

ДМИТРОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА
ЦМВ-СПЕЦИФИЧНЫЙ Т-КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

3.1.28 – Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Туполева Татьяна Алексеевна

кандидат медицинских наук

Дроков Михаил Юрьевич

Официальные оппоненты:

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Трахтман Павел Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.blood.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом терапии гемобластозов и неопухолевых заболеваний системы крови [Бондаренко С.Н., 2013; Любимова Л.С., 2004]. Однако, сама процедура трансплантации сопряжена с рядом нежелательных явлений и осложнений [Дроков М.Ю., 2020; Кузьмина Л.А., 2019; Любимова Л.С., 2004]. Одним из частых и тяжелых осложнений у реципиентов алло-ТГСК на ранних сроках после трансплантации является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) [Савченко В.Г., 2003; Litjens N.H.R., 2018; Sousa H., 2014; Teira P., 2016].

У больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ЦМВ-инфекция, как правило, носит системный характер. Реактивация ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК происходит у 60–70% ЦМВ-серопозитивных пациентов, а без назначения профилактической или превентивной терапии у 20–30% из них развивается такое жизнеугрожающее состояние, как ЦМВ-болезнь с поражением органов-мишеней [Boeckh M., 2003; Ljungman P., 2011; Maertens J., 2017; Teira P., 2016]. Цитомегаловирус может определяться не только в биологических жидкостях, но и в тканях органов, что клинически сопровождается развитием ЦМВ-ассоциированного гепатита, ретинита, энтероколита, энцефалита, пневмонии и др. [Bhat V., 2015; Gabanti E., 2015; Ljungman P., 2008]. ЦМВ-инфекция диагностируется на основании выделения вируса или обнаружении вирусного антигена / нуклеиновых кислот в любой биологической жидкости и / или ткани организма. В настоящее время мониторинг вирусной инфекции проводится с помощью высокочувствительной и высокоспецифичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [Teira P., 2016]. В норме иммунологический контроль над ЦМВ осуществляется ЦМВ-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами [Ogonek J., 2016; Seggewiss R., 2010]. Применение современной противовирусной терапии ограничено значительным спектром нежелательных явлений, ростом резистентности к противовирусным препаратам, а также высокой стоимостью терапии [Демин М.В., 2020; Chen K., 2018; Girmenia C., 2019]. В связи с этим рассматривается вопрос поиска альтернативного варианта противовирусной профилактики и терапии, в том числе и трансфузии вирус-специфичных Т-клеток [Doubrovina E., 2012; Riddell S.R., 1994].

Цель исследования

Изучить вероятность развития ЦМВ-инфекции и факторы, влияющие на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости ЦМВ-инфекции у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от различных трансплантационных факторов.
2. Определить количество ЦМВ-специфичных Т-клеток в периферической крови у пациентов на +30, +90, +180 день после алло-ТГСК и проанализировать влияние на их реконституцию и вероятность развития ЦМВ-инфекции факторов: варианта молекулы HLA, серологического статуса пары донор / реципиент, пола.
3. Выявить взаимосвязь между режимами кондиционирования, источником гемопоэтических стволовых клеток, режимами профилактики реакции «трансплантат против хозяина» и реконституцией ЦМВ-специфичных Т-клеток периферической крови у пациентов в контрольные сроки после алло-ТГСК.
4. Определить группы пациентов высокого риска развития ЦМВ-инфекции после алло-ТГСК на основании полученных иммунологических и клинических данных.
5. Оценить влияние трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у пациентов после алло-ТГСК.

Научная новизна и практическая значимость

Впервые изучена реконституция ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета на ранних сроках +30, +90, +180 день после алло-ТГСК и показано, что наибольшее влияние на реконституцию ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов оказывают пол реципиента, ЦМВ-серопозитивность пары донор / реципиент и режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

В ходе исследования определены наиболее иммунокомпрометированные группы больных, к которым относятся пациенты, получавшие посттрансплантационный циклофосамид и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию в качестве режима профилактики РТПХ, а к группам высокого риска развития посттрансплантационной ЦМВ-инфекции относятся ЦМВ-серопозитивные реципиенты женского пола, получившие трансплантацию от донора женского пола с генотипом HLA-A*02 / В*07.

Трансфузия ЦМВ-специфичных донорских Т-лимфоцитов показала свою эффективность для пациентов с «высокоагрессивными» режимами профилактики РТПХ.

Методология и методы исследования

По теме исследования были собраны и проанализированы отечественные и зарубежные публикации и исследования, посвященные изучению ЦМВ-инфекции и реконституции ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета после алло-ТГСК. Перед началом исследования была

создана электронная база данных для сбора информации о включенных больных. При выполнении работы применяли иммунофенотипические, молекулярные, серологические методы исследования. Анализ полученных данных был осуществлен с использованием статистических методов обработки результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми факторами, влияющими на реконституцию ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета, являются применение режимов профилактики РТПХ, включающих ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, а также ЦМВ-серопозитивность пары донор / реципиент. Несмотря на это вероятность развития ЦМВ-инфекции в различных группах профилактики РТПХ не отличается. Таким образом, протективный эффект против ЦМВ-инфекции, вероятно, имеет механизм, связанный не только с абсолютным числом ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов.
2. К группе с наиболее высоким риском ЦМВ-инфекции относятся серопозитивные (HR-5,9) реципиенты женского пола, получившие трансплантацию от женщин (HR-2,49) с генотипом HLA-A*02 / B*07 (HR-2,54).
3. Выполнение трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов показало свое влияние на реконституцию ЦМВ-специфичного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и оправдано на ранних сроках после нее.

Внедрение в практику

Полученные результаты используют в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России при лечении пациентов с заболеваниями системы крови и могут быть применены в отделениях трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в других клиниках.

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 работа, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 19 тезисных сообщений, в том числе 9 – в англоязычных сборниках конференций.

Апробация

Апробация работы состоялась 12 сентября 2022 года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол № 14). Основные положения диссертационной работы доложены на международных и всероссийских конференциях, в том числе: V конгресс гематологов России (г. Москва, Россия, 2020г.), VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов России (г. Москва,

Россия, апрель 2022г.), XII, XIV, XV Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», (г. Санкт-Петербург, Россия, 2018г., 2020г., 2021г.), 24th, 27th Congress of European Hematology Association (г. Амстердам, Нидерланды, июнь 2019г.; г. Вена, Австрия, июнь 2022г.), 6th World Congress and Expo on Cell and Stem Cell Research, (г. Лондон, Великобритания, март 2022г.).

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 166 страницах машинописного текста, иллюстрирован 28 рисунками и 13 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 260 литературных источников: 9 отечественных и 251 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных

В исследование было включено 107 пациентов с гемобластозами и неопухолевыми заболеваниями системы крови, которым в период с декабря 2018 года по август 2021 года была выполнена алло-ТГСК в условиях отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (заведующая отделением к.м.н. Кузьмина Л.А.). Анализ носил проспективный характер. Цитометрический анализ проводили в лаборатории трансплантационной иммунологии (заведующий лабораторией к.б.н. Ефимов Г.А.). В отделе вирусологии (заведующий отделом д.м.н. Туполева Т.А.) проводили оценку репликации ЦМВ методом ПЦР и оценивали серологический статус ЦМВ-инфицирования реципиента и донора. Типирование доноров и реципиентов проводили в лаборатории тканевого типирования (заведующая лабораторией тканевого типирования, д.б.н. Хамаганова Е.Г.). Дизайн исследования отображен на рисунке 1.

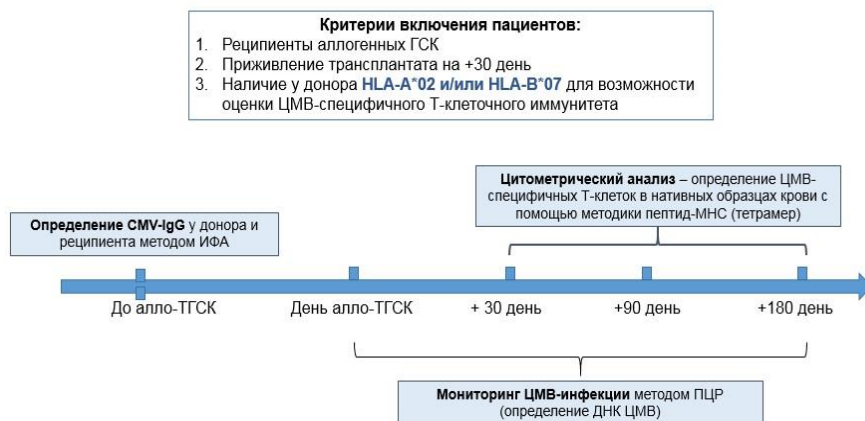


Рисунок 1 – Дизайн и критерии включения пациентов в исследование

Одним из критериев выбора пациентов в исследуемые группы являлась возможность проведения пациенту оценки противовирусного иммунитета методом проточной цитометрии. Для этого ведущим критерием включения в исследование являлось наличие у донора по данным тканевого типирования варианта молекулы HLA-A*02 и/или HLA-B*07, а также констатация приживления трансплантата у реципиента. В наш анализ были включены пациенты с донорами, имеющие генотип HLA-A*02 (n = 81), HLA-B*07 (n = 8), оба варианта – HLA-A*02 и HLA-B*07 (n = 18). Критериями исключения пациентов из исследования являлись рецидив основного заболевания (21,5%, n = 23), и смерть пациента на разных сроках наблюдения (32,7%, n = 35). Анализ данных для этих пациентов проводился в те сроки (+30, + 90 сутки после алло-ТГСК), когда пациенты находились в ремиссии основного заболевания и были живы.

Медиана возраста пациентов составила 36 (28–43) лет. В исследование были включены 46 мужчин (43%), 61 женщина (57%). У 48 пациентов был диагностирован острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), у 38 – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), у 2 – хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), у 1 – хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), у 1 – хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), у 12 – миелодиспластический синдром (МДС), у 3 – лимфома, у 1 – первичный миелофиброз (ПМФ), у 1 – апластическая анемия (АА).

Всем пациентам и донорам на этапе обследования до планируемой алло-ТГСК проводилась оценка серологического статуса ЦМВ-инфицированности методом иммуноферментного анализа (ИФА). Таким образом, были сформированы следующие группы пар донор / реципиент (Д / Р): Д- / Р- (4,6%, n = 5), Д+ / Р- (2%, n = 2), Д- / Р+ (17,7%, n = 19), Д+ / Р+ (75,7%, n = 81).

В нашем исследовании всем пациентам перед алло-ТГСК проводили предтрансплантационное кондиционирование. Миелоаблативные режимы (МАС) использовали у 16 (15%) пациентов, режимы пониженной интенсивности (RIC) – у 91 (85%) пациента. Всем пациентам после окончания предтрансплантационного кондиционирования в день 0 выполняли трансфузию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В качестве источника трансплантата 21 пациенту (19,6 %) использовали костный мозг (КМ), 86 пациентам (80,4%) – стволовые клетки крови (СКК). Алло-ТГСК от родственного совместимого донора выполнена 29 пациентам (27,1%), от неродственного совместимого донора – 26 (24,3%), от неродственного частично совместимого – 13 (12,1%), от родственного гаплоидентичного донора – 39 пациентам (36,4%). В качестве профилактики развития РТПХ все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (ИСТ). По виду ИСТ выделили следующие режимы, включающие: посттрансплантационный циклофосфамид (ПТ-ЦФ) – n = 52, антитимоцитарный глобулин (АТГ)

– n = 22, TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплегция (n = 13), комбинации АТГ + ПТ-ЦФ (n = 12) и другие режимы (n = 8), включающие метотрексат, тимоглобулин и комбинации уже перечисленных препаратов.

Методы исследования

У пациентов исследовали периферическую кровь (1 мл) в контрольные сроки +30, +90, +180 сут после алло-ТГСК. В качестве методики для определения ЦМВ-специфичных CD8+ Т-клеток использовали собственные лабораторно изготовленные тетрамеры МНС с необходимым иммунодоминантным пептидом белка ЦМВ pp65 (пептид NLVPMVATV для HLA-A*02; пептиды TPRVTGGGAM и RPHERNGFTVL для HLA-B*07), которые соединяли с флюорохромом и «коктейлем» из антител CD3 (AlexaFluor 700 (Sony Biotechnology, США)), CD8 (FITC (Sony Biotechnology, США)) и CD45 (PerCP (BD Bioscience, США)). Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Для анализа использовали количество событий в популяциях CD45+, CD3+CD8+, CD8+CMV+ (рисунок 2). Определение позитивной по тетрамеру популяции делали на основании анализа контрольного образца, в который не добавляли собранные тетрамеры.

В день взятия крови из вены пациентам и донорам на гематологическом анализаторе Sysmex X-2100 (Sysmex, Япония) также выполняли общий анализ крови для определения количества лейкоцитов кл/мкл и в последующем с помощью двухплатформенного метода проводили подсчет абсолютного числа ЦМВ-специфичных CD8+ Т-клеток.

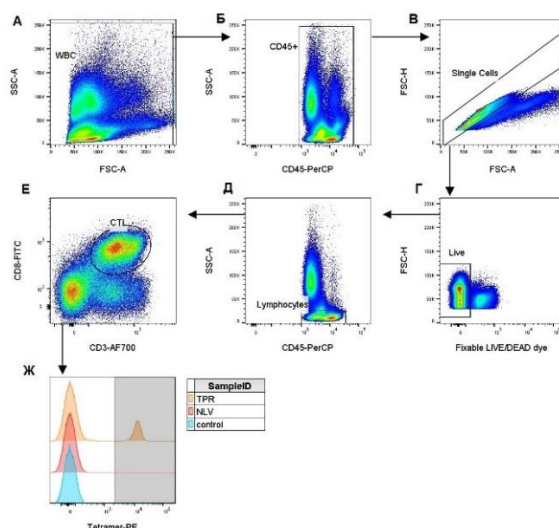


Рисунок 2 – Стратегия гейтирования определения ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов в образце периферической крови. А – определение общего количества событий, Б – определение CD45+ клеток, В – определение одиночных клеток, Г – определение популяции жизнеспособных клеток, Д – выделение популяции лимфоцитов, Е – выделение популяции CD3+ CD8+ клеток, Ж – выделение ЦМВ-специфичных CD8+ клеток

Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета R 4.1 (США), а также оболочки RStudio. С целью проверки нормальности распределения исследуемых выборок был использован критерий Шапиро-Уилка. Учитывая распределение отличное от нормального, для дальнейшей оценки различий между тремя и более независимыми выборками использовался критерий Краскела-Уоллиса, между двумя независимыми выборками – U-критерий Манна-Уитни. Учитывая малые выборки и распределение отличное от нормального, для анализа повторных измерений (динамики) был использован критерий Фридмана. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, для таблиц 2 x 2 применялся точный тест Фишера. Для демонстрации динамики был использован линейный график, на котором отражены медианы групп. Анализ вероятности развития ЦМВ-инфекции проводили с использованием метода Каплана-Мейера.

Время развития ЦМВ инфекции рассчитывали от даты алло-ТГСК до даты установки диагноза ЦМВ-инфекция или смерти от любых причин. В случае цензурирования точкой цензурирования считали дату последнего контакта с пациентом. Сравнение между группами выполняли при помощи лог-ранк теста. Для оценки влияния отдельных факторов на вероятность развития ЦМВ-инфекции была использована регрессионная модель Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая частота развития цитомегаловирусной инфекции

Развитие ЦМВ-инфекции для пациентов ($n = 107$), как демонстрирует рисунок 3, отмечалось преимущественно на ранних сроках после алло-ТГСК (медиана – 49 дней) и составило 71,4%.

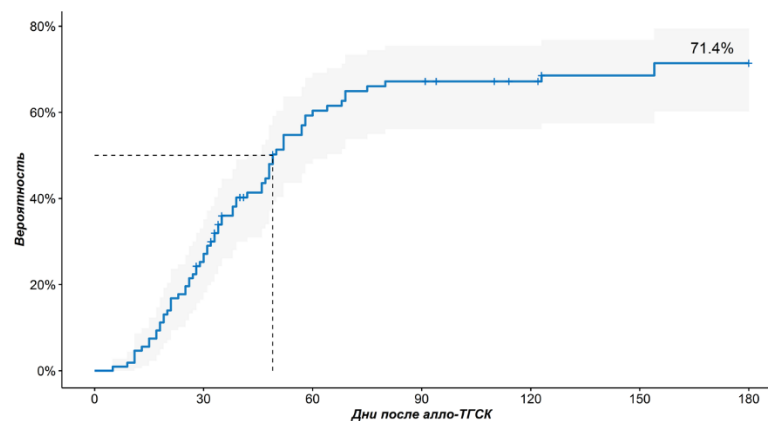


Рисунок 3 – Вероятность развития ЦМВ-инфекции у пациентов после алло-ТГСК в течение +180 дней после трансплантации

Влияние варианта молекулы HLA-A*02, HLA-B*07 на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов после трансплантации

Мы оценили количество ЦМВ-специфичных Т-клеток в течение 180 дней после алло-ТГСК в зависимости от различий в молекуле HLA и, как иллюстрирует рисунок 4, количество вирус-специфичных клеток при вариантах HLA-A*02 и HLA-A*02 / HLA-B*07 примерно сопоставимо на всех исследуемых сроках после алло-ТГСК. Таким образом, восстановление ЦМВ-специфичного иммунитета не ассоциировано с различиями в молекуле HLA, и оценка ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета может проводиться одинаково для пациентов с любым из вариантов молекул HLA.

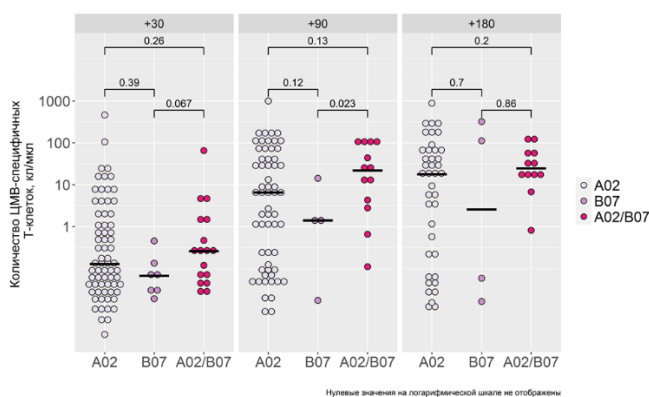


Рисунок 4 – Число ЦМВ-специфичных Т-клеток (клеток/микролитре) на сроках +30, +90, +180 сутки после алло-ТГСК в зависимости различий в HLA-типировании

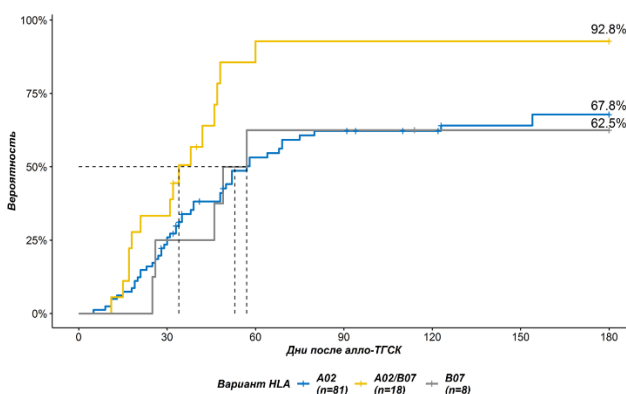


Рисунок 5 – Влияние варианта молекулы HLA на вероятность развития ЦМВ-инфекции в течение +180 дней после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

На рисунке 5 показано, что частота развития ЦМВ-инфекции в случае варианта HLA-A*02/B*07 достоверно выше (92,8%, $p = 0,02$), что, предположительно, обусловлено тем, что такое сочетание аллелей реже встречается в популяции (относится к низкочастотным гаплотипам), и в свою очередь, предрасполагает к развитию ЦМВ-инфекции.

Влияние пола на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Не наблюдалось связи между количеством ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) и полом реципиента на +30 день. Так, у мужчин ($n = 46$) на +30 день количество ЦМВ-специфичных Т-клеток составило 0,104 кл/мкл (0,032–0,643), в то время как у женщин ($n = 61$) – 0,058 кл/мкл (0,016–0,749), при этом достоверных различий получено не было ($p = 0,52$). Сопоставимые результаты наблюдались и на сроке +90 день алло-ТГСК, где абсолютное количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) у мужчин составило 1,793 кл/мкл (0,058–40,822), у женщин 2,784 кл/мкл (0,082–29,129), что также не имеет статистически значимых различий ($p = 0,92$). На более поздних сроках количество ЦМВ-ЦТЛ

(кл/мкл) у мужчин и женщин было сопоставимо и составило 12,181 кл/мкл (0,058–63,547) и 18,785 кл/мкл (0,481–56,330) у мужчин и женщин, соответственно ($p = 0,83$).

Далее мы проанализировали вероятность развития ЦМВ-инфекции в зависимости от пола реципиента (рисунок 6).

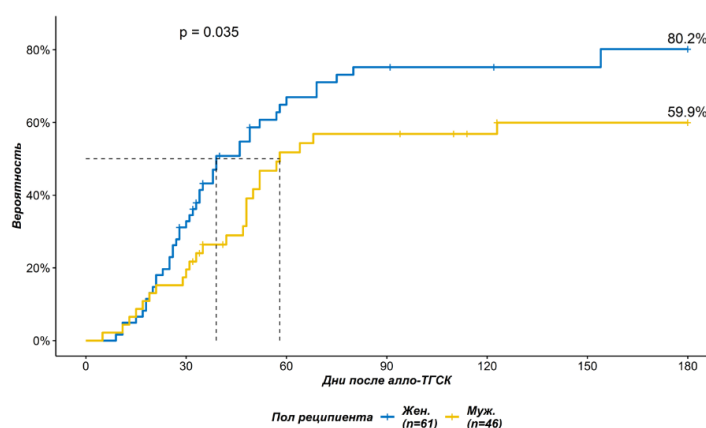


Рисунок 6 – Вероятность ЦМВ-инфекции в течение +180 дней после трансплантации в зависимости от пола реципиента

Таким образом, было показано, что пол пациента не влияет на количество ЦМВ-специфических цитотоксических лимфоцитов, однако ЦМВ-инфекцию чаще отмечают у реципиентов женского пола ($p = 0,035$).

Кроме того, мы проанализировали влияние пола пары Д / Р на вероятность ЦМВ-инфекции и, как указано на рисунке 7, в группе, где донор женского пола вероятность ЦМВ-инфекции выше (81,9%, $p = 0,066$).

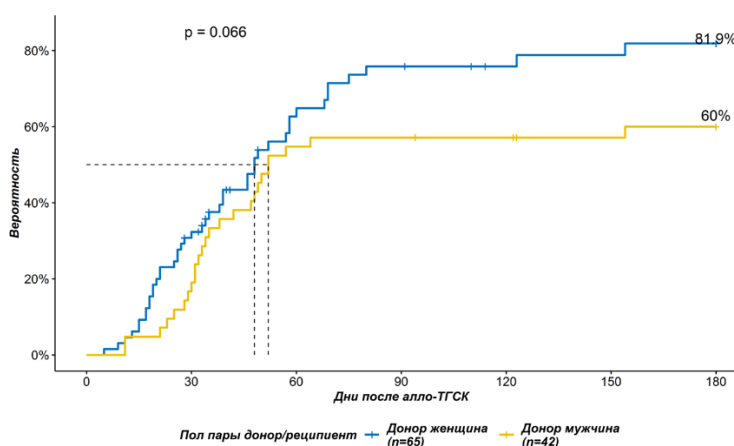


Рисунок 7 – Влияние пола пары донор / реципиент на вероятность ЦМВ-инфекции

Далее мы выделили четыре варианта пар Д / Р в зависимости от пола и оценили общую вероятность ЦМВ-инфекции (рисунок 8). Показано, что в случае, когда реципиентом и донором выступает женщина, вероятность ЦМВ-инфекции выше (80,2%, $p=0,066$).

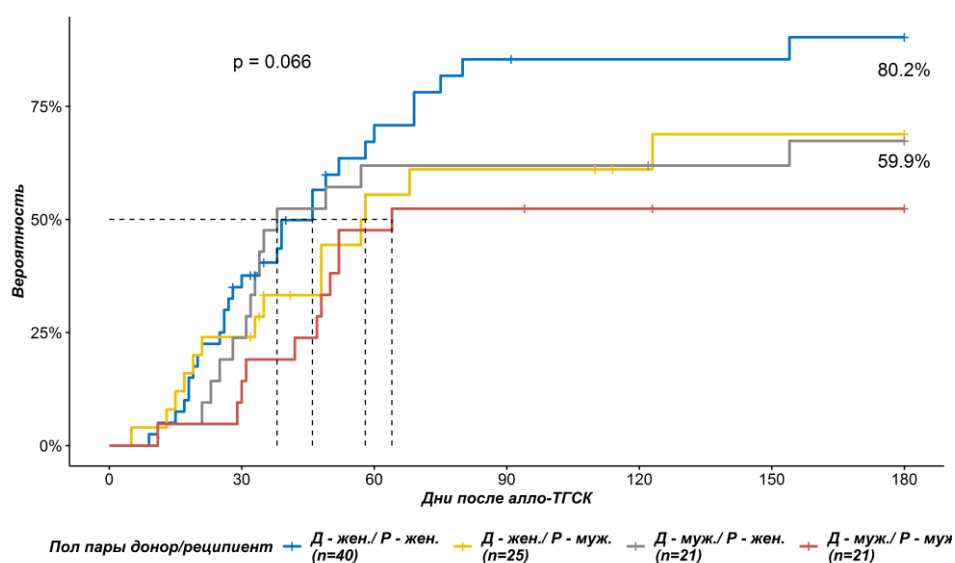


Рисунок 8 – Общая вероятность ЦМВ-инфекции в течение +180 дней после трансплантации в зависимости от варианты пары Д / Р

Таким образом, пол реципиента не влияет на абсолютное число ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) после алло-ТГСК, однако частота ЦМВ-инфекции выше в случае реципиента женского пола ($p = 0,035$) и составляет 80,2%.

Влияние серологического статуса пары донор-реципиент на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов и на частоту возникновения цитомегаловирусной инфекции после трансплантации

На рисунке 9 отображен график, демонстрирующий, что к +90 дню достоверные различия отмечали в парах Д- / Р- и Д+ / Р+ ($p = 0,01$) и к +180 дню различия также сохранялись для этой группы ($p = 0,024$). В нашем исследовании в группе Д- / Р-, где ни донор, ни реципиент не имели антител IgG к ЦМВ, отмечали самое низкое абсолютное число ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) за весь период наблюдения. Восстановление ЦМВ-специфичного иммунитета у этой когорты больных проходило наиболее медленно.

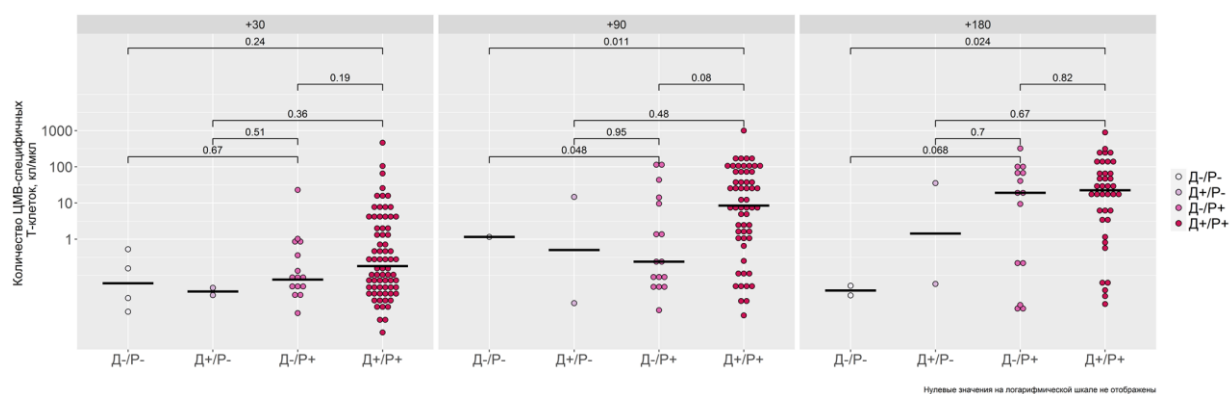


Рисунок 9 – Влияние серологического статуса пары Д / Р на реконституцию ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) после алло-ТГСК

Абсолютное число ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) в зависимости от серологического статуса пары Д / Р отображено в таблице 1.

Таблица 1 – Влияние серологического статуса пары донор-реципиент на количественное восстановление ЦМВ-специфических цитотоксических лимфоцитов на сроках +30, +90, +180 сутки после алло-ТГСК

Характеристика	Д- / Р- (n = 5)	Д- / Р+ (n = 19)	Д+ / Р- (n = 2)	Д+ / Р+ (n = 81)	p
ЦМВ+ ЦТЛ на +30 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	0,024 (0,010–0,157)	0,058 (0,019–0,247)	0,037 (0,033–0,041)	0,115 (0,027–1,548)	0,32
ЦМВ+ ЦТЛ на +90 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	0,000 (0,000–0,290)	0,218 (0,057–9,643)	7,389 (3,703–11,076)	7,501 (0,188–53,772)	0,023
ЦМВ+ ЦТЛ на +180 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	0,028 (0,014–0,040)	19,310 (0,215–71,603)	17,706 (8,882–26,529)	18,973 (1,160–59,919)	0,14

Как указано на рисунке 10, на ранних сроках после алло-ТГСК вероятность ЦМВ-инфекции выше в группах с инфицированным реципиентом (Д- / Р+, Д+ / Р+). Развитие ЦМВ-инфекции у этой когорты больных связано с высвобождением ЦМВ из клеток-резервуаров (CD34+ гемопоэтических стволовых клеток, CD14+ моноцитов, эндотелиальных клеток) вследствие как массивного разрушения клеток-резервуаров после кондиционирования, так и дефицита CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов (лимфопении), ответственных за борьбу с ЦМВ.

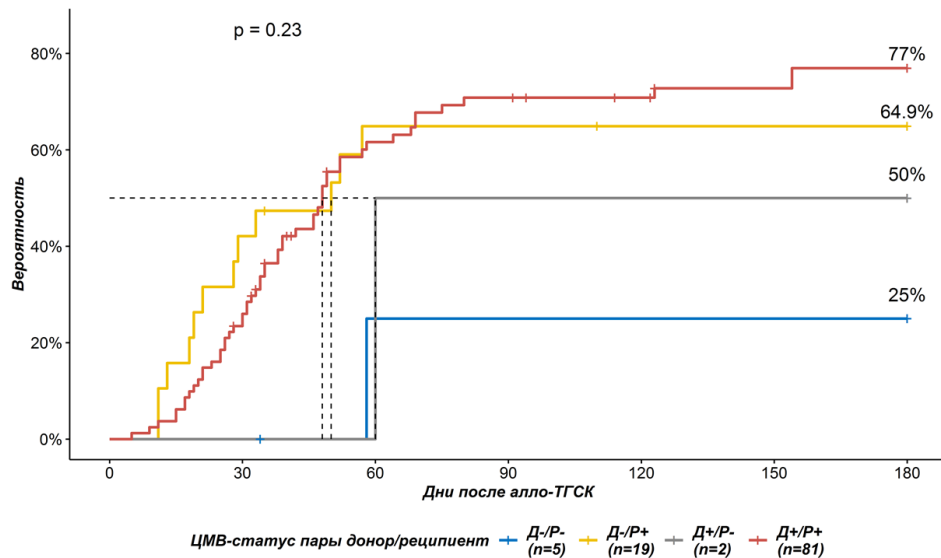


Рисунок 10 – Вероятность развития ЦМВ-инфекции в течение +180 дней после трансплантации в зависимости от серологического статуса пары Д / Р

Режим предтрансплантационного кондиционирования и его влияние на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов после трансплантации

В нашем исследовании мы оценили число ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов после алло-ТГСК и вероятность развития ЦМВ-инфекции у пациентов в зависимости от режима предтрансплантационного кондиционирования (рисунок 11, 12).

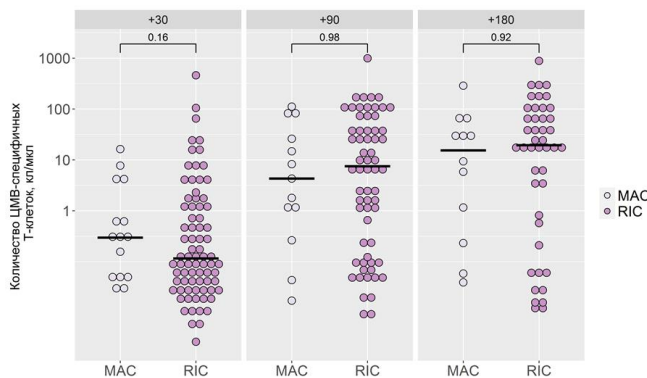


Рисунок 11 – Число ЦМВ-специфичных Т-клеток (клеток/микролитре) на сроках +30, +90, +180 сутки после алло-ТГСК в зависимости от режима предтрансплантационного кондиционирования

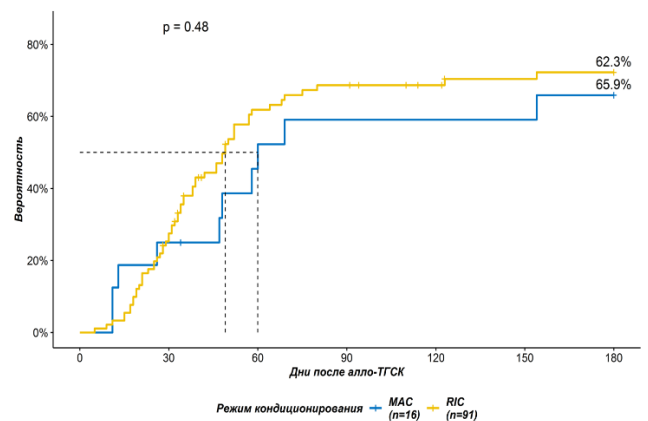


Рисунок 12 – Вероятность развития ЦМВ-инфекции у пациентов после алло-ТГСК в течение +180 дней после трансплантации в зависимости от режима кондиционирования

Наши данные также позволяют сделать вывод, что режим предтрансплантационного кондиционирования не влияет на число ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) и вероятность развития ЦМВ-инфекции.

Влияние источника трансплантата на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток

Анализ проводили для двух основных источников гемопоэтических стволовых клеток – костный мозг (n = 21) и стволовые клетки крови (n = 86). На рисунке 13 показано, что на всех исследуемых контрольных точках наблюдали большее количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) при использовании КМ в качестве источника трансплантата. Так, статистически значимые различия отмечали на +30 день, где абсолютное количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) для КМ составило 1,422 кл/мкл (0,258–6,994) против 0,065 кл/мкл (0,019–0,315) для СКК (p = 0,00072).

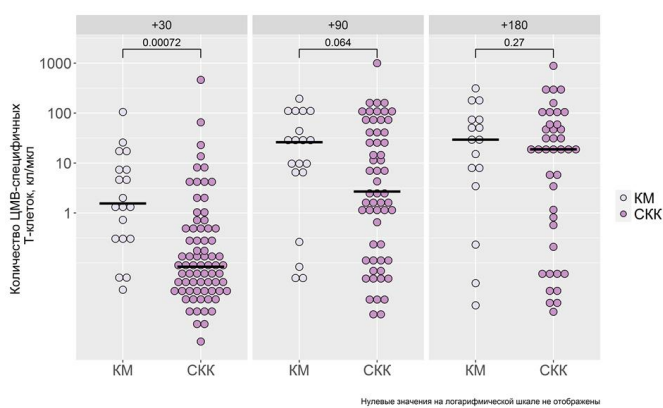


Рисунок 13 – Количество ЦМВ-специфичных Т-клеток (клеток/микролитре) на сроках +30, +90, +180 сутки после алло-ТГСК в зависимости от источника трансплантата

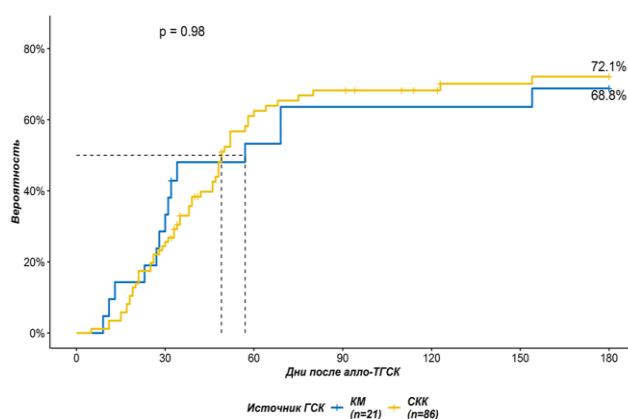


Рисунок 14 – Вероятность развития ЦМВ-инфекции в течение +180 дней после трансплантации в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток

С одной стороны полученные данные противоречат тому, что в СКК содержится большее число Т-клеток, что ведет к более быстрому восстановлению Т-клеточного иммунитета, однако, с другой стороны, известно, что использование СКК сопряжено с более высокой вероятностью развития острой РТПХ и необходимостью назначения более «высокоагрессивных» иммуносупрессивных препаратов, а также, что этот источник трансплантата применяется при трансплантации преимущественно от неродственных и гаплоидентичных доноров, где широко применяется ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция. Тем не менее, как указано на рисунке 14, вероятность развития ЦМВ-инфекции при использовании КМ и СКК сопоставима (p = 0,98).

Вид трансплантации и реконституция ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов

На +30 день наибольшее количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) наблюдали при выполнении алло-ТГСК от родственного совместимого донора (1,761 кл/мкл (0,265–7,746)), что являлось достоверно значимым ($p < 0,001$), на сроке на +90 день ($p = 0,002$) число ЦМВ-ЦТЛ составляло 27,196 кл/мкл (6,752–93,961). Только на сроке +180 дней определяли динамику увеличения абсолютного числа ЦМВ-специфичных Т-клеток для иных видов донора ($p = 0,017$). Так, максимальное число ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) наблюдали при трансплантации от неродственного совместимого донора – 60,429 (16,960–112,318). Число ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) при родственном совместимом доноре на +180 день составило 41,505 кл/мкл (7,426–145,841).

Вид донора при алло-ТГСК, как фактор, влияющий на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-клеток, невозможно рассматривать без сопоставления с режимами профилактики РТПХ, применяемыми для каждого вида донора. Ввиду наибольшего риска развития РТПХ у пациентов после алло-ТГСК от неродственного частично совместимого и родственного гаплоидентичного донора, проводимая ИСТ должна быть наиболее «высокоагрессивна». Так, в группе гаплоидентичных ТГСК наиболее частыми методиками профилактики РТПХ являются *in vivo* (ПТ-ЦФ) и *in vitro* деплеция (TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция), что напрямую сопряжено с отсроченной реконституцией иммунитета ввиду «механического» или «химического» удаления Т-клеток. Аналогичный принцип наблюдается и при неродственных несовместимых алло-ТГСК, где в подавляющем числе случаев используют ПТ-ЦФ в качестве профилактики РТПХ.

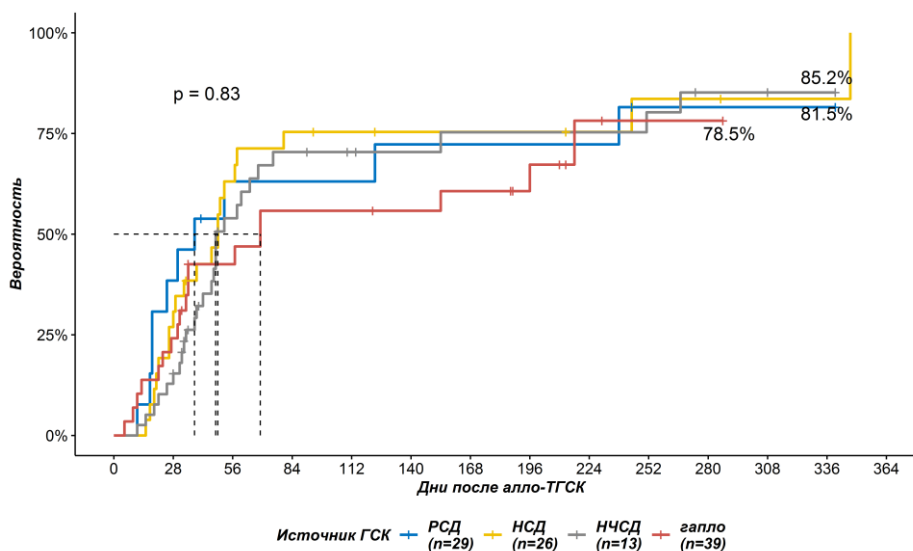


Рисунок 15 – Влияние вида донора на вероятность развития ЦМВ-инфекции в течение +180 дней после трансплантации

В нашей работе мы оценили влияние вида донора на вероятность развития ЦМВ-инфекции. Результаты, отображенные на рисунке 15, демонстрируют, что выявление ЦМВ-инфекции сопоставимо для всех видов донора ($p = 0,83$).

Таким образом, вид донора является значимым фактором, влияющим на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-клеток у пациентов после алло-ТГСК, но напрямую на саму реконституцию он не влияет. Вероятность развития ЦМВ-инфекции сопоставима в исследуемых группах ($p = 0,83$).

Режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» и его влияние на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов после трансплантации

Абсолютное количество ЦМВ-специфических цитотоксических лимфоцитов на разных сроках после алло-ТГСК отражено в таблице 2. Режимы профилактики РТПХ, включающие ПТ-ЦФ и $TCR\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, продемонстрировали наименьшее количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) на +30 день: 0,052 кл/мкл (0,017–0,163) против 0,031 кл/мкл (0,000–0,119), соответственно, и аналогично на +90 день: 7,741 кл/мкл (1,373–40,015) против 0,918 кл/мкл (0,015–2,419), соответственно. К +180 дню в группе с $TCR\alpha\beta$ -/CD19-деплецией отмечался прирост числа ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) до 1,160 кл/мкл (0,438–17,973).

Таблица 2 – Влияние режима профилактики РТПХ на количественное восстановление ЦМВ-специфических цитотоксических лимфоцитов на сроках +30, +90, +180 сутки после алло-ТГСК

Характеристика	Другое (n = 8)	АТГ (n = 22)	АТГ + ЦФ (n = 12)	ЦФ (n = 52)	$TCR\alpha\beta$ -/CD19- деплеция (n = 13)	p
ЦМВ+ ЦТЛ на +30 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	0,544 (0,212– 7,562)	1,338 (0,183– 7,551)	0,052 (0,017– 0,163)	0,059 (0,024– 0,355)	0,031 (0,000– 0,119)	< 0,001
ЦМВ+ ЦТЛ на +90 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	28,951 (0,208– 101,404)	9,965 (2,378– 33,360)	0,978 (0,036– 39,597)	7,741 (1,373– 40,015)	0,918 (0,015– 2,419)	0,095
ЦМВ+ ЦТЛ на +180 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	9,403 (3,500– 42,521)	72,898 (18,596– 153,764)	0,577 (0,022– 30,363)	21,661 (15,720– 41,531)	1,160 (0,438– 17,973)	0,017

Мы проанализировали динамику восстановления ЦМВ-специфических цитотоксических лимфоцитов. Результаты отображены на рисунке 16.

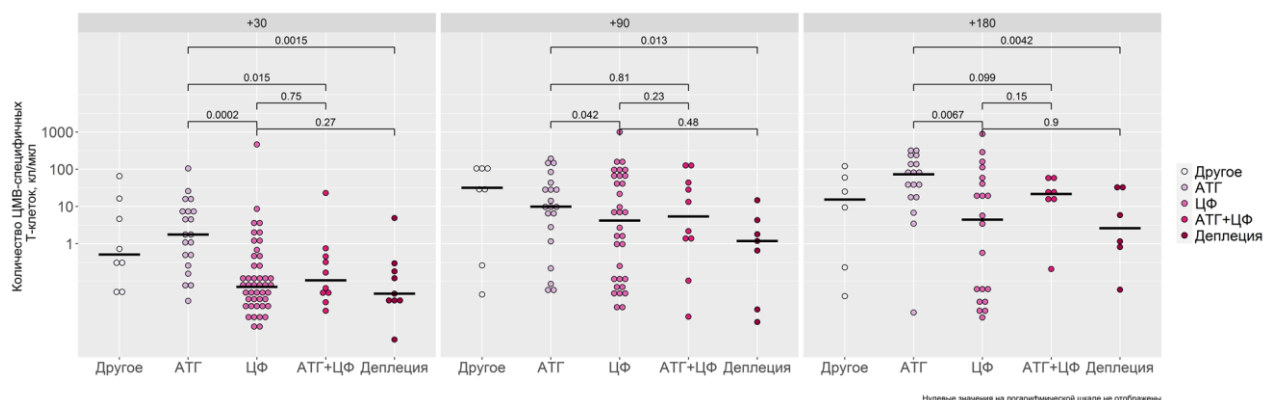


Рисунок 16 – Абсолютное число ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов на сроках +30, +90, +180 сутки после алло-ТГСК в зависимости от режима профилактики РТПХ

Наши результаты показывают, что на +30 день статистически значимые различия в количестве ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) отмечали в группах с применением АТГ и ЦФ ($p = 0,0002$), в группах с АТГ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецией ($p = 0,0015$). На +90 день достоверно значимые различия отмечали в группах пациентов с применением АТГ и Т-деплецией ($p = 0,013$), к +180 дню различия сохранялись в группе с АТГ и ПТ-ЦФ ($p = 0,0067$) и АТГ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция ($p = 0,0042$).

Несмотря на результаты, отражающие наименьшее число ЦМВ-ЦТЛ для групп с ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецией, вероятность возникновения ЦМВ-инфекции сопоставима во всех сравниваемых группах ($p = 0,87$) как продемонстрировано на рисунке 17.

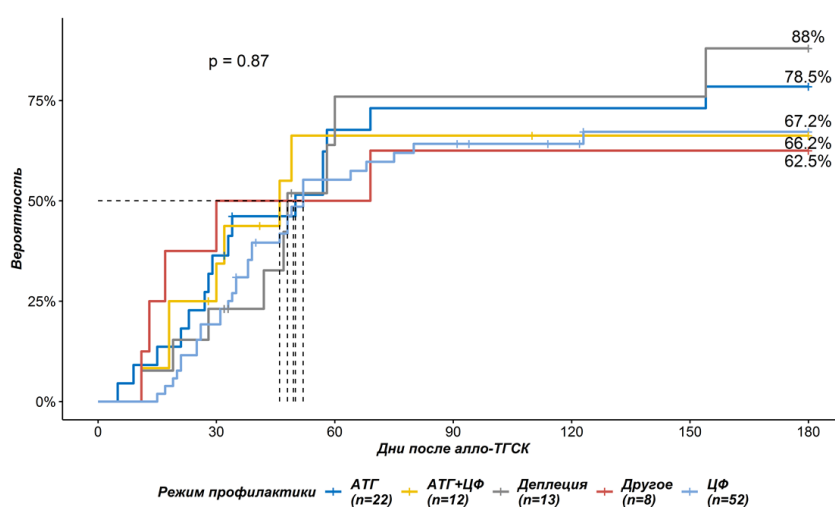


Рисунок 17 – Вероятность развития ЦМВ-инфекции в течение +180 дней после трансплантации в зависимости от режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина»

Таким образом, при применении «высокоагрессивных» режимов профилактики РТПХ, включающих ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) достоверно ниже на +30, +90, +180 день после алло-ТГСК. Применение АТГ продемонстрировало большее число ЦМВ-специфических Т-клеток на всех контрольных точках, что говорит лишь о недостаточной способности данного агента к лимфоабляции. Тем не менее, вероятность развития ЦМВ-инфекции в различных группа профилактики РТПХ не отличается.

Идентификация пациентов из группы высокого риска по развитию цитомегаловирусной инфекции

Учитывая данные о влиянии пола на ЦМВ-инфекцию в общей популяции и наши результаты, а также тот факт, что пол пары Д / Р может не совпадать, мы включили этот фактор в виде комбинации пола пары донор / реципиент и провели многофакторный анализ (рисунок 18).

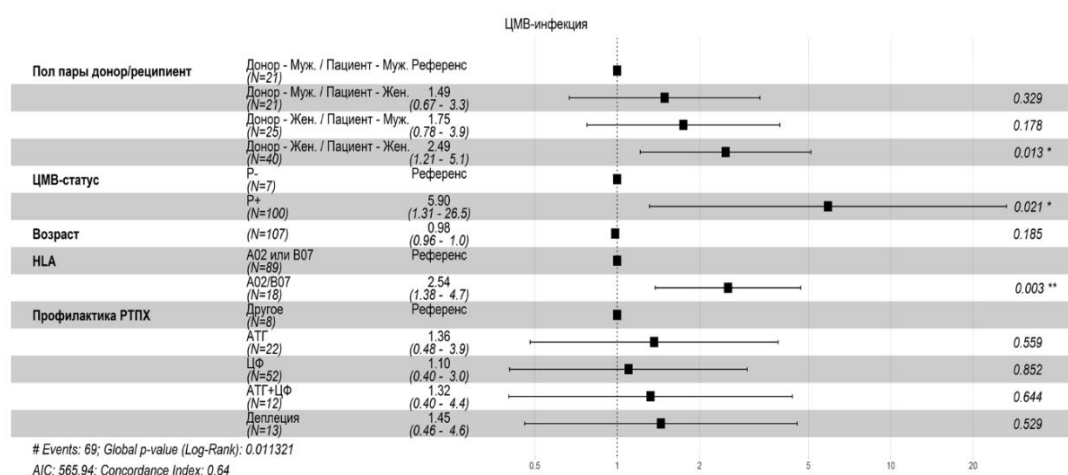


Рисунок 18 – Идентификация группы высокого риска по ЦМВ-инфекции на основании многофакторного анализа

Выявлено, что наиболее значимыми факторами, увеличивающими вероятность развития ЦМВ-инфекции, являются пол пары донор / реципиент, инфицированность реципиента цитомегаловирусом, а также вариант молекулы HLA-A*02/B*07. По результатам анализа к группе с наиболее высоким риском ЦМВ-инфекции относятся серопозитивные (HR–5,9) реципиенты женского пола, получившие трансплантацию от донора женского пола (HR–2,49) с генотипом HLA-A*02/B*07 (HR–2,54).

Трансфузия ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов донора и ее влияние на реконституцию ЦМВ-специфичного иммунитета после трансплантации

На основании полученных нами результатов, демонстрирующих, что наиболее глубокий иммунодефицит по ЦМВ-иммунитету на +30, +90, +180 день после алло-ТГСК характерен для

пациентов после «высокоагрессивных» режимов профилактики РТПХ (ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплегция), мы провели адоптивную терапию (трансфузию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов донора (ЦМВ-ТЛД)) 17 пациентам (15,7%) с этими режимами профилактики РТПХ. Далее мы провели оценку абсолютного числа ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов в группе с ЦМВ-ТЛД, а также в группе пациентов (n = 47) с аналогичными режимами профилактики РТПХ (ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплегция), но не получивших трансфузию ЦМВ-ЦТЛ (таблица 3).

Таблица 3 – Влияние трансфузии ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов на реконституцию ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов

Характеристика	Без ЦМВ-ТЛД, n = 47	ЦМВ-ТЛД, n = 17	p
ЦМВ+ ЦТЛ на +30 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	0,041 (0,009–0,111)	0,077 (0,028–0,484)	0,18
ЦМВ+ ЦТЛ на +90 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	0,092 (0,01–3,67)	7,516 (1,865–43,985)	0,013
ЦМВ+ ЦТЛ на +180 сут алло-ТГСК (медиана, МКР)	0,571 (0,021–24,532)	20,154 (11,792–30,363)	0,24

Как продемонстрировано на рисунке 19, в группе пациентов, которым выполнялась трансфузия ЦМВ-специфичных лимфоцитов, количество ЦМВ-ЦТЛ (кл/мкл) на +90 день было значимо больше по сравнению с группой без трансфузии (p = 0,013).

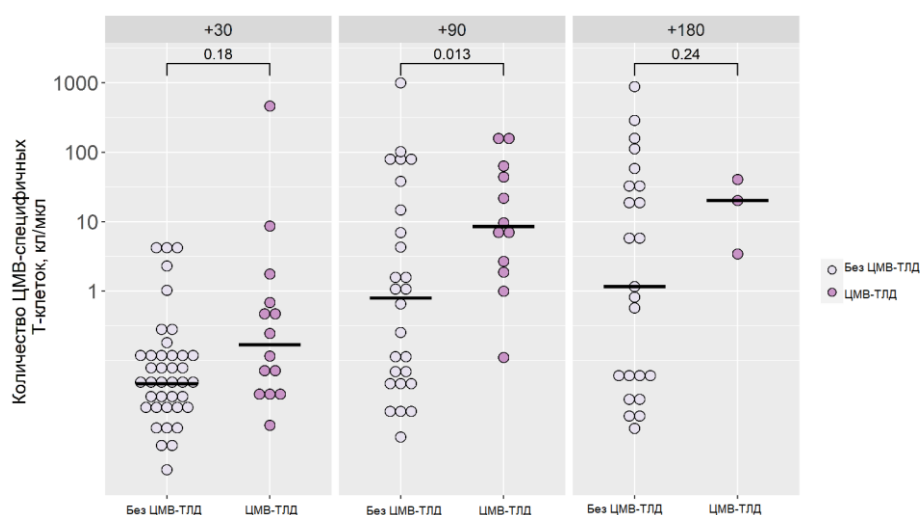


Рисунок 19 – Реконституция ЦМВ-специфических Т-клеток на сроках +30, +90, +180 сутки после алло-ТГСК в зависимости от трансфузии ЦМВ-специфичных лимфоцитов донора

Таким образом, наш анализ показал, что трансфузия донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов эффективно влияет на реконституцию ЦМВ-специфичного иммунитета после трансплантации у пациентов с «высокоагрессивными» режимами профилактики РТПХ, включающих ПТ-ЦФ и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию.

ВЫВОДЫ

1. Вероятность развития ЦМВ-инфекции в первые 180 дней после алло-ТГСК составляет 71,4% (медиана 49 дней). Такие трансплантационные факторы как режим предтрансплантационного кондиционирования ($p = 0,48$), источник трансплантата ($p = 0,98$), вид донора ($p = 0,83$), режим профилактики реакции «трансплантат против хозяина» ($p = 0,87$) значимого влияния на вероятность развития ЦМВ-инфекции не оказывают.

2. Показано, что при ЦМВ-серопозитивности пары донор / реципиент количество ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов на всех сроках исследования значимо выше, чем в других группах, и составляет на +30 день – 0,115 кл/мкл (0,027–1,548), на +90 день – 7,501 кл/мкл (0,188–53,772), на +180 день – 18,974 кл/мкл (1,160–59,919). Вариант HLA, пол реципиента не влияют на абсолютное число ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, однако вероятность ЦМВ-инфекции при генотипе HLA-A*02/B*07 и в случае, если реципиент женского пола, значимо выше и составляет 92,8% и 80,2%, соответственно ($p < 0,05$).

3. При применении в режиме профилактики реакции «трансплантат против хозяина» посттрансплантационного циклофосфамида и TCR $\alpha\beta$ -/CD19 деплеции наблюдали значимо меньшее количество ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов на +30 день – 0,059 кл/мкл (0,024–0,355) и 0,031 кл/мкл (0,000–0,119), соответственно, по сравнению с режимами профилактики на основе АТГ – 1,338 кл/мкл (0,183–7,551), ($p < 0,001$). Режим предтрансплантационного кондиционирования влияния на количество ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток не оказывает.

4. Установлено, что после «высокоагрессивных» режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (посттрансплантационный циклофосфамид, TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция) наблюдается наиболее глубокий дефицит ЦМВ-специфичных Т-клеток. К группе же с наиболее высоким риском развития ЦМВ-инфекции относятся серопозитивные (HR–5,9) реципиенты женского пола, получившие трансплантацию от донора женского пола (HR–2,49) с генотипом HLA-A*02/B*07 (HR–2,54).

5. Продемонстрирована иммунологическая эффективность трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации аллогенных

гемопозитических стволовых клеток с использованием «высокоагрессивных» режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (посттрансплантационный циклофосфамид, TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция). После трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов абсолютное число ЦМВ-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов на +90 день после трансплантации значительно выше в группе с трансфузией донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов по сравнению с группой без инфузии (7,516 кл/мкл (1,865–43,985) против 0,092 (0,01–3,67), $p = 0,013$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обсуждение протоколов мониторинга, профилактики и превентивной терапии ЦМВ-инфекции должно проводиться трансплантационным центром, а протоколы мониторинга ЦМВ-инфекции должны применяться индивидуально для пациентов после трансплантации, в том числе и для реципиентов женского пола, имеющих донора женского пола с генотипом HLA-A*02/B*07.

2. Донором для ЦМВ-серонегативного пациента должен рассматриваться ЦМВ-серонегативный донор для уменьшения вероятности инфицирования реципиента уже после трансплантации.

3. Пациентам, которым в качестве режима профилактики реакции «трансплантат против хозяина» применяют посттрансплантационный циклофосфамид и TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецию, оправдано выполнение трансфузии донорских ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов до +100 дня после трансплантации аллогенных гемопозитических стволовых клеток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дмитрова А.А. [и др.]. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопозитических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения / Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Туполева Т.А., Савченко В.Г. // Трансплантология. – 2022. – Т. 14. – № 2. – С. 210-225.

2. Дроков М.Ю. [и др.]. Факторы риска повторных госпитализаций после трансплантации аллогенных гемопозитических стволовых клеток / Дроков М.Ю., Дмитрова А.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Усикова Е.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 89-94. М.В., Паровичникова Е.Н. // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67. – № S2. – С. 192.

3. Дмитрова А.А. [и др.]. Влияние режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на восстановление ЦМВ-специфичного Т-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Шмаров В.А., Кузьмина Л.А., Попова Н.Н., Васильева В.А., Довыденко М.В., Королева О.М., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Конова З.В., Никифорова Н.М., Ахмедов М.И., Масликова У.В., Старикова О.С., Кирюхин Д.О., Ефимов Г.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. – С. 139.
4. Дмитрова А.А. [и др.]. Реконституция ЦМВ-специфического Т-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Вагида М.С., Кирюхин Д.О., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Довыденко М.В., Королева О.М., Дубняк Д.С., Конова З.В., Ахмедов М.И., Никифорова Н.М., Масликова У.В., Старикова О.С., Омарова Ф.А., Кольгаева Э.И., Ефимов Г.А., Паровичникова Е.Н. // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 87-88.
5. Dmitrova A.A. [и др.]. Antiviral immunity in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during the post-engraftment period / Dmitrova A.A., Shmarov V.A., Drovkov M.Y., Kuzmina L.A., Popova N.N., Mikhaltsova E.D., Vasilyeva V.A., Dovydenko M.V., Koroleva O.M., Dubnyak D.S., Konova Z.V., Usikova E.V., Maslikova U.V., Starikova O.S., Kiryukhin D.O., Efimov G.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 51-53.
6. Dmitrova A. [и др.]. CMV-specific T-cell reconstitution as a key factor for identification of candidates for CMV-specific lymphocytes infusion / Dmitrova A., Shmarov V., Drovkov M., Kuzmina L., Popova N., Mikhaltsova E., Vasilyeva V., Dovyidenko M., Koroleva O., Dubnyak D., Konova Z., Usikova E., Maslikova U., Starikova O., Kiryukhin D., Efimov G., Parovichnikova E., Savchenko V. // HemaSphere. – 2019. – Т. 3. – № S1. – С. 1037.
7. Малеева А.В. [и др.]. Терапия и профилактика цитомегаловирусной инфекции у посттрансплантационных больных с помощью специфичных Т-лимфоцитов / Малеева А.В., Сердюк Я.В., Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Камельских Д.В., Кузьмина Л.А., Гапонова Т.В., Ефимов Г.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 89-90.
8. Дмитрова А.А. [и др.]. Влияние ЦМВ-серопозитивности в парах донор / реципиент на частоту возникновения ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Туполева Т.А., Кузьмина

Л.А., Васильева В.А., Довыденко М.В., Попова Н.Н., Ахмедов М.И., Никифорова Н.Н., Дубняк Д.С., Старикова О.С., Тихомиров Д.С., Демин

9. Dmitrova A. [и др.]. The impact of immunosuppression on reconstitution of CMV-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Dmitrova A., Drovkov M., Tupoleva T., Tikhomirov D., Kuzmina L., Vagida M., Efimov G., Parovichnikova E. // HemaSphere. – 2022. – Т. 6. – № S3. – С. 1219-1220.

10. Дмитрова А.А. [и др.]. Влияние серологического статуса донора и реципиента на восстановление противовирусного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Вагида М.С., Кирюхин Д.О., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Довыденко М.В., Королева О.М., Дубняк Д.С., Конова З.В., Ахмедов М.И., Никифорова Н.М., Масликова У.В., Старикова О.С., Омарова Ф.А., Кольгаева Э.И., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Демин М.В. и др. // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2021. – Т. 10. – № 3. – С. 69-71.

11. Дмитрова А.А. [и др.]. Факторы, ассоциированные с высокой вероятностью повторной госпитализации у больных с острыми лейкозами в течение первого года после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора / Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Васильева В.А., Королева О.М., Конова З.В., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63. – № S1. – С. 130.

12. Drovkov M.Y. [и др.]. Impact of non-CMV specific intravenous immunoglobulin on intravenous ganciclovir effectiveness / Drovkov M.Y., Tikhomirov D.S., Kuzmina L., Tupoleva T.A., Vasilyeva V., Popova N., Mikhaltsova E., Koroleva O., Dubnyak D., Sidorova A., Usikova E., Konova Z., Dmitrova A., Gaponova T.V., Parovichnikova E., Savchenko V.G. // Blood. – 2018. – Т. 132. – № S1. – С. 5741.

13. Dmitrova A.A. [и др.]. Impact of using posttransplant high-dose cyclophosphamide (PT-CY) on the length of hospital stay in patients with acute leukemia in complete remission / Dmitrova A.A., Drovkov M.Y., Kuzmina L.A., Popova N.N., Mikhaltsova E.D., Dubnyak D.S., Vasilyeva V.A., Koroleva O.M., Konova Z.V., Sidorova A.A., Usikova E.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2018. – Т. 7. – № 3. – С. 40-42.

14. Омарова Ф.А. [и др.]. Влияние HLA-совместимости между реципиентом и донором на восстановление Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Омарова Ф.А., Попова Н.Н.,

Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Дроков М.Ю., Старикова О.С., Масликова У.В., Конова З.В., Кольгаева Э.И., Михальцова Е.Д., Довыденко М.В., Королева О.М., Дмитрова А.А., Дубняк Д.С., Ахмедов М.И., Гармаш А.С., Никифорова К.А., Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Гальцева И.В. и др. // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2021. – Т. 10. – № 3. – С. 59-61.

15. Масликова У.В. [и др.]. Реконституция CD8+ Т-клеток памяти у пациентов после гаплоидентичной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови / Масликова У.В., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Довыденко М.В., Конова З.В., Дмитрова А.А., Дубняк Д.С., Старикова О.С., Камельских Д.В., Гальцева И.В., Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. – С. 177-178.

16. Попова Н.Н. [и др.]. Реконституция Т-клеток памяти костного мозга у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Масликова У.В., Михальцова Е.Д., Васильева В.А., Королева О.М., Конова З.В., Дмитрова А.А., Довыденко М.В., Старикова О.С., Дубняк Д.С., Никифорова Н.М., Ахмедов М.И., Омарова Ф.А., Кузьмина Л.А., Масчан М.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. и др. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. – С. 97-98.

17. Попова Н.Н. [и др.]. Динамика восстановления субпопуляций Т-клеток памяти у пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Масликова У.В., Омарова Ф.А., Э.И., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Конова З.В., Дмитрова А.А., Довыденко М.В., Старикова О.С., Дубняк Д.С., Кольгаева Ахмедов М.И., Васильева В.А., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. и др. // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 18-20.

18. Popova N. [и др.]. Comparison of the impact of ATG/PT-CY-based and TCR $\alpha\beta$ -depletion as GVHD prophylaxis regimens on the recovery of memory T-cell compartment / Popova N., Drovkov M., Davydova Y., Kapranov N., Mikhaltsova E., Koroleva O., Vasilyeva V., Nareyko M., Dubnyak D., Konova Z., Dmitrova A., Usikova E., Kazachenok A., Muzalevskii Y., Kamelskikh D., Dvirnyk V., Galtseva I., Gaponova T., Maschan M., Kuzmina L. et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2019. – Т. 54. – № S. – С. 482-483.

19. Popova N.N. [и др.]. Reconstitution of CD8+ T-memory cells after different GVHD prophylaxis regimens in acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation / Popova N.N., Drovkov M.Y., Davydova Y.O., Kapranov N.M., Maslikova U.V., Mikhaltsova E.D., Vasilyeva V.A.,

Koroleva O.M., Konova Z.V., Dmitrova A.A., Dovydenko M.V., Starikova O.S., Dubnyak D.S., Kamelskikh D.V., Galtseva I.V., Gaponova T.V., Maschan M.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. et al. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 97-99.

20. Drovkov M. [и др.]. Various GVHD prophylaxis regimens influence differently T-memory cell subsets recovery after allogeneic stem cell transplantation in leukemia patients / Drovkov M., Popova N., Parovichnikova E., Kuzmina L., Davydova J., Kapranov N., Mikhaltsova E., Koroleva O., Vasilyeva V., Dubnyak D., Konova Z., Sidorova A., Usikova E., Dmitrova A., Galtseva I.V., Maschan M., Savchenko V.G. // Blood. – 2018. – Т. 132. – № S1. – С. 5717.

21. Popova N.N. [и др.]. Recovery of memory T cells after alternative prophylaxis regimens of acute graft-versus-host disease (aGVHD) in leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation / Popova N.N., Drovkov M.Y., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Davydova J.O., Kapranov N.M., Mikhaltsova E.D., Koroleva O.M., Vasilyeva V.A., Dubnyak D.S., Konova Z.V., Sidorova A.A., Usikova E.V., Dmitrova A.A., Galtseva I.V., Maschan M.A., Savchenko V.G. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2018. – Т. 7. – № 3. – С. 96-101.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АТГ – антитимоцитарный глобулин

Д / Р – пара донор / реципиент

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

КМ – костный мозг

ПТ-ЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СКК – стволовые клетки крови

ЦМВ-инфекция – цитомегаловирусная инфекция

ЦМВ-ТЛД – трансфузия ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов донора

ЦМВ-ЦТЛ – ЦМВ-специфичные цитотоксические лимфоциты

CD – (cluster of differentiation) кластер дифференцировки

HLA – Human Leukocyte Antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)

МАС – myeloablative conditioning (миелоаблативный режим кондиционирования)

МНС – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)

TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеция – деплеция альфа/бета Т-лимфоцитов и CD19-деплеция

RIC – reduced intensity conditioning (режим кондиционирования пониженной интенсивности)