikhova, D.N. Balashov

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Graft-versus-host diseases (GVHD) is one of most significant complication after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). T-cell activation is a major stage in the GVHD pathogenesis. T-cells require 2 signals for activation: cognate antigen/MHC binding T-cell receptors and positive costimulatory signals from antigen-presenting cells (APC). The predominant positive costimulatory signal to human CD4 T0-cells comes through the CD28 receptor. This signal can be blocked by fusion proteins (such as CTLA4-Ig). Abatacept is a soluble fusion protein, which links the extracellular domain of human CTLA-4 to the modified Fc portion of human IgG1. We present results of single-center prospective randomized study to evaluate the efficacy of adding abatacept to the GVHD prophylaxis protocol after hemopoietic stem cell transplantation in

Correspondence:
Svetlana A. Radygina, MD, hematologist, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

patients with non-malignant diseases. Study was approved by Ethics Committee and Scientific Council of the Institute (protocol # 9/2013 from 01.10.2013). During 4 years we included 62 patients, 30 of them received abatacept as additional agent. Cumulative incidence of acute GVHD was significantly lower in this group in compare with control group ($p = 0,018$). When we stratified patients in dependents of graft processing technology, we did not see any advantages of abatacept in patients after transplantation with $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ graft depletion. However, after HSCT with non-manipulated graft the abatacept showed significant efficacy in aGVHD prophylaxis compared with control group ($p = 0,024$). Abatacept can be recommended as effective additional agent for GVHD prophylaxis after allogeneic HSCT in patients with non-malignant diseases.

Key words: *graft-versus-host disease, Abatacept, prophylaxis, hematopoietic stem cells transplantation*

Radygina S.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 22–29.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-22-29

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) все чаще применяется для лечения многих заболеваний. Несмотря на значительный прогресс в этой области, а именно – снижение негематологической токсичности кондиционирования, улучшение сопроводительной терапии, появление новых методов подготовки трансплантата, проблема такого осложнения, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), по-прежнему актуальна. Острая РТПХ развивается вследствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) реципиента, что приводит к глубокой иммунной дисрегуляции, системному воспалению и повреждению различных органов и тканей. Типичные органы-мишени – кожа, желудочно-кишечный тракт и печень [1]. Вероятность развития острой РТПХ зависит от многих факторов – возраста пациента, основного заболевания, типа донора и степени его HLA-совместимости с реципиентом, вида трансплантата, режимов кондиционирования и методов профилактики РТПХ [2]. Тяжелые формы данного осложнения нередко плохо поддаются лечению и ассоциируются с плохим прогнозом: долгосрочная выживаемость при острой РТПХ III стадии составляет 25%, при IV стадии – всего 5% [3]. Хронизация тяжелых форм острой РТПХ и ассоциированные с этим проблемы часто становятся причинами значительного снижения качества жизни у пациентов в отдаленном периоде после ТГСК. В связи с этим вопрос эффективной профилактики данного осложнения чрезвычайно актуален.

В патогенезе острой РТПХ ключевую роль играет активация Т-лимфоцитов посредством сигнальных механизмов (стимуляторных и костимуляторных сигналов) АПК [4, 5]. Стимуляторный сигнал реализуется за счет взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующимися на мембране АПК, а костимуляторный сигнал – за счет взаимодействия костимулирующих рецепторов на Т-клетках и соответствующих лигандов на АПК. Один из важных костимуляторных сигналов является результа-

том взаимодействия $CD80+/CD86+$ на АПК и $CD28+$ на Т-лимфоцитах. При этом если $CD28+$ постоянно экспрессируется на наивных $CD4+$ и $CD8+$ Т-клетках, то $CD80+$ и $CD86+$ – после стимуляции АПК. При наличии обоих сигналов Т-лимфоциты подвергаются пролиферации и синтезируют цитокины, которые в свою очередь активируют другие клетки иммунной системы, прежде всего макрофаги. В отсутствие костимуляторного сигнала Т-лимфоциты теряют способность эффективно «отвечать» на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [6–8].

Наряду с активирующими существуют молекулы, передающие ингибиторный сигнал, их уровень экспрессии меняется на разных стадиях созревания клеток. Со временем на поверхности активированных лимфоцитов начинается экспрессия молекулы CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), которая конкурирует с $CD28+$ за связывание с $CD80+/CD86+$, подавляя активацию лимфоцитов. CTLA4 экспрессируется после активации АПК и взаимодействует с $CD80+/CD86+$ с гораздо более высокой авидностью (примерно в 500–2500 раз выше), чем $CD28+$, и в результате ингибирует костимуляцию лимфоцитов. CTLA4 рассматривается как негативный регуляторный рецептор, который играет важную роль в ограничении неконтролируемой активации Т-клеток в процессе иммунного ответа [9, 10].

Абатацепт представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из двух компонентов – внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc (CH2- и CH3-области)-фрагмента IgG1 [11]. Как и нативный CTLA4, этот белок блокирует активацию Т-клеток с более высокой авидностью к $CD80+/CD86+$, чем $CD28+$. Модификация Fc-фрагмента обеспечивает низкую способность абатацепта индуцировать комплемент-зависимые и антителозависимые клеточные цитотоксические реакции.

Впервые безопасность и эффективность применения абатацепта при ТГСК были продемонстрированы в исследовании, проведенном в *Emory University Hospital* (Атланта, США) [12]. Опубликованы предварительные результаты II фазы мультицентро-

вого исследования использования четырех введенных абатацепта в дозе 10 мг/кг на -1,+5,+14,+28-е сутки в комбинации со стандартной двухкомпонентной иммуносупрессивной профилактикой (комбинация блокаторов кальциневрина и метотрексата). В исследовании участвовали 49 пациентов, получивших трансплантацию от 7/8 HLA-совместимых неродственных доноров; было отмечено снижение кумулятивной вероятности острой РТПХ II–IV стадии до 2,3%; в контрольной группе – 30% [13].

Имеются данные об успешном применении абатацепта для лечения стероид-рефрактерной РТПХ у детей, а также об использовании данного препарата при гаплоидентичной ТГСК у пациентов с апластической анемией [14].

В настоящей работе представлены результаты II фазы моноцентрового исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности применения абатацепта у детей после алло-ТГСК [15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (протокол № 9/2013 от 01.10.2013). С ноября 2013 по апрель 2018 года в НМИЦ ДГОИ проведено моноцентровое проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности использования абатацепта для профилактики острой РТПХ у пациентов с незлокачественными заболеваниями. В исследование были включены 62 пациента в возрасте от 2 мес. до 23 лет (медиана – 7 лет). Распределение по полу: 43 мальчика и 19 девочек (2,2:1). Диагноз «приобретенная апластическая анемия» имели 27 пациентов; амегакариоцитарная тромбоцитопения – 1; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – 3; анемия Фанкони – 4; врожденный дискератоз – 1; врожденная нейтропения – 1; тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – 2; синдром Ниймеген – 4; хроническая гранулематозная болезнь – 3; синдром Чедиака Хигаси – 1; IPEX (X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии) – 1; первичный комбинированный иммунодефицит неуточненный – 2; синдром Вискотта–Олдрича – 6; синдром Мак-Кьюсика – 1; дефицит STAT1 – 1; гипер-IgM синдром (дефицит CD40L) – 4 пациента.

В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток у 22 пациентов использовали костный мозг от неродственного (n = 2) или родственного полностью HLA-совместимого (n = 20) донора. У 39 пациентов использовали периферические стволовые клетки (ПСКК) от родственного гаплоидентичного (n = 4), родственного 9/10 совместимого

(n = 2) или неродственного (9/10, n = 3; 10/10, n = 30) донора.

Всем пациентам проводили режимы кондиционирования со сниженной токсичностью в составе: треосульфан – 42 мг/м², мельфалан – 140 мг/м², флударабин – 150 мг/м² (n = 12); треосульфан – 36–42 мг/м², флударабин – 150 мг/м² (n = 13); циклофосфан – 100 мг/кг, флударабин – 150 мг/м² + ТАО – 2–6 Гр (n = 17); циклофосфан – 40 мг/кг, бусульфат – 4 мг/кг, флударабин – 150 мг/м² (n = 4); бусульфат – 4 мг/кг, флударабин – 100 мг/м² (n = 3).

В качестве серотерапии 25 пациентов получили АТГАМ в дозе 100 мг/кг (*Pharmacia & Upjohn Company*, США); 30 пациентов – тимоглобулин в дозе 5–14 мг/кг (*Genzyme*, Франция); двум пациентам с ТКИН (с синдромом Оменна) проводили терапию алемтузумабом в дозе 1 мг/кг.

Для профилактики посттрансплантационного ЭБВ-ассоциированного лимфопролиферативного синдрома 30 пациентов на -1-й день получили ритуксимаб в дозе 100 мг/м².

Помимо иммуносупрессивной терапии, с целью профилактики РТПХ 38 пациентам проводили TCRαβ+/CD19+ деплецию трансплантата с помощью иммуномагнитного метода (*Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach*, Германия). В качестве источника ГСК в этой когорте использовали периферическую кровь. Данную технологию применяли для ТГСК от HLA-совместимого неродственного (n = 36), гаплоидентичного (n = 2) или 9/10-HLA-совместимого родственного (n = 2) донора. В остальных случаях (n = 24) использовали неманипулированный трансплантат: костный мозг от родственного (n = 21) или неродственного (n = 2) донора, а также стволовые клетки периферической крови от неродственного донора (n = 1).

В день начала кондиционирования проводили рандомизацию пациентов в контрольную («Абатацепт минус») или исследовательскую («Абатацепт плюс») группу – слепым методом с помощью таблиц, сформированных генератором случайных чисел. Медикаментозную профилактику острой РТПХ в контрольной группе выполняли в соответствии с имеющимся в клинике протоколом. В исследовательской группе пациенты в качестве дополнительного препарата получали абатацепт в дозе 10 мг/кг на -1, +5, +14 и +28-й дни. Подробные схемы профилактики РТПХ в контрольной и исследовательской группах представлены в *таблице*.

Основной задачей данного исследования был сравнительный анализ частоты развития острой РТПХ в контрольной и исследуемой группах, в том числе со стратификацией на дополнительные группы: пациенты, у которых проводили иммуномагнитную подготовку трансплантата (TCRαβ+/CD19+ деплеция), и реципиенты неманипулированного трансплантата.

Таблица

Режимы профилактики РТПХ в исследовательской («Абатацепт плюс») и контрольной («Абатацепт минус») группах

Группа	Кол-во, n	Подготовка трансплантата		Профилактика РТПХ	
		TCRab/CD19 деплеция, n	неманипулированный трансплантат, n	схема	TCRab/CD19 деплеция, n (неманипулированный трансплантат, n)
Контрольная («Абатацепт минус»)	30	18	12	Циклоспорин (Такролимус), ММФ*	1 (8)
				Циклоспорин (Такролимус), МТХ**	11 (4)
				Такролимус	5
Исследовательская («Абатацепт плюс»)	32	20	12	Циклоспорин (Такролимус), МТХ**, Абатацепт	18 (2)
				Циклоспорин (Такролимус), Абатацепт	1 (9)
				ММФ*, МТХ**, Абатацепт	1 (1)

* ММФ – микрофенолата мофэтил; ** МТХ в дозе 5 мг/м² +1, +3, +6 дни.

Статистическая обработка данных произведена с помощью программы XLSTAT 2016 (Addinsoft, Франция). Точками, ограничивающими анализ, были даты отторжения/неприживания трансплантата или смерти пациента и 180 дней после ТГСК для живых пациентов с функционирующими трансплантатами. Вероятность общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) оценивали по методу Каплана–Майера; вероятность развития острой РТПХ – с помощью метода кумулятивной вероятности с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). При оценке достоверности различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Расчетным периодом для анализа выживаемости являлся весь период наблюдения. При оценке кумулятивной вероятности острой РТПХ и развития тяжелых инфекций максимальный период наблюдения за пациентами ограничивался 6 месяцами после ТГСК, что связано с особенностями актуального временного периода возникновения этой группы осложнений и, как следствие, отсутствием необходимости анализа на более поздних стадиях. Для анализа учитывалась острая РТПХ II–IV стадии. Стадирование острой РТПХ проводили по *Seattle*-критериям [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С ноября 2013 по апрель 2018 года в исследование были включены 62 пациента. Медиана наблюдения составила 42 мес. (интерквартильная широта – 30–43 мес.). Медиана приживления трансплантата – 16 дней (10–31 день). У одного пациента констатировано первичное неприживание трансплантата (доказанные HLA-антитела). Количество CD34+ клеток в трансплантате составляло в среднем $10,04 \times 10^6/\text{кг}$ (минимум – $2,93 \times 10^6/\text{кг}$, максимум – $23 \times 10^6/\text{кг}$); количество ядросодержащих клеток –

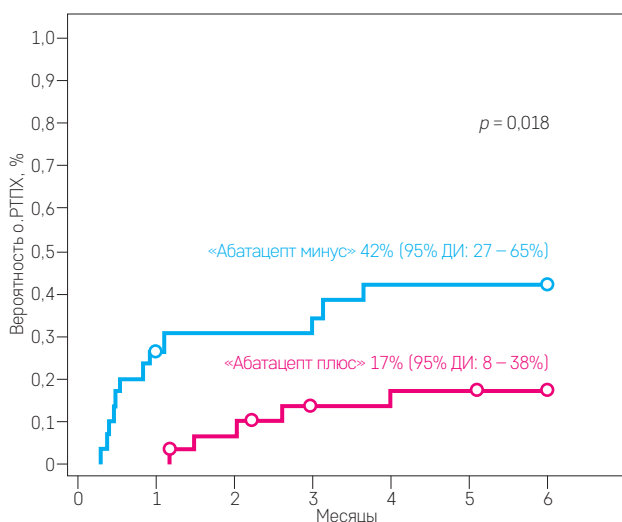
$6,47 \times 10^8/\text{кг}$ (минимум – $2,80 \times 10^8/\text{кг}$, максимум – $26,34 \times 10^8/\text{кг}$).

Кумулятивная вероятность острой РТПХ II–IV стадии в исследовании составила 30% (95% ДИ: 15–50%). Из 17 пациентов, развивших данное осложнение, в 15 случаях была зарегистрирована II его стадия с хорошим ответом на терапию 1-й линии. Лишь у одного пациента с 3-й степенью кожного поражения была отмечена прогрессия на 1-й линии терапии, связанная со стероид-рефрактерностью. У 2 пациентов развилась острая РТПХ III–IV стадии с поражением кишечника, печени и кожи.

При сравнительной оценке в исследовательской группе зарегистрировано статистически достоверное снижение частоты развития острой РТПХ II–IV стадии – 17% (95% ДИ: 8–38%); в контрольной группе – 42% (95% ДИ: 27–65%; $p = 0,018$) (рисунок 1).

Рисунок 1

Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ II–IV стадии у пациентов в контрольной (42%; 95% ДИ: 27–65%) и исследовательской (17%; 95% ДИ: 8–38%) группах демонстрирует статистически достоверную разницу ($p = 0,018$)



Отметим, что в группе «Абатацепт плюс» зарегистрировано всего 5 (15,6%) случаев острой РТПХ, причем у 4 пациентов – II стадия с хорошим ответом на 1-ю линию терапии. У одного из 4 пациентов в этой группе был отмечен поздний дебют острой РТПХ (на +120-е сутки) с прогрессией в хроническую форму. В связи с тем, что этому пациенту проводили трансфузии донорских лимфоцитов, ассоциированные с клинической ситуацией, сложно интерпретировать причинно-следственную связь развития РТПХ в данном клиническом случае. Лишь у одного пациента в исследовательской группе зарегистрирована РТПХ IV стадии, однако выполнение протокола у этого пациента было осложнено из-за непереносимости блокаторов кальциневрина, что не позволило ему обеспечить полноценную трехкомпонентную терапию, предусмотренную протоколом.

В контрольной группе «Абатацепт минус» острая РТПХ развилась у 12 (40%) пациентов, причем в 11 случаях отмечена РТПХ II стадии, а у одного пациента – острая РТПХ IV стадии с поражением печени и кишечника.

При стратификации пациентов в зависимости от наличия или отсутствия процессинга трансплантата были получены следующие данные. В группе пациентов, получивших трансплантацию с TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплецией, кумулятивная вероятность острой РТПХ II–IV стадии составила 24% (95% ДИ: 13–45%) без достоверных различий в контрольной и исследовательской группах ($p = 0,28$) (рисунок 2); а в группе пациентов, получивших неманипулированный трансплантат, – 29% (95% ДИ: 16–55%). При этом получена достоверная разница ($p = 0,024$) между пациентами контрольной («Абатацепт минус») и исследова-

тельской («Абатацепт плюс») групп – 53% (95% ДИ: 30–95%) и 8% (95% ДИ: 1–54%) соответственно (рисунок 3). Общая выживаемость в течение периода наблюдения составила 81% (95% ДИ: 72–92%). Достоверной разницы в контрольной и исследовательской группах не получено (82 и 78%; $p = 0,57$) (рисунок 4). Бессобытийная выживаемость составила 76 и 69% в контрольной и исследовательской группах соответственно (рисунок 5), также без получения достоверной разницы ($p = 0,5$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день ТГСК – технология, эффективно используемая для лечения целого ряда онкологических, гематологических заболеваний и врожденных синдромов. Несмотря на значительные успехи в развитии данной технологии и совершенствующиеся методы контроля РТПХ, это осложнение по-прежнему остается одной из значимых проблем при некоторых вариантах ТГСК.

Интерес к абатацепту не случаен. Действительно, механизм активности основного арсенала иммуносупрессивных препаратов, используемых для профилактики РТПХ, основан на подавлении пролиферации Т-клеточной активации после ее взаимодействия с АПК либо на более поздней стадии. Привлекательность абатацепта обусловлена возможностью получения эффекта в более ранней фазе патогенеза, а именно предотвращения передачи сигнала с АПК на Т-клетку. Следствием эффективной блокады механизма передачи такого ко-стимулирующего сигнала может быть исключение целого иммунологического каскада реакций, лежащих в основе патогенеза РТПХ.

Рисунок 2

Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ II–IV стадии у пациентов, которым провели TCRab/CD19 деплецию, в контрольной (36%; 95% ДИ: 19–69%) и исследовательской группах (23%; 95% ДИ: 9–55%) демонстрирует отсутствие статистически достоверных различий ($p = 0,28$)

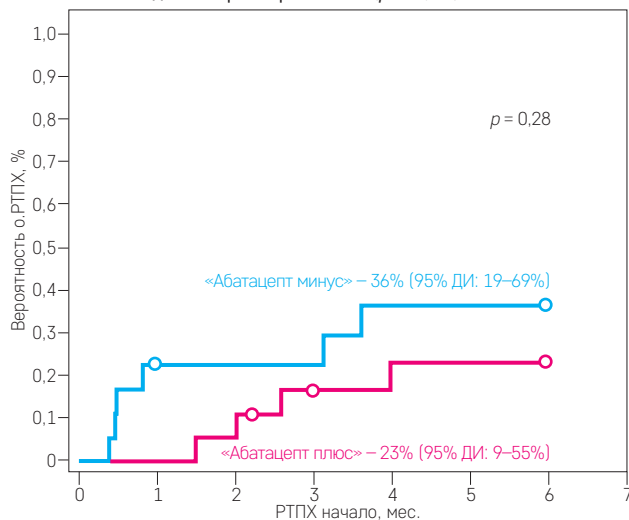
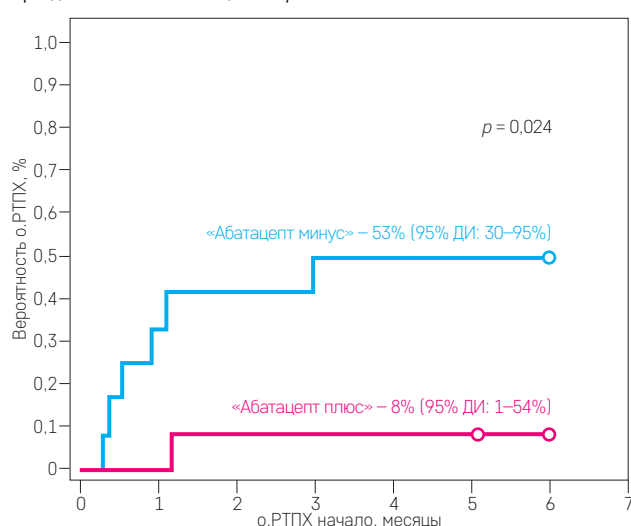


Рисунок 3

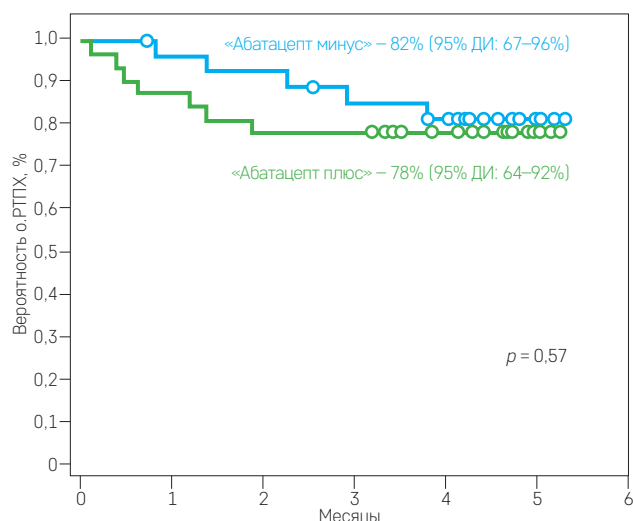
Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ II–IV стадии у пациентов с неманипулированным трансплантатом в контрольной (53%; 95% ДИ: 30–95%) и исследовательской (8%; 95% ДИ: 1–45%) группах демонстрирует более высокую эффективность при добавлении абатацепта ($p = 0,024$)



Данное исследование было начато в 2013 году, то есть еще до получения достаточного клинического материала и статистического обоснования роли $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплеции в профилактике РТПХ. Отсутствие статистически значимых различий в частоте развития острой РТПХ между контрольной и исследовательской группами в общей когорте, представленной преимущественно пациентами после ТГСК с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплецией, равно как и в самой группе пациентов с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплецией, обусловлено, на наш взгляд, именно использованием данной технологии подготовки трансплантата. Эффективность $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплеции в профилактике РТПХ подтверждена на сегодняшний день целым рядом исследований, а также собственным опытом [17–21]. В частности, по данным *A. Bertrina* и соавт. [20], ТГСК с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплецией стала причиной острой РТПХ I–II стадии у 13,1% пациентов, при этом ни одного случая РТПХ III–IV стадии не выявлено [20]. Вероятнее всего, отсутствие значимых различий в частоте и тяжести развития острой РТПХ в группе пациентов после ТГСК с применением с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплеции было следствием высокой эффективности данного метода подготовки трансплантата, что уменьшало вклад дополнительного медикаментозного вмешательства (применения абатацепта) в эффективность профилактики РТПХ у пациентов. Представленные результаты получены в группе пациентов, которым проводили $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деплецию трансплантата, в ходе промежуточного анализа в 2015 году. Отсутствие различий в частоте РТПХ и исходах стали основанием для прекращения набора в исследование пациентов, у которых использовали данный метод подготовки трансплантата.

Рисунок 4

Общая выживаемость в контрольной (82%; 95% ДИ: 67–96%) и исследовательской (78%; 95% ДИ: 6–92%) группах демонстрирует отсутствие статистически достоверной разницы ($p = 0,57$)



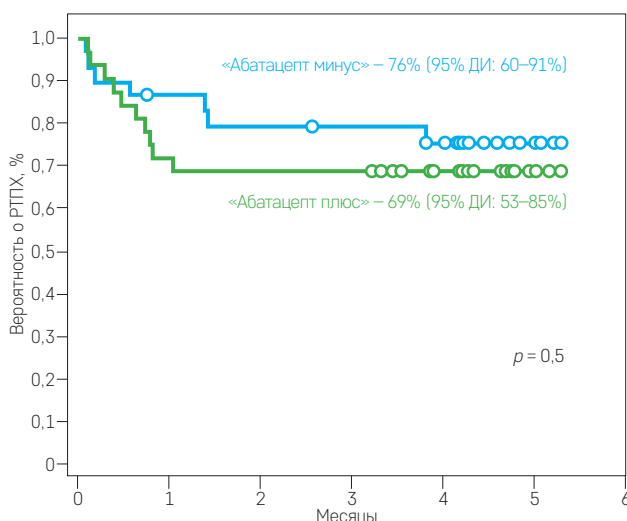
В то же время результаты использования абатацепта для профилактики РТПХ у пациентов, получивших неманипулированный трансплантат, оказались многообещающими: на относительно небольшой выборке продемонстрирована статистически достоверная разница ($p = 0,024$) в кумулятивной вероятности развития острой РТПХ между контрольной (53%) и исследовательской (8%) группами. В исследуемой группе («Абатацепт плюс») был зарегистрирован лишь один случай развития поздней острой РТПХ (на +120-й день).

Несмотря на редкость поздних проявлений этого осложнения, вероятность его развития не исключена. Траектория данного клинического наблюдения затруднена в связи с проведением пациенту инфузии донорских лимфоцитов в посттрансплантационном периоде. Таким образом, мы не можем полностью исключить связь развития РТПХ с посттрансплантационной клеточной терапией, которая могла оказаться триггером аллоиммунного каскада. Тем не менее указанный клинический случай является аргументом для обсуждения сроков прекращения терапии абатацептом.

В качестве одного из путей снижения рисков поздней презентации острой РТПХ может быть пролонгация длительности применения абатацепта. В частности, в работе *S.R. Jaiswal* и соавт. [14] аргументирована возможность применения абатацепта до +180 дня с целью контроля аллоиммунного процесса до развития толерантности после ТГСК. Отсутствие различий в частоте общей и бессобытийной выживаемости у пациентов в данном исследовании свидетельствует в пользу безопасного профиля абатацепта как дополнительной опции.

Рисунок 5

Бессобытийная выживаемость в контрольной (76%; 95% ДИ: 60%–91%) и исследовательской (69%; 95% ДИ: 53–85%) группах демонстрирует отсутствие статистически достоверной разницы ($p = 0,5$)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТПХ – тяжелая жизнеугрожающая проблема после ТГСК, негативно влияющая на исход трансплантации. Тяжелые формы данного осложнения нередко становятся причиной пролонгации сроков нахождения пациента в стационаре с необходимостью применения интенсивных схем иммуносупрессивной терапии и сопроводительного лечения. Длительная, интенсивная иммуносупрессия – причина усугубления и удлинения периода тяжелого вторичного иммунологического дефицита и сопутствующих проблем, которые негативно влияют на прогноз и качество жизни пациентов. Именно в связи с этим концепция использования в профилактике РТПХ препаратов, не обладающих цитотоксическими свойствами и не нарушающих иммунологическую реконституцию, но при этом блокирующих патологический сигнальный путь в патогенезе РТПХ, является перспективным направлением.

Сегодня существует значительный арсенал препаратов и технологий, использование которых у реципиентов стволовых клеток эффективно для контроля РТПХ. В частности, такой метод клеточной инженерии, как TCR $\alpha\beta$ +/CD19+ деплеция транс-

плантата, – революционная технология, во многом решившая проблему контроля РТПХ; при ее использовании отсутствует необходимость эскалации пост-трансплантационной иммуносупрессии, а возможно, и необходимость ее использования. Тем не менее актуальность использования неманипулированных трансплантатов сохраняется в рамках большого количества показаний.

Продемонстрированная в нашем исследовании эффективность применения препарата абатацепт для профилактики РТПХ – безусловно, повод для более глубокого изучения возможностей данной технологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
Vasilieva A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3949-248X>
Kozlovskaya S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>
Shipitsyna I.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8687-5497>
Livshits A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8545-0507>
Gutovskaya E.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3800-8927>
Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Hill L., Alousi A., Kebriaei P., Mehta R., Rezvani K., Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Ther Adv Hematol* 2017; 9 (1): 21–46.
- Flowers M.E.D., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.-P., Petersdorf E.W., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117 (11): 3214–9.
- Cahn J.Y., Klein J.P., Lee S.J., Milpied N., Blaise D., Antin J.H., et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: A joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005; 106: 1495–500.
- Holtan S.G., Pasquini M., Weisdorf D.J. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood* 2014; 124 (3): 363–73.
- Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1550–61.
- Ingelfinger J.R., Schwartz R.S. Immunosuppression – the Promise of Specificity. *New Engl J Med* 2005; 353 (8): 836–9.
- Alegre M.L., Frauwirth K.A., Thompson C.B. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 220–8.
- Briones J., Novelli S., Sierra J. T-cell costimulatory molecules in acute-graft-versus host disease: therapeutic implications. *Bone Marrow Res* 2010; 2011: 976793.
- Gardner D., Jeffery L.E., Sansom D.M. Understanding the CD28/CTLA-4 (CD152) Pathway and Its Implications for Costimulatory Blockade. *Am J Transplant* 2014; 14: 1985–91.
- Auchincloss H., Turka L.A. CTLA-4: Not All Costimulation Is Stimulatory. *The Journal of Immunology* 2011; 187 (7): 3457–8.
- Chitale S., Moots R. Abatacept: the first T-lymphocyte co-stimulation modulator, for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8 : 115–22.
- Koura D.T., Horan J.T., Langston A.A., Qayed M., Mehta A., Khoury H.J., et al. In vivo T-cell costimulation blockade with abatacept for acute graft-versus-host disease prevention: a first-in-disease trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (11): 1638–49.
- Watkins B., Qayed M., Bratrude B., Betz K., Brown M., Rhodes J., et al. T-cell Costimulation Blockade with Abatacept Nearly Eliminates Early Severe Acute Graft Versus Host Disease after HLA-Mismatched (7/8 HLA Matched)

- Unrelated Donor Transplant, with a Favorable Impact on Disease-Free and Overall Survival. Presented at ASH 2017; Abstract 212.
14. Jaiswal S.R., Zaman S., Chakrabarti A., Sehwat A., Bansal S., Gupta M., et al. T-cell costimulation blockade for hyperacute steroid refractory graft versus-host disease in children undergoing haploidentical transplantation. *Transpl Immunol* 2016; 39: 46–51.
 15. Jaiswal S.R., Bhakuni P., Zaman Sh., Bansal S., Bharadwaj P., Bhargava S., et al. T-cell co-stimulation blockade promotes transplantation tolerance in combination with sirolimus and post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation in children with severe aplastic anemia. *Transplant Immunology* 2017; 43–44: 54–9.
 16. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hovs J., et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825–8.
 17. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 668–74.
 18. 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.
 19. Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. A 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 Mar 14. pii: S1083–8791 (18) 30119–8.
 20. 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.
 21. Shah R.M., Elfeky R., Nademi Z., Qasim W., Amrolia P., Chiesa R., et al. T-cell receptor $\alpha\beta$ + and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141 (4): 1417–26.e1.