

го метода. Целью исследования была оценка токсичности и степени ответа опухоли при использовании ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с ЗНО группы высокого риска.

### Пациенты и методы

За период с 2016 г. по 2019 г. ретроспективно проанализировано 36 курсов ВДХТ с аутоТГСК, проведенные 27 пациентам в нашем Центре. Наиболее частыми режимами кондиционирования были: Карбоплатин/Этопозид – 10, Тиотепа/Циклофосфан – 8, Тиотепа/Карбоплатин/Этопозид – 7, Бусульфан (Треосульфан)/Мелфалан – 6. Оценка токсичности проводилась согласно критериям СТСАЕ 5.0.

### Результаты

Медиана возраста составила 3 года (11 мес.-18 лет), преобладали мальчики (70,6%). Шесть пациентов с рецидивами злокачественных опухолей получали ВДХТ в качестве терапии второй линии, 10 пациентам проводилась тандемная ВДХТ. Распределение по нозологиям: 27 случаев – злокачественные опухоли ЦНС, 3 – нейробластома, 3 – саркома Юинга, 1 – лимфома Ходжкина, 1 – неходжкинская лимфома, 1 – опухоль Вилмса. Периферические стволовые клетки крови (ПСКК) использовались в 33-х случаях, в 3-х – костный мозг. В 88,8% случаев забор ПСКК выполнен за 1 сеанс лейкофереза, в остальных – за 2. Среднее количество CD34+ клеток на килограмм веса реципиента составило  $9,9 \times 10^6$  (2,74–26,6). У 12-и из 27 пациентов ВДХТ проводилась в полной ремиссии (ПР). Наиболее распространенными осложнениями были: миелосупрессия (100%), стоматит II-III степени (64,4%), диарея II – III степени (61,1%). Среди инфекционных эпизодов наиболее часто встречающиеся: энтероколиты (55,5%), фебрильная нейтропения (36,1%), инфекции кровотока (13,8%). 75% инфекционных случаев были микробиологически ве-

рифицированы с преимущественным высевом Гр-отрицательных бактерий (60%). У 29,6% пациентов была диагностирована реактивация ЦМВ, из них: 62,5% – ДНК-емия и 37,5% – ЦМВ-болезнь. Противовирусная терапия ганцикловиром проводилась в 75% случаев реактивации ЦМВ. У двух пациентов было эффективным применение анти-ЦМВ-IgG (12,5%). Медиана времени до восстановления нейтрофилов и тромбоцитов составила 11 (8-17) и 13 дней (9-29) соответственно. Неприжизнение трансплантата имело место в 5,5% случаев, что потребовало проведения реинфузии ауто-ТГСК. Не было зарегистрировано ни одного случая трансплантат-ассоциированной смерти. ПР после ВДХТ с аутоТГСК достигнута у 16,6% пациентов. В посттрансплантационном периоде 58,3% пациентов получили лучевую терапию. Медиана наблюдения составила 13 мес (2-36). Однолетняя ОВ и БСВ составили 81,4% и 62,9% соответственно.

### Выводы

Наш опыт подтверждает, что ВДХТ с ауто-ТГСК имеет относительно хорошую переносимость и дает шанс увеличения выживаемости пациентов с ЗНО группы высокого риска. Основной спектр зарегистрированных нежелательных явлений – бактериальные инфекции с преобладанием Гр-отрицательных возбудителей. В дальнейшем необходимо проведение проспективных исследований с целью сравнения результатов лечения представленной когорты больных, получавших ВДХТ с ауто-ТГСК и стандартные режимы химиотерапии.

### Ключевые слова

Высокодозная химиотерапия, дети, аутологичная трансплантация стволовых клеток, злокачественные новообразования группы высокого риска.

## Antiviral immunity in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during the post-engraftment period

Anna A. Dmitrova, Vyacheslav A. Shmarov, Mikhail Y. Drovov, Larisa A. Kuzmina, Natalia N. Popova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Vera A. Vasilyeva, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Darya S. Dubnyak, Zoya V. Konova, Ekaterina V. Usikova, Ulyana V. Maslikova, Olga S. Starikova, Dmitry O. Kiryukhin, Grigoriy A. Efimov, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Anna A. Dmitrova  
E-mail: dr.admitrova@gmail.com

### Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is a common virus that persists asymptotically in 70-90% of healthy population. CMV infection is one of most frequent infectious complications in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Despite treatment of CMV infection with antiviral drugs, CMV reactivation remains a major problem because it reduces the overall survival of patients after allo-HSCT.

### Materials and methods

We analyzed cytotoxic T-lymphocytes (CTLs) in peripheral blood of 39 patients on day +30 after allo-HSCT. Leukocyte cell suspension after preliminary red blood cells lysis were incubated with a protein tyrosine kinase inhibitor (Dasatinib) for 1 hour at 37°C in order to increase surface expression of both TCR and CD8. CMV-specific CTLs were identified by flow cytometry using fluorochrome-labeled monoclonal antibodies against CD3, CD8, CD45 molecules, viability reagent and tetramers consisting of in-house

produced MHC class I monomers loaded with one of two immunodominant epitopes of viral pp65 protein (NLVP-MVATV (NLV) and TPRVTGGGAM (TPR) peptides that are present in HLA-A\*02 and -B\*07 antigens, respectively, bound to phycoerythrin-conjugated streptavidin. Two-platform method was used to calculate absolute CMV (NLV/TPR)-specific CD3+CD8+ cell counts in peripheral blood. The patients subjected to allo-HSCT included in the analysis were HLA-A\*02- (n=22), HLA-B\*07- (n=11), or HLA-A\*02-B\*07-positive (n=6). Their clinical and transplant characteristics are presented in Table 1.

**Results**

Figure 1 shows the number of CMV-specific T cells at the day +30 after allo-HSCT in patients with various modes of GVHD prophylaxis. Patients with more “aggressive” GVHD prophylaxis regimens (based on the use of high doses of

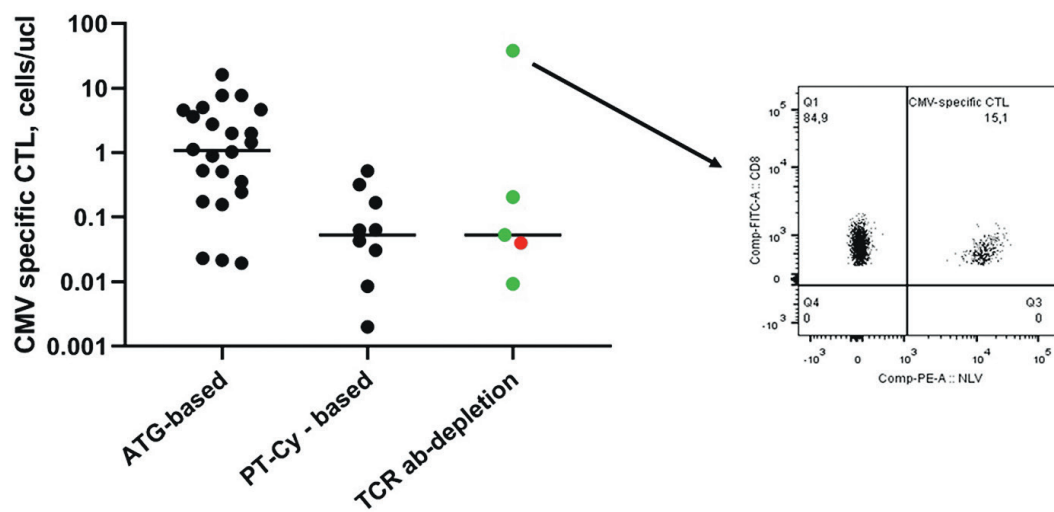
post-transplant cyclophosphamide, T-cell depletion) have less CMV-specific T cells at + 30 days after allo-HSCT.

**Conclusion**

The patients with “aggressive” GVHD prophylaxis are the most likely candidates for cell therapy. The use of prophylactic infusion of selected lymphocytes (CD45RA- fraction, CMV-specific T-lymphocytes) probably can improve the reconstitution of antiviral immunity, reduce the frequency of reactivation and increase overall survival in these categories of patients.

**Keywords**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalovirus, antiviral drugs, adoptive cellular therapy, CMV-specific T cells.



**Figure 1. The number of CMV-specific T cells depending on the GVHD prophylaxis at 30 days after allo-HSCT**

The green color indicates patients who additionally underwent prophylactic infusion of the CD45RA- fraction at day 0. The “dot plot” shows the results of the study of CMV-specific T cells in one of the patients with T-depletion at + 30 days after HSCT.

**Table 1. Clinical characteristics of the patients**

Clinical/demographic parameters		GVHD prophylaxis mode		
		ATG (n=24)	CY (n=10)	T cell depletion (n=5)
Age (median with range)		29 (18-59)	36 (31-48)	21 (18-54)
Sex	Male	14 (58.3%)	3 (30%)	2 (40%)
	Female	10 (41.7%)	7 (70%)	3 (60%)
Graft source	Bone marrow	12 (50%)	2 (20%)	-
	PBSC	12 (50%)	8 (80%)	5 (100%)
Diagnosis	Lymphoma	1 (4.2%)	-	-
	MDS	4 (16.7%)	1 (10%)	1 (20%)
	Myelofibrosis	1 (4.2%)	-	1 (20%)
	ALL	6 (25%)	5 (50%)	1 (20%)
	AML	11 (45.8%)	4 (40%)	1 (20%)
	CML	-	-	1 (20%)
	CMML	1 (4.2%)	-	-
Donor's type	MMUD	-	8 (80%)	-
	MUD	13 (54.2%)	-	-
	Haplo	-	2 (20%)	5 (100%)
	MRD	11 (45.8%)	-	-
Conditioning regimen	RIC	16	10	2
	MAC	8	-	3

## Противовирусный иммунитет у пациентов в ранние сроки после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Анна А. Дмитрива, Вячеслав А. Шмаров, Михаил Ю. Дроков, Лариса А. Кузьмина, Наталья Н. Попова, Екатерина Д. Михальцова, Вера А. Васильева, Мария В. Довыденко, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Зоя В. Конова, Екатерина В. Усикова, Ульяна В. Масликова, Ольга С. Старикова, Дмитрий О. Кириухин, Григорий А. Ефимов, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

### Введение

Цитомегаловирус (ЦМВ) – это возбудитель герпесвирусной инфекции, латентно персистирующий у 70-90% здорового населения. После трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) ЦМВ-инфекция является одним из наиболее часто встречаемых осложнений. Несмотря на применение современной противовирусной терапии, ЦМВ-инфекция остается важной проблемой, так как она снижает общую выживаемость пациентов после алло-ТГСК.

### Материалы и методы

Нами проанализированы образцы периферической крови 39 пациентов на +30 день после алло-ТГСК. Определение ЦМВ-специфических лимфоцитов проводилось с использованием двухплатформенного метода: проточная цитометрия и гематологический анализатор. ЦМВ-специфические Т-лимфоциты идентифицировали методом проточной цитометрии, используя конъюгированные с флуорохромом моноклональные антитела против молекул CD3, CD8 и CD45, реагент для определения жизнеспособности, а также тетрамеры, состоящие из мономеров МНС класса I собственного производства, конъюгированные с одним из двух иммунодоминантных эпитопов вирусного белка pp65: пептиды NLVPMVATV (NLV) и TPRVTGGGAM (TPR), представленные в аллелях HLA-A\*02 и -B\*07, соответственно, в комплексе со стрептавидином, меченым фикоэритрином. Число лейкоцитов в образцах определялось с использованием гематологического анализатора. Пациенты, включенные

в анализ, были HLA-A\*02 (n=22), HLA-B\*07 (n=11) или HLA-A\*02-B\*07 позитивными (n=6). Детальные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

### Результаты

На рисунке 1 отображено количество ЦМВ-специфических клеток на +30 день после алло-ТГСК у пациентов с различными режимами профилактики РТПХ. У пациентов с более «агрессивными» режимами профилактики (основанных на применении высоких доз посттрансплантационного циклофосфида, использовании Т-клеточной деплеции), отмечается меньшее количество ЦМВ-специфических Т-клеток на +30 день после алло-ТГСК.

### Выводы

Таким образом, наиболее вероятными кандидатами для клеточной терапии могут являться пациенты после «агрессивных» режимов профилактики РТПХ, а применение профилактической инфузии селективированных лимфоцитов (CD45RA- фракция, ЦМВ-специфические Т-лимфоциты) вероятнее всего может улучшить реконституцию противовирусного иммунитета, снизить частоту реактивации и увеличить общую выживаемость у данной категории пациентов.

### Ключевые слова

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, цитомегаловирус, противовирусная терапия, адоптивная клеточная терапия, ЦМВ-специфические Т-клетки.

## Quality of life and clinical response to brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (RR HL) in the real-world setting

Tatyana I. Ionova<sup>1</sup>, Boris V. Afanasyev<sup>2</sup>, Alim A. Amdiev<sup>3</sup>, Maria I. Andrievskikh<sup>4</sup>, Elena A. Baryakh<sup>5</sup>, Eugeny V. Vasiliev<sup>6</sup>, Mikhail V. Volkov<sup>7</sup>, Elena M. Volodicheva<sup>8</sup>, Vladimir V. Ivanov<sup>9</sup>, Oksana V. Kaverina<sup>10</sup>, Kamil D. Kaplanov<sup>11</sup>, Maria Ya. Kiseleva<sup>3</sup>, Tatiana Yu. Klitochenko<sup>11</sup>, Vyacheslav I. Kurakin<sup>12</sup>, Daria G. Lazareva<sup>10</sup>, Olga G. Larionova<sup>7</sup>, Kirill V. Lepik<sup>2</sup>, Irina B. Lysenko<sup>13</sup>, Raisa I. Minullina<sup>14</sup>, Oleg V. Mironov<sup>15</sup>, Elena N. Misyurina<sup>5</sup>, Natalia B. Mikhailova<sup>2</sup>, Nikita Eu. Mochkin<sup>16</sup>, Tatiana P. Nikitina<sup>1</sup>, Yuriy S. Osipov<sup>9</sup>, Tatiana S. Petrova<sup>14</sup>, Natalia M. Porfirieva<sup>1</sup>, Oleg A. Rykavitsin<sup>17</sup>, Rustem N. Safin<sup>14</sup>, Polina I. Simashova<sup>17</sup>, Elena G. Smirnova<sup>16</sup>, Natalia A. Trenina<sup>12</sup>, Natalia V. Fadeeva<sup>4</sup>, Gulnara N. Husainova<sup>14</sup>, Victor L. Chang<sup>15</sup>, Tatiana V. Shelekhova<sup>18</sup>, Dmitriy G. Sherstnev<sup>18</sup>

<sup>1</sup> Multinational Center for Quality of Life Research, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> V. M. Efetov Crimean Republican Oncology Center, Simferopol, Russia

<sup>4</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

<sup>5</sup> City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia