

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ПРОФИЛАКТИКИ РТПХ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Васильева В.А., Дубняк Д.С., Масликова У.В., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., **Савченко В.Г.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — одно из наиболее частых осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Основными препаратами профилактики остаются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), метотрексат, микофенолата мофетил. С распространением режимов пониженной интенсивности кондиционирования широко стал применяться антитимоцитарный глобулин. Однако было отмечено «негативное» влияние на реконституцию Т-клеточного звена иммунитета, что увеличивает риск тяжелых инфекционных осложнений и рецидива заболевания. С увеличением количества трансплантаций от альтернативных (частично-совместимых и гаплоидентичных) доноров, в качестве профилактики начал широко использоваться циклофосфамид (ЦФ).

Цель — изучить восстановление клеточного звена иммунной системы у пациентов после алло-ТГСК при использовании различных схем профилактики РТПХ в том числе и режимах, в которых используется посттрансплантационный ЦФ.

В исследование было включено 44 пациента, разделенные на 2 группы: стандартная иммуносупрессивная терапия, антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А, метотрексат, микофенолата мофетил. Вторая группа больных включала пациентов, которым в качестве иммуносупрессивной терапии применялся ЦФ в комбинации с другими препаратами (циклоспорин А, микофенолата мофетил, метотрексат). Методом многоцветной проточной цитометрии в контрольные сроки (+14, +30, +60, +90 дней) исследовался субпопуляционный состав лейкоцитов.

Абсолютное число CD4⁺ клеток у реципиентов КМ, получивших посттрансплантационный ЦФ, в сравнении с классической иммуносупрессивной терапией, было достоверно ниже на +14 и +30 дней.

Адрес для переписки:

Дроков Михаил Юрьевич
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4.
Тел.: 8 (495) 614-90-42.
E-mail: mdrokov@gmail.com

Address for correspondence:

Drokov Mikhail Yu.
National Research Center for Hematology
125167, Russian Federation, Moscow, Novy Zykovsky lane, 4.
Phone: 7 (495) 614-90-42.
E-mail: mdrokov@gmail.com

Образец цитирования:

Е.Д. Михальцова, Н.Н. Попова, М.Ю. Дроков, Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова, В.А. Васильева, Д.С. Дубняк, У.В. Масликова, И.В. Гальцева, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова, **В.Г. Савченко**
«Влияние режимов профилактики РТПХ на восстановление клеточного звена иммунной системы у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1125-1136.
doi: 10.15789/1563-0625-IOG-2167

© Михальцова Е.Д. и соавт., 2021

For citation:

E.D. Mikhaltsova, N.N. Popova, M. Yu. Drokov, N.M. Kapranov, Yu.O. Davydova, V.A. Vasilieva, D.S. Dubnyak, U.V. Maslikova, I.V. Galtseva, L.A. Kuzmina, E.N. Parovichnikova, **V.G. Savchenko**
“Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1125-1136. doi: 10.15789/1563-0625-IOG-2167

DOI: 10.15789/1563-0625-IOG-2167

Однако на более поздних сроках (на +60, +90 дней) эти различия исчезали. Кроме того, у реципиентов КМ, у которых применялся ЦФ, абсолютное число CD8⁺ клеток было достоверно выше на +60 дней в сравнении с группой больных на стандартной профилактике. У реципиентов СКК реконституция исследуемых субпопуляций лимфоцитов достоверно не отличалась, в зависимости от режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина».

Применение ЦФ в комбинации с КМ, как источником стволовых клеток, приводит к значимому снижению числа клеток отдельных субпопуляций (CD4⁺; CD8⁺; NK-клетки) в ранние сроки после алло-ТГСК. Применение ЦФ в комбинации с СКК в качестве источника трансплантата иммунологически является более целесообразным

Ключевые слова: трансплантация костного мозга, реакция «трансплантат против хозяина», посттрансплантационный циклофосфамид, проточная цитометрия, гаплоидентичная трансплантация, иммунофенотипирование

IMPACT OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE PROPHYLAXIS ON IMMUNE RECONSTITUTION IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Mikhailtsova E.D., Popova N.N., Drovkov M.Yu., Kapranov N.M., Davydova Yu.O., Vasilieva V.A., Dubnyak D.S., Maslikova U.V., Galtseva I.V., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The graft-versus-host disease (GVHD) is among the most common complications after hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The main tools for GVHD prevention remain calcineurin inhibitors (cyclosporin A, tacrolimus), methotrexate, mycophenolate mofetil. Upon implementation of reduced-intensity conditioning regimens, antithymocyte globulin was widely introduced. However, negative effects upon reconstitution of T-cell immunity have been noted, thus increasing risk of severe infectious complications and disease relapse. With extended practice of HSCT from alternative (partially matched or haploidentical) donors, cyclophosphamide was increasingly used. Our aim was to study reconstitution of immune cell subpopulations in the patients undergoing bone marrow transplantation (BMT), when using different GVHD prophylaxis regimens, including the schedules with post-transplant CP usage. The study concerned 44 cases classified into 2 groups. The first one included patients with standard immunosuppressive therapy, antithymocyte therapy, cyclosporine A, methotrexate, mycophenolate mofetil. The second group included the patients who received CP as immunosuppressive drug combined with other treatments (cyclosporine A, methotrexate, mycophenolate mofetil). At specified control terms, (D+14, +30, +60, +90) the blood leukocyte subpopulations were assayed by means of multicolor flow cytometry. Absolute counts of CD4⁺ cells in HSCT recipients treated with CP post-BMT proved to be sufficiently lower at D+14 and +30, than in those treated with classical immunosuppressive therapy. However, at later terms, (D+60, +90), these differences were not observed. Moreover, in CP-treated bone marrow recipients, absolute numbers of CD8⁺ cells was significantly higher, compared to the patients who received conventional GVHD prophylaxis. Reconstitution of the studied lymphocyte populations in hematopoietic cell recipients did not depend on the GVHD prophylaxis regimen. Usage of CP combined with bone marrow as a source of stem cells, brings about sufficient decrease of some cell populations (CD4⁺; CD8⁺; NK cells) at early terms post-transplant. Administration of CP combined with hematopoietic stem cells as the source of hematopoietic graft seems to be more reasonable.

Keywords: bone marrow transplantation, graft versus host disease, post-transplant cyclophosphamide, flow cytometry, haploidentical transplantation, immunophenotyping

Введение

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) представляет собой одно из наиболее частых осложнений при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [12]. Так, острая РТПХ возникает в ранний посттрансплантационный период в 40% случаев, а частота хронической РТПХ варьирует от 30-90% [35].

Патогенез острой и хронической РТПХ различный. Так, если для развития острой РТПХ первостепенным фактором является массивное повреждение тканей проводимым предтрансплантационным кондиционированием, которое приводит к активации антиген-презентирующих клеток и дальнейшей пролиферации донорских Т-лимфоцитов, то развитие хронической РТПХ обусловлено нарушением механизмов иммунологической толерантности с участием как Т-, так и В-клеточного компартмента [35]. Тем не менее, несмотря на различия в патогенезе, основой профилактики РТПХ является лимфодеплеция, с целью которой используются различные варианты комбинаций иммуносупрессивных препаратов.

Исторически первые схемы профилактики РТПХ были основаны на использовании одного препарата, так называемая монотерапия метотрексатом или циклоспорином. Однако в дальнейшем было показано, что сочетанное использование циклоспорина и метотрексата характеризуется значимо меньшей частотой развития острой РТПХ по сравнению с монотерапией [30].

Основное действие циклоспорина заключается в кальций-зависимой трансдукции сигнала после активации Т-клеточного рецептора, что приводит к подавлению активации гена IL-2 и снижению секреции IL-2 [26]. Его эффективность по сравнению с другим препаратом из этой группы – такролимусом – сопоставима [7].

Более широкое применение, по сравнению с метотрексатом, получил микофенолата мофетил (ММФ) – препарат, ингибирующий пролиферацию В- и Т-клеток и продукцию антител. Его основное действие заключается в ингибировании синтеза пуринов de novo, необходимого для пролиферации лимфоцитов. Эффективность схем профилактики с микофенолатом мофетилом обусловлена его синергизмом с циклоспорином и сравнительно меньшей токсичностью по сравнению с метотрексатом [34].

С введением в широкую практику режимов пониженной интенсивности, а также увеличением количества трансплантаций от неродственных полностью и частично совместимых доноров, с целью лимфоабляции стали широко использовать антитимоцитарный глобулин (АТГ). По данным множества рандомизированных исследо-

ваний, АТГ достоверно снижает риски развития РТПХ, однако различия в дозировке и составе этих препаратов затрудняет обобщение и анализ результатов [33]. Например, кроличий АТГ ассоциируется с более эффективной лимфоцитарной деплецией, но при этом увеличивает число и функциональную активность Т-регуляторных клеток по сравнению с лошадиным [3, 16]. Однако, несмотря на преимущество использования кроличьего АТГ при алло-ТГСК, лошадиный АТГ остается широко применяемым при алло-ТГСК у больных апластической анемией, хотя также допускается к использованию и при других нозологиях [21].

В последние годы, благодаря увеличивающемуся числу алло-ТГСК от частично совместимых и гаплоидентичных доноров, в качестве профилактики РТПХ широко применяют посттрансплантационный циклофосфамид (ЦФ) в дозе 50 мг/кг на +3, +4 дня после трансплантации [4]. Использование посттрансплантационного ЦФ в сочетании с циклоспорином и ММФ продемонстрировало высокую клиническую эффективность даже при выполнении гаплоидентичных алло-ТГСК и трансплантаций от частично совместимых доноров [4].

На сегодняшний день выбор иммуносупрессивной терапии основан преимущественно на клинических результатах, а протоколы профилактики существенно различаются в зависимости от центров, где выполняют трансплантации. Нужно отметить, что проводимая иммуносупрессивная терапия, индуцируя лимфодеплецию в самые ранние сроки, оказывает и значимое влияние на последующую реконституцию иммунной системы после алло-ТГСК. В связи с этим целесообразным является не только выбор профилактики РТПХ, который основан на клинической эффективности и результатах алло-ТГСК, но также и иммунологически обоснованная профилактика РТПХ.

Целью данного исследования была оценка восстановления клеточного звена иммунной системы у пациентов с различными режимами профилактики РТПХ.

Материалы и методы

Характеристика пациентов

Из 62 больных, которым была выполнена алло-ТГСК в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ за период с декабря 2015 года по февраль 2017 года, в исследование было включено 44.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида профилактики РТПХ. В первую группу (группа с пост-ЦФ) входили па-

циенты, получившие ЦФ в дозе 50 мг/кг/сут на +3, +4 дня после трансплантации в сочетании с другими иммуносупрессивными перпаратами (ЦСА, ММФ, МТХ). Во второй группе (группа без пост-ЦФ) были больные с так называемой стандартной иммуносупрессией, которая включала лошадиный АТГ в дозе 40 мг/кг в сочетании с другими иммуносупрессивными перпаратами (ЦСА, ММФ, МТХ).

Подробная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Для исследования реконституции субпопуляций иммунокомпетентных клеток использовали

образцы периферической крови пациентов на сроках +14, +30, +60 и +90 дней после трансплантации. Исследование проводили методом многоцветной проточной цитометрии с использованием проточного цитометра BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Абсолютное число лейкоцитов (клеток в мкл) подсчитывали с помощью гематологического анализатора Abacus Junior 30 (Diatron, Венгрия). Количественную оценку субпопуляционного состава крови проводили двухплатформенным методом.

При иммунофенотипическом исследовании был использован метод «лизиса с отмывкой»,

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

	Группа с пост-ЦФ Group with PT-CY (n = 20)	Группа без пост-ЦФ Group without PT-CY (n = 24)	P-значение P-value
Возраст, лет Age, years	34 (19-55)	37 (23-57)	> 0,05
Пол, n (%) Sex, n (%)			
Мужчины Male	13 (65%)	17 (70,8%)	> 0,05
Женщины Female	7 (35%)	7 (29,2%)	
Статус заболевания, n (%) Disease status, n (%)			
ПР1+ CR1+	10 (50%)	21 (87,5%)	0,02
ХФ Chronic phase	1 (5%)	–	
Вне ПР Without CR	9 (45%)	3 (12,5%)	
Диагноз, n (%) Disease, n (%)			
Апластическая анемия Aplastic anemia	–	2 (8,4%)	> 0,05
Бифенотипический ОЛ Biphenotypic AL	1 (5%)	–	
Лимфома Lymphoma	2 (10%)	2 (8,4%)	
МДС MDS	2 (10%)	–	
МПЗ MPD	–	1 (4,1%)	
ОЛЛ ALL	5 (25%)	6 (25%)	
ОМЛ AML	9 (45%)	13 (54,1%)	
ХМЛ CML	1 (5%)	–	

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

	Группа с пост-ЦФ Group with PT-CY (n = 20)	Группа без пост-ЦФ Group without PT-CY (n = 24)	Р-значение P-value
Вид алло-ТКМ, n (%) Allo-HSCT type, n (%)			
Родственная совместимая Match related	3 (15%)	9 (37,5%)	< 0,0001
Неродственная совместимая Match unrelated	2 (10%)	15 (62,5%)	
Неродственная частично совместимая Mismatch unrelated	13 (65%)	–	
Родственная несовместимая (гаплоидентичная) Mismatch related (haploidentical)	2 (10%)	–	
Режим кондиционирования, n (%) Conditioning regimen, n (%)			
Миелоаблативный Myeloablative	15 (75%)	14 (70,8%)	> 0,05
Пониженной интенсивности Reduced-intensity	5 (25%)	7 (29,2%)	
Источник трансплантата, n (%) Transplant source, n (%)			
КМ BM	14 (70%)	17 (70,8%)	> 0,05
СКК PBSC	6 (30%)	7 (29,2%)	

Примечание. ПР1⁺ – первая и последующие полные ремиссии, ХФ – хроническая фаза, ОЛ – острый лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; МПЗ – миелопролиферативное заболевание; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ХМЛ – хронический миелолейкоз; КМ – костный мозг, СКК – стволовые клетки крови.

Note. CR1⁺, complete remission; CP, chronic phase; AL, acute leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; MPD, myeloproliferative disorders; ALL acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cells.

согласно инструкции производителя (Becton Dickinson, США). Для определения экспрессии поверхностных антигенов 100 мкл цельной крови вносили в пробирки и добавляли в требуемом объеме количество моноклональных антител. Смесь Multitest™ 6-Color TBNK включает в себя антитела к: CD3 (SK7), меченные флуоресцеин изотиоцианатом; CD16(B73.1) и CD56 (NCAM16.2), меченные фикоэритрином; CD45 (2D1 (HLe-1)), меченные PerCP-Cy™5.5; CD4 (SK3), меченные PE-Cy™7; CD19 (SJ25C1), меченные APC; CD8 (SK1), меченные APC-Cy7. Далее при комнатной температуре в темноте происходила инкубация в течение 15 минут. Спустя 15 минут после инкубации к клеточной взвеси добавляли лизирующий раствор Lysis Buffer (Becton Dickinson, США) в объеме 1 мл. Взвесь перемешивали и помещали на 15 минут в темное место при комнатной температуре. Далее пробы откручивали два раза по 3:30 мин.

При анализе точечных графиков группу клеток, несущих тот или иной антиген, изолировали с помощью инструмента выделения области (gate). Он заключался в последовательном выделении дискретных субпопуляций, несущих то или иное сочетание антигенов, которое было указано выше. Иммунофенотип анализируемых субпопуляций представлен в таблице 2.

Измерение проводили в процентах от CD45⁺ событий (определение отдельных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови выполнялось методом последовательного гейтирования). Далее производился пересчет на абсолютные значения с использованием абсолютно числа лейкоцитов в 1 мкл крови и процента от CD45⁺ событий.

Статистический анализ

Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS v. 23 (США). С целью проверки нормальности распределения был использован критерий Шапи-

ТАБЛИЦА 2. АНАЛИЗИРУЕМЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ИММУНОФЕНОТИП

TABLE 2. ANALYZED SUBPOPULATIONS OF LYMPHOCYTES AND THEIR IMMUNOPHENOTYPE

Субпопуляция Subpopulations	Имунофенотип Immunophenotype
Т-клетки T cells	CD45 ⁺ CD3 ⁺
Т-хелперы T helpers	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺
Цитотоксические Т-клетки Cytotoxic T cells	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺
В-клетки B cells	CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺
ДН-клетки (дважды негативные) DN cells (double negative cells)	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻
НК-клетки (натуральные киллеры) NK cells (Natural killer cells)	CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺

ро—Уилка. Принимая во внимание распределение, отличное от нормального, для последующей оценки различий между тремя и более независимыми выборками использован критерий Краскела—Уоллиса. Для оценки различий для двух независимых выборок был использован U-критерий Манна—Уитни. При анализе таблиц сопряженности, принимая во внимания малые выборки, использовался точный тест Фишера. В публикации данные были представлены как медианы, с указанием 25-го и 75-го перцентиля — Ме ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для оценки статистической значимости порог p был принят равным 0,05.

Результаты

Медиана восстановления лейкоцитов у реципиентов костного мозга, получивших стандартную иммуносупрессию без ЦФ, составила 21 день (15-47), а при использовании посттрансплантационного ЦФ — 25 дней (15-37). Для реципиентов СКК при стандартной иммуносупрессии и при использовании ЦФ медиана восстановления лейкоцитов не отличалась и составила 20 дней.

Учитывая известное влияние источника трансплантата на восстановление иммунной системы после трансплантации, дальнейший анализ выполняли с учетом этого фактора [23]. Мы сравнили реконституцию отдельных субпопуляций лимфоцитов в зависимости от проводимой профилактики РТПХ отдельно для реципиентов КМ и СКК. Было показано, что при использовании КМ в качестве источника трансплантата восстановление достоверно отличалось в зависимости от варианта профилактики РТПХ (табл. 3).

Абсолютное число CD4⁺ клеток у реципиентов костного мозга, получивших посттрансплантационный ЦФ, в сравнении с пациентами,

которым проводили классическую ИСТ, было достоверно ниже на +14-й и +30-й дни ($p = 0,033$ и $p = 0,012$ соответственно). Однако на более поздних сроках (на +60-й, +90-й дни) эти различия исчезали. Кроме того, у реципиентов КМ, у которых применялся ЦФ, абсолютное число CD8⁺ клеток было достоверно выше на +60-й день в сравнении с группой больных на стандартной профилактике ($p = 0,041$). Количество НК-клеток было значимо ниже у больных, у которых использовали костный мозг в качестве источника трансплантата и ЦФ схеме профилактики РТПХ, лишь на +30-й день, далее эти различия становились не значимыми.

У реципиентов СКК реконституция исследуемых субпопуляций лимфоцитов достоверно не отличалась в зависимости от режима профилактики РТПХ.

Обсуждение

Восстановление клеточного звена иммунной системы является ключевым аспектом алло-ТГСК, который во многом определяет течение посттрансплантационного периода. Известно, что развитие инфекционных осложнений, РТПХ, рецидивов опухолевого заболевания зачастую связано с несвоевременным восстановлением отдельных субпопуляций иммунокомпетентных клеток [11, 28]. Например, известна роль НК-клеточного звена иммунной системы в обеспечении противоопухолевого контроля [32].

Основной характеристикой НК-клеток является их цитолитическая активность. Для реализации эффекторной функции этим клеткам не нужно присутствие молекул главного комплекса гистосовместимости, в отличие от Т-лимфоцитов, что и позволяет этим клеткам

ТАБЛИЦА 3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ПРОФИЛАКТИКИ РТПХ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), кл/мкл

TABLE 3. IMPACT OF GVHD PROPHYLAXIS REGIMENS ON IMMUNE RECONSTITUTION, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), cells/ μ l

Субпопуляции лимфоцитов, день после алло-ТГСК Subpopulations of lymphocytes, day after allo-HSCT		С ЦФ на +3-й, +4-й день после алло-ТГСК With CY for +3, +4 days after allo-HSCT (n = 14)	Без ЦФ Without CY (n = 17)	P-значение P-value
День 14 Day 14	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺	5,3 (0,25-18,02)	29,25 (22,25-40,41)	0,03
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺	26,19 (5,65-131,24)	11,34 (5,91-28,21)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺	0,24 (0,17-1,64)	0,09 (0,03-0,41)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	1,66 (0,97-27,19)	1,76 (0,44-1,99)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,26 (1,92-112,41)	5,4 (0,46-25,09)	> 0,05
День 30 Day 30	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺	7,3 (4,24-15,19)	29,88 (25,37-35,76)	0,01
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺	30,96 (17,32-59,51)	54,85 (14,46-82,64)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺	0,26 (0,12-0,60)	0,4 (0,11-0,80)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	1,99 (1,12-5,20)	2,64 (1,15-17,23)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	8,79 (1,53-17,81)	32,12 (11,37-128,36)	0,02
День 60 Day 60	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺	31,19 (10,35-58,42)	35,36 (24,30-66,94)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺	171,1 (111,68-445,63)	36 (14,75-117,94)	0,04
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺	9,39 (3,17-19,20)	27,69 (3,23-49,12)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	1,55 (0,60-10,84)	4,4 (2,44-17,75)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	48,33 (27,47-87,78)	60,38 (38,42-148,00)	> 0,05
День 90 Day 90	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺	49,55 (16,21-78,81)	63,11 (42,09-103,71)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺	69,2 (0,00-676,94)	31,11 (0,00-125,63)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁺	24,36 (2,11-101,66)	30,36 (10,06-65,59)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	3,56 (1,42-11,22)	5,63 (4,64-11,04)	> 0,05
	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	82,97 (65,40-119,91)	86,47 (45,05-132,25)	> 0,05

реализовать первичный иммунный ответ против антигена [17]. Однако нужно отметить, что эта популяция иммунокомпетентных клеток является короткоживущей, в связи с этим иммунный ответ, индуцированный с участием только НК-клеток, без вовлечения Т-клеток, может обеспечить ограниченный по времени противоопухолевый контроль. С другой стороны, аллореактивность НК-клеток, под которой понимают несовместимость по лигандам к KIR-рецепторам между донором и реципиентом [18], обеспечивает контроль минимальной резидуальной болезни и развития рецидивов, что особенно важно в раннем посттрансплантационном периоде, когда еще не произошло полного восстановления адаптивного Т-клеточного иммунитета [13].

Интересным феноменом является то, что с аллореактивностью НК-клеток не связано развитие РТПХ. Одно из первых исследований показало, что трансплантация аллогенного костного мозга вместе с активированными интерлейкином-2 НК-клетками способствует приживлению трансплантата без развития РТПХ [22]. Трансфузия донорских активированных НК-клеток в день 0 при трансплантации аллогенного костного мозга от несовместимого по HLA донора сопровождается лучшей выживаемостью по сравнению с трансплантацией без дополнительного введения НК-клеток, за счет не только более мощной реакции трансплантат против опухоли, но и за счет значимо меньшей частоты развития острой РТПХ тяжелой степени [2]. Такие результаты объясняются тем, что аллореактивные НК-клетки,

трансплантированные реципиенту, ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов, что и препятствует развитию острой РТПХ [24]. В связи с этим иммуноадаптивная терапия донорскими НК-клетками у пациентов после алло-ТГСК представляется иммунологически обоснованной, без увеличения рисков РТПХ, и сегодня находит все большее применение при трансплантациях от гаплоидентичных доноров с использованием посттрансплантационного циклофосамида [19].

Исследования демонстрируют, что реконституция НК-клеток во многом определяется не влиянием непосредственно самих режимов профилактики на НК-клеточный компартмент, а зависит от Т-клеточного пула [8, 9]. Одно из предположений заключается в том, что для пролиферации и НК-клеток, и Т-клеток необходимым условием является выработка IL-15, который в норме вырабатывается фагоцитами в ответ на попадание чужеродного антигена, что приводит к пролиферации клеток первичного иммунного ответа, а также индуцирует и Т-клеточный иммунный ответ. В условиях лимфопении IL-15 вырабатывается самими Т-клетками, что является необходимым для пролиферации и активации Т-клеток и реализации иммунного ответа против антигена [6]. Другими словами, в раннем посттрансплантационном периоде, период глубокой лимфопении создает своеобразную «конкуренцию» за IL-15, которую «выигрывают» Т-клетки [10]. В связи с этим становится понятным, почему применение АТГ в режимах профилактики РТПХ не оказывает влияния на НК-клеточный компартмент и полное восстановление субпопуляций НК-клеток наблюдается уже в течение первого месяца после алло-ТГСК, в то время как глубокая деплеция субпопуляций Т-клеток, индуцируемая АТГ, сопровождается отсроченным восстановлением адаптивного Т-клеточного иммунитета [5, 29].

Посттрансплантационный ЦФ характеризуется воздействием не только на субпопуляции CD4⁺, CD8⁺Т-клеток, но и оказывает влияние на восстановление и НК-клеток [27]. Было показано, что влияние ЦФ обусловлено тем, что он преимущественно уничтожает «молодые» НК-клетки (имеющие на своей поверхности только один KIR-рецептор — single-KIR⁺ НК-клетки), являющиеся аллореактивными НК-клетками, так как они не экспрессируют альдегиддегидрогеназу — фермент, который вырабатывается стволовыми клетками и Т-регуляторными клетками, что делает их резистентными к действию ЦФ [15, 31].

С другой стороны, учитывая, что аллореактивные НК-клетки не индуцируют развитие острой

РТПХ, более глубокая деплеция НК-клеток после ЦФ также представляет собой иммунологическое обоснование для проведения иммуноадаптивной терапии донорскими НК-клетками в раннем посттрансплантационном периоде. Однако, согласно нашим данным, использование ЦФ как индуктора толерантности оказывает значимое влияние на реконституцию НК-клеток, а также CD4⁺Т-клеток, только у реципиентов КМ, в то время как при использовании СКК достоверных различий в восстановлении клеточных субпопуляций не отмечается. Следует отметить, что выбор источника гемопоэтических стволовых клеток сам по себе влияет на восстановление иммунокомпетентных клеток. Известно, что более быстрое восстановление наблюдается у реципиентов СКК, за счет исходно большего разнообразия клеточных субпопуляций, которые трансплантируются реципиенту [1].

Не менее значимым является и восстановление Т-клеточного звена иммунной системы, от которого в большей степени зависит долгосрочный результат алло-ТГСК. Среди факторов, которые влияют на реконституцию Т-клеток, помимо источника ГСК, выделяют возраст пациентов, предшествующее химиотерапевтическое и/или лучевое воздействие, вариант предтрансплантационного кондиционирования, профилактики острой РТПХ [14]. Так, например, в настоящее время у пациентов старше 25-30 лет не используют миелоаблативное кондиционирование не только по причине высокой токсичности, так как современные протоколы сопроводительной терапии позволяют выхаживать соматически тяжелых пациентов, а в связи с его практически необратимым воздействием на ткань тимуса, что у взрослых приводит к невозможности восстановить Т-клеточный иммунитет [14]. Введение АТГ в свое время позволило заменить миелоаблативный режим на режим пониженной интенсивности, что улучшило выживаемость взрослых больных [25]. С другой стороны, действие АТГ заключается в тотальной лимфодеплеции, и не только циркулирующего пула Т-клеток, но и лимфоидной ткани, включая и воздействие его на тимус, что сопровождается отсроченной реконституцией Т-клеточного компартмента [16].

Действие ЦФ является более селективным. Его введение на +3-й, +4-й день после алло-ТГСК иммунологически обосновано, так как он деплетирует пул циркулирующих аллореактивных Т-клеток, который сформировался к этому времени у реципиента, и не оказывает влияние на клетки памяти, регуляторные Т-клетки и тимус, что обеспечивает возможность для пол-

ного восстановления адаптивного Т-клеточного иммунитета у взрослых пациентов после алло-ТГСК [20].

Таким образом, можно заключить, что иммунологически более обосновано использование профилактики РТПХ с использованием ЦФ. В совокупности с результатами нашей работы, использование ЦФ с целью профилактики РТПХ кажется более целесообразным в случае использования СКК в качестве источника трансплантата, так как в таком случае ЦФ не пролонгирует восстановление NK-клеток и субпопуляций CD4⁺, CD8⁺-Т-клеток на ранних сроках после алло-ТГСК в условиях, когда полноценный

противоопухолевый иммунный контроль еще полностью не сформирован.

Заключение

Таким образом, показано, что применение ЦФ в комбинации с костным мозгом как источником стволовых клеток приводит к значимому снижению числа клеток отдельных субпопуляций (CD4⁺, CD8⁺, NK-клетки) в ранние сроки после алло-ТГСК. При использовании СКК в качестве источника трансплантата таких различий выявлено не было. Применение ЦФ в комбинации с СКК в качестве источника трансплантата иммунологически является более целесообразным.

Список литературы / References

1. Ando T., Tachibana T., Tanaka M., Suzuki T., Ishiyama Y., Koyama S., Ogusa E., Numata A., Matsumoto K., Kanamori H., Nakajima H. Impact of graft sources on immune reconstitution and survival outcomes following allogeneic stem cell transplantation. *Blood Adv.*, 2020, Vol. 4, no. 2, pp. 408-419.
2. Asai O., Longo D.L., Tian Z.G., Hornung R.L., Taub D.D., Ruscetti F.W., Murphy W.J. Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, no. 9, pp. 1835-1842.
3. Bacigalupo A. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? Counterpoint. *Blood Adv.*, 2017, Vol. 1, no. 9, pp. 569-572.
4. Bacigalupo A., Dominietto A., Ghiso A., di Grazia C., Lamparelli T., Gualandi F., Bregante S., van Lint M.T., Geroldi S., Luchetti S., Grasso R., Pozzi S., Colombo N., Tedone E., Varaldo R., Raiola A.M. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant.*, 2015, Vol. 50, Suppl. 2, no. S2, pp. S37-S39.
5. Bosch M., Dhadda M., Hoegh-Petersen M., Liu Y., Hagel L.M., Podgorny P., Ugarte-Torres A., Khan F.M., Luider J., Auer-Grzesiak I., Mansoor A., Russell J.A., Daly A., Stewart D.A., Maloney D., Boeckh M., Storek J. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytotherapy*, 2012, Vol. 14, no. 10, pp. 1258-1275.
6. Bourgeois C. T cell homeostasis in steady state and lymphopenic conditions. *Immunol. Lett.*, 2006, Vol. 107, no. 2, pp. 89-92.
7. Chhabra S., Liu Y., Hemmer M.T., Costa L., Pidala J.A., Couriel D.R., Alousi A.M., Majhail N.S., Stuart R.K., Kim D., Ringden O., Urbano-Ispizua A., Saad A., Savani B.N., Cooper B., Marks D.I., Socie G., Schouten H.C., Schoemans H., Abdel-Azim H., Yared J., Cahn J.Y., Wagner J., Antin J.H., Verdonck L.F., Lehmann L., Aljurf M.D., MacMillan M.L., Litzow M.R., Solh M.M., Qayed M., Hematti P., Kamble R.T., Vij R., Hayashi R.J., Gale R.P., Martino R., Seo S., Hashmi S.K., Nishihori T., Teshima T., Gergis U., Inamoto Y., Spellman S.R., Arora M., Hamilton B.K. Comparative analysis of calcineurin inhibitor-based methotrexate and mycophenolate mofetil-containing regimens for prevention of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2019, Vol. 25, no. 1, pp. 73-85.
8. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M., Bayraktar U.D., Jiang Y., Bassett R., Wang S.A., Konopleva M., Fernandez-Vina M., Montes N., Bosque D., Chen J., Rondon G., Alatrash G., Alousi A., Bashir Q., Korbling M., Qazilbash M., Parmar S., Shpall E., Nieto Y., Hosing C., Kebriaei P., Khouri I., Popat U., de Lima M., Champlin R.E. Improved early outcomes using a T Cell replete graft compared with T Cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2012, Vol. 18, no. 12, pp. 1835-1844.
9. Cooley S., McCullar V., Wangen R., Bergemann T.L., Spellman S., Weisdorf D.J., Miller J.S. KIR reconstitution is altered by T cells in the graft and correlates with clinical outcomes after unrelated donor transplantation. *Blood*, 2005, Vol. 106, no. 13, pp. 4370-4376.
10. Cooper M.A., Bush J.E., Fehniger T.A., Vandeusen J.B., Waite R.E., Liu Y., Aguila H.L., Caligiuri M.A. *In vivo* evidence for a dependence on interleukin 15 for survival of natural killer cells. *Blood*, 2002, Vol. 100, no. 10, pp. 3633-3638.
11. Düver F., Weißbrich B., Eyrich M., Wöfl M., Schlegel P.G., Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – a single center 11-year analysis. *PLoS ONE*, 2020, Vol. 15, no. 2, e0228451. doi: 10.1371/journal.pone.0228451.

12. Dvorak C.C., Wright N.B., Wong W.B., Kristovich K.M., Matthews E.W., Weinberg K.I., Amylon M.D., Agarwal R. Safety of hematopoietic stem cell transplantation in children less than three years of age. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2008, Vol. 25, no. 8, pp. 705-722.
13. Gao F., Ye Y., Gao Y., Huang H., Zhao Y. Influence of KIR and NK cell reconstitution in the outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2020.02022.
14. Hahn T., McCarthy P.L., Zhang M.J., Wang D., Arora M., Frangoul H., Gale R.P., Hale G.A., Horan J., Isola L., Maziarz R.T., van Rood J.J., Gupta V., Halter J., Reddy V., Tiberghien P., Litzow M., Anasetti C., Pavletic S., Ringden O. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2008, Vol. 26, no. 35, pp. 5728-5734.
15. Kastan M.B., Schläffer E., Russo J.E., Colvin O.M., Civin C.I., Hilton J. Direct demonstration of elevated aldehyde dehydrogenase in human hematopoietic progenitor cells. *Blood*, 1990, Vol. 75, pp. 1947-1950.
16. Kekre N., Zhang Y., Zhang M.J., Carreras J., Ahmed P., Anderlini P., Atta E.H., Ayas M., Boelens J.J., Bonfim C., Deeg J.H., Kapoor N., Lee J.W., Nakamura R., Pulsipher M.A., Eapen M., Antin J.H. Effect of antithymocyte globulin source on outcomes of bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Haematologica*, 2017, Vol. 102, no. 7, pp. 1291-1298.
17. Kolb H.J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*, 2008, Vol. 112, pp. 4371-4383.
18. Ludajic K., Balavarca Y., Bickeböller H., Rosenmayr A., Fae I., Fischer G.F., Kouba M., Pohlreich D., Kalls P., Greinix H.T. KIR genes and KIR ligands affect occurrence of acute GVHD after unrelated, 12/12 HLA matched, hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2009, Vol. 44, no. November 2008, pp. 97-103.
19. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J., Chen A.R., Leffell M.S., Zahurak M., Gooley T.A., Piantadosi S., Kaup M., Ambinder F., Huff C.A., Matsui W., Bolaños-Meade J., Borrello I., Powell J.D., Harrington E., Warnock S., Flowers M., Robert A., Sandmaier B.M., Storb R.F., Jones R.J., Fuchs E.J. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2009, Vol. 14, no. 6, pp. 641-650.
20. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J., Chen A.R., Susan M., Zahurak M., Gooley T.A., Piantadosi S., Kaup M., Ambinder F., Huff C.A., Matsui W., Bolaños-Meade J., Borrello I., Powell J.D., Harrington E., Warnock S., Flowers M., Brodsky R.A., Sandmaier B.M., Storb R.F., Jones R.J., Fuchs E.J. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2008, Vol. 14, pp. 641-650.
21. Mathisen M.S., Ravandi F. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.*, 201, Vol. 365, no. 19, 1842; author reply pp. 1843-1844.
22. Murphy W.J., Bennett M., Kumar V., Longo D.L. Donor-type activated natural killer cells promote marrow engraftment and B cell development during allogeneic bone marrow transplantation. *J. Immunol.*, 1992, Vol. 148, no. 9, pp. 2953-2960.
23. Ogonek J. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 507. doi: 10.3389/fimmu.2016.00507.
24. Olson J.A., Leveson-Gower D.B., Gill S., Baker J., Beilhack A., Negrin R.S. NK cells mediate reduction of GVHD by inhibiting activated, alloreactive T cells while retaining GVT effects. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 21, pp. 4293-4301.
25. Pihusch R., Holler E., Mühlbayer D., Göhring P., Stötzer O., Pihusch M., Hiller E., Kolb H.J. The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2002, Vol. 30, no. 6, pp. 347-354.
26. Ram R., Storb R. Pharmacologic prophylaxis regimens for acute graft-versus-host disease: past, present and future. *Leuk. Lymphoma*, 2013, Vol. 54, no. 8, pp. 1591-1601.
27. Retière C., Willem C., Guillaume T., Vié H., Gautreau-Rolland L., Scotet E., Saulquin X., Gagne K., Béné M.C., Imbert B.M., Clemenceau B., Peterlin P., Garnier A., Chevallier P. Impact on early outcomes and immune reconstitution of highdose post-transplant cyclophosphamide vs anti-thymocyte globulin after reduced intensity conditioning peripheral blood stem cell allogeneic transplantation. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, no. 14, pp. 11451-11464.
28. Servais S., Lengline E., Porcher R., Carmagnat M., de Latour R.P., Robin M., de Fontbrune F.S., Clave E., Maki G., Granier C., Xhaard A., Dhedin N., Molina J.M., Toubert A., Moins-Teisserenc H., Socie G. Long-term immune reconstitution and infection burden after mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2014, Vol. 20, no. 4, pp. 507-517.
29. Servais S., Menten-Dedoyart C., Beguin Y., Seidel L., Gothot A., Daulne C., Willems E., Delens L., Humblet-Baron S., Hannon M., Baron F. Impact of pre-transplant anti-T Cell globulin (ATG) on immune recovery after myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 6, e0130026. doi: 10.1371/journal.pone.0130026.
30. Storb R., Deeg H.J., Whitehead J., Appelbaum F., Beatty P., Bensinger W., Buckner C.D., Clift R., Doney K., Farewell V., Hansen J., Hill R., Lum L., Martin P., McGuffin R., Sanders J., Stewart P., Sullivan K., Witherspoon R., Yee G., Thomas E.D. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1986, Vol. 314, no. 12, pp. 729-735.
31. Tomita H., Tanaka K., Hisamatsu K., Hara A. The role of aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer. *Oncotarget*, 201, Vol. 7, no. 10, pp. 11018-11032.

32. Ureshino H., Shindo T., Sano H., Kubota Y., Ando T., Kidoguchi K., Kusaba K., Itamura H., Kojima H., Kusunoki Y., Miyazaki Y., Kojima K., Tanaka H., Saji H., Oshima K., Kimura S. Reconstitution of NK cells expressing KIR3DL1 is associated with reduced NK cell activity and relapse of CML after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.*, 2020, Vol. 111, no. 5, pp. 733-738.

33. Walker I., Panzarella T., Couban S., Couture F., Devins G., Elemetry M., Gallagher G., Kerr H., Kuruvilla J., Lee S.J., Moore J., Nevill T., Popradi G., Roy J., Schultz K.R., Szwajcer D., Toze C., Foley R. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.*, 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 164-173.

34. Yu C., Seidel K., Nash R.A., Deeg H.J., Sandmaier B.M., Barsoukov A., Santos E., Storb R. Synergism between mycophenolate mofetil and cyclosporine in preventing graft-versus-host disease among lethally irradiated dogs given DLA-nonidentical unrelated marrow grafts. *Blood*, 1998, Vol. 91, no. 7, pp. 2581-2587.

35. Zecca M., Prete A., Rondelli R., Lanino E., Balduzzi A., Messina C., Fagioli F. Chronic graft-versus-host disease in children : incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*, 2016, Vol. 100, no. 4, pp. 1192-1201.

Авторы:

Михальцова Е.Д. — к.м.н., научный сотрудник сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Попова Н.Н. — врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Дроков М.Ю. — к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Капранов Н.М. — медицинский физик лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Давыдова Ю.О. — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Васильева В.А. — к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Дубняк Д.С. — врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Масликова У.В. — врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Mikhailtsova E.D., PhD (Medicine), Research Associate, Sector for Studying Immune Effects and Complications of HSCT, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Popova N.N., Clinical Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Drokov M.Yu., PhD (Medicine), Head, Sector for Studying Immune Effects and Complications of HSCT, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Kapranov N.M., Medical Physicist, Laboratory of Blood and Marrow Cell Immunophenotyping, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Davydova Yu.O., Doctor of Laboratory Diagnostics, Laboratory of Blood and Marrow Cell Immunophenotyping, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Vasilieva V.A., PhD (Medicine), Head, Department of Immunochemotherapy with Daytime Hospital for posttransplant patients, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Dubnyak D.S., Clinical Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Maslikova U.V., Clinical Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Гальцева И.В. — к.м.н., заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кузьмина Л.А. — к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Паровичникова Е.Н. — д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Савченко В.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Galtseva I.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Blood and Marrow Cell Immunophenotyping, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Kuzmina L.A., PhD (Medicine), Head, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Parovichnikova E.N., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Chemotherapy of Hemoblastoses, Depressions of Hematopoiesis and HSCT, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Savchenko V.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, General Director, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Поступила 15.12.2020
Принята к печати 10.01.2021

Received 15.12.2020
Accepted 10.01.2021