

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ В-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С.В. Чулкова<sup>1,2</sup>, Н.Н. Субботина<sup>3</sup>, Г.Д. Петрова<sup>1</sup>, Н.В. Сидорова<sup>1</sup>, О.П. Колбацкая<sup>1</sup>,  
Н.Н. Тупицын<sup>1</sup>, А.Ю. Нуртазина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1а;

<sup>3</sup>Клиническая больница «МЕДСИ»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Светлана Васильевна Чулкова [chulkova@mail.ru](mailto:chulkova@mail.ru)

Восстановление В-клеточного звена иммунитета — это ключевая составляющая успешности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В большинстве случаев восстановление В-лимфопоэза является медленным и часто незавершенным процессом, который сопровождается снижением толерантности реципиента к бактериальным, вирусным, грибковым патогенам. На этот процесс оказывает влияние ряд факторов, определяющих его эффективность и темп. Важно восстановление не только численности В-клеточной популяции, но и их функциональной полноценности. В статье проводится анализ современных данных литературы о значимости восстановления В-клеточного иммунитета после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, обзор основных факторов, влияющих на процесс В-лимфопоэза, и их прогностической составляющей.

**Ключевые слова:** адаптивный иммунитет, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, врожденный иммунитет, восстановление иммунитета, В-клетки

**Для цитирования:** Чулкова С.В., Субботина Н.Н., Петрова Г.Д. и др. Восстановление В-клеточного иммунитета после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):22–30.

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-22-30



## RECONSTITUTION OF B-CELLS IMMUNITY AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

S.V. Chulkova<sup>1,2</sup>, N.N. Subbotina<sup>3</sup>, G.D. Petrova<sup>1</sup>, N.V. Sidorova<sup>1</sup>, O.P. Kolbatskaya<sup>1</sup>, N.N. Tupitsyn<sup>1</sup>, A.U. Nurtazina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Clinical Hospital "MEDSI"; 5, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
8 Build 2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

The restoration of B-cell immunity is a key component of the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In most cases, the restoration of B-lymphopoiesis is a slow and often incomplete process, which is accompanied by a decrease in the tolerance of the recipient to bacterial, viral, fungal pathogens. This process is influenced by a number of factors that determine its effectiveness and pace. It is important to restore not only the size of the B-cell population, but also their functional usefulness. The article provides an analysis of modern literature data on the significance of the restoration of B-cell immunity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, a review of the main factors affecting the process of B-lymphopoiesis, and their prognostic component.

**Key words:** adaptive immunity, allogeneic haematopoietic stem cell transplant, innate immunity immunoreconstitution, B-cells

**For citation:** Chulkova S.V., Subbotina N.N., Petrova G.D. et al. Reconstitution of B-cells immunity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):22–30. (In Russ.).

### Введение

Восстановление В-клеточного иммунитета реципиента — одно из условий успешности проведенной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), поскольку посттрансплантационный период сопряжен с риском развития инфекционных осложнений. Согласно данным литературы, такие осложнения являются ведущей причиной низкой безрецидивной выживаемости [1–5].

Довольно сложный путь пройден исследователями со времен первой аллогенной трансплантации. Впервые она была осуществлена в 1957 г. [6]. Спустя 10 лет в научном сообществе появилась публикация Жоржа Мате, в которой сообщалось об успешном приживлении костного мозга (КМ) от сиблинга у больного острым лейкозом [7]. Автором был описан мощный антилейкемический эффект [7]. К сожалению, несмотря на успешность самой алло-ТГСК, у реципиента на фоне хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развилась вирусная инфекция, что привело к летальному исходу. На протяжении многих последующих лет ученые разрабатывали подходы в терапии инфекционных осложнений, режимы предтрансплантационной подготовки реципиента, методы профилактики РТПХ. Вместе с тем осваивались новые источники получения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Все это привело к тому, что алло-ТГСК стали проводить регулярно, одновременно расширялись и показания к ним [8]. В настоящее время алло-ТГСК выполняют во всем мире, их число составляет свыше 60 тыс. в год [9]. Более половины всех аллогенных пересадок ГСК, по данным Европейской группы по трансплантации КМ, проводят у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [10]. Кроме того, алло-ТГСК — неотъемлемая часть терапии острых и хронических лейкозов, миелодиспластического синдрома, а также солидных опухолей [11].

С увеличением количества выполняемых алло-ТГСК приобретает большую значимость понимание процессов восстановления В-клеточного иммунитета реципиента. Многочисленные исследования, посвященные этому вопросу, свидетельствуют о том, что восстановление популяции В-клеток и их функции идет с разным темпом, зависящим от многих факторов. При этом высокая частота инфекционных осложнений после алло-ТГСК указывает на неполноценность данного процесса, который затягивается на годы [1, 5, 12–14].

### Факторы, оказывающие влияние на успешность алло-ТГСК

В России первые аллогенные трансплантации были редкими и часто заканчивались неудачами. Успешная алло-ТГСК, которая привела к длительной

ремиссии лейкоза, была выполнена в 1985 г. С течением времени менялись показания к алло-ТГСК, внедрялись в практику новые лабораторные методы HLA-типирования, разрабатывались оптимальные режимы предтрансплантационной подготовки реципиента, пополнялся арсенал лекарственных средств сопроводительной терапии. Значительным стимулом для развития технологий проведения алло-ТГСК послужило знание о том, что успешность алло-ТГСК связана не только с противоопухолевым воздействием предтрансплантационного химиолучевого лечения, но и с наличием феномена «трансплантат против опухоли», который заключается в том, что Т-лимфоциты донора распознают опухолевые клетки больного как «чужие» и разрушают их [15, 16]. На сегодняшний день этот факт позволяет использовать в качестве режима кондиционирования при алло-ТГСК не только миелоаблативный, обладающий значительной степенью органной токсичности, но и немиелоаблативный режим [17]. Такая подготовка легче переносится больными, обладает меньшей органной токсичностью, в то же время она содержит иммунодепрессанты в дозах, способных обеспечить приживление трансплантата [17]. Учеными признано, что данная технология позволяет снизить частоту осложнений и в конечном итоге — летальность, связанную непосредственно с проведением алло-ТГСК.

Как показывают результаты многочисленных исследований, выбор источника получения ГСК — важный фактор, определяющий успешность алло-ТГСК. Источниками ГСК могут служить КМ, периферические стволовые клетки (ПСК), пуповинная/плацентарная кровь (ППК). Оптимальным донором для алло-ТГСК является HLA-идентичный родственный донор, как правило, сиблинг. Однако только 20 % больных имеют совместимого родственного донора [8]. При отсутствии HLA-идентичного донора рассматривается возможность проведения алло-ТГСК с использованием ГСК из альтернативных источников. Такими источниками могут быть HLA-совместимый неродственный донор, частично совместимый неродственный донор, гаплоидентичный родственный донор и ППК, образцы которой приходится объединять для пересадки одному пациенту из-за низкой клеточности материала [8]. При гаплоидентичной алло-ТГСК в качестве доноров стволовых клеток выступают, как правило, родственники 1-й линии: родители, сиблинги, братья, сестры, которые частично совместимы с реципиентом по крайней мере по одному гаплотипу.

Сообщается, что основной причиной безрецидивной смертности реципиентов после алло-ТГСК являются инфекции [1–5]. Среди факторов, влияющих на риск развития последних, выделяют статус гематологического заболевания к моменту трансплантации,

иммуносупрессивную терапию, применение моно- и поликлональных антител на предшествующих этапах лечения, в том числе в режимах кондиционирования. В последнее время использование режимов кондиционирования пониженной токсичности при алло-ТГСК привело к тому, что бактериальные инфекции встречаются реже, чем после обычных миелоаблативных режимов [17]. Вместе с тем, к сожалению, нередко встречаются вирусные инфекции. Например, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) выступает наиболее частой причиной летальности после алло-ТГСК, достигающей 70 % [10]. Мониторинг ЦМВ проводится 2 раза в неделю как минимум до 100-го дня. Однако развитие ЦМВ может происходить и в более поздние сроки, особенно у больных с РТПХ.

Накопленный мировой опыт свидетельствует, что угнетение В-клеточного иммунитета повышает риски инфекционных осложнений после алло-ТГСК. Поэтому решающим показателем успеха становится полноценное восстановление иммунного ответа реципиента. В связи с этим важно принимать во внимание, что проводимые лечебные мероприятия (химиотерапия, лучевая терапия, собственно алло-ТГСК) влекут нарушения КМ-микроокружения, и эти изменения негативно отражаются на восстановлении В-клеточного звена иммунной системы [18]. Ученые установили, что процесс восстановления В-лимфопоэза после алло-ТГСК идет медленно и задерживается на длительный период времени [19, 20]. Кроме того, угнетение тимопоэза до трансплантации в результате цитотоксического действия лекарственных препаратов или облучения также может задерживать восстановление В-клеточного иммунитета [21, 22].

Таким образом, восстановление иммунного ответа при алло-ТГСК крайне важно. Присутствующие в трансплантате донорские иммунные клетки опосредуют эффект «трансплантат против опухоли», обеспечивают защиту от инфекций, в том числе условно-патогенных, сдерживают РТПХ, однако это не быстрый процесс, и он начинается с восстановления врожденного иммунитета, что может занимать от нескольких месяцев до года, в то время как с момента приживления трансплантата до полного возрождения адаптивного иммунитета требуется 2 года или более [23–26]. Особенно это касается функционального восстановления В-клеток, которое следует за нормальным В-клеточным онтогенезом [27, 28].

#### Восстановление популяции В-клеток

В первые несколько месяцев после алло-ТГСК уровни циркулирующих В-клеток очень низкие. Восстановление относительного количества В-клеток после алло-ТГСК у большинства больных начинается с 3-го месяца, достигая нормальных значений

к 1–2-му году, но в последующем их уровни постепенно снижаются. Абсолютное количество В-клеток достигает нормальных значений ближе к 12-му месяцу, однако у реципиентов с РТПХ их восстановление в дальнейшем задерживается [26]. Важно отметить: несмотря на то что количество В-клеток может достигать уровня нормальных значений, большинство восстанавливающихся В-клеток в 1-й год после алло-ТГСК состоит из субпопуляций транзитных (В1) и наивных зрелых В-клеток (В2). Восстановление же популяции В-клеток памяти происходит намного позднее.

В норме в процессе В-клеточного онтогенеза субпопуляции клеток В1 и клеток В2, прежде чем покинуть КМ, подвергаются селекции, которая осуществляется с участием клеток КМ-окружения [29]. Субпопуляции В1-клеток, проходящих положительную селекцию в процессе В-клеточного онтогенеза, характеризуются фенотипом  $CD19^{++}CD21^{low}CD23^{-}$  (рис. 1).

Субпопуляции В2-клеток несут на себе иммуноглобулиновый рецептор IgM, IgD, активационные антигены CD23 и CD5 на мембране отсутствуют (см. рис. 1). В2-клетки, характеризующиеся выраженной экспрессией CD23- и CD21-антигенов и IgD, подвергаются отрицательной селекции [29]. В2-клетки вовлечены в формирование адаптивного гуморального иммунного ответа. Покидая КМ, наивные зрелые В-клетки попадают в периферические лимфоидные органы, где проходит их антигензависимая дифференцировка [29].

При взаимодействии с антигеном происходит активация и пролиферация В-клеток, что выражается в экспрессии CD23, HLA-DR, утрате мембранного IgD [27, 28]. Наличие или отсутствие IgD и антигена CD27 разграничивает наивные В-клетки ( $IgD^{+}CD27^{-}$ ), В-клетки памяти без переключения классов иммуноглобулинов ( $IgM^{+}IgD^{+}CD27^{+}$ ), а также с переключением классов ( $IgM^{-}IgD^{-}CD27^{+}$ ) [30, 31]. Вместе с тем В-клетки могут быть активированы без участия Т-лимфоцита. Субпопуляции В1-клеток способны дифференцироваться в антителопродуцирующие формы без стимуляции антигеном по так называемому тимуснезависимому пути, что сопровождается синтезом преимущественно IgM [29]. Следует подчеркнуть, что В1-клетками секретируется примерно половина сывороточного IgM [32]. Этот вид ответа не сопровождается формированием клеток памяти. С учетом угнетения тимопоэза до трансплантации этот путь оказывается значительным в формировании адекватного иммунного ответа у реципиента на вирусные и бактериальные патогены. Не следует забывать, что антитела класса М играют ключевую роль в индукции апоптоза опухолевых клеток [32].

Количество транзитных В-клеток в периферической крови (ПК) у здоровых взрослых составляет

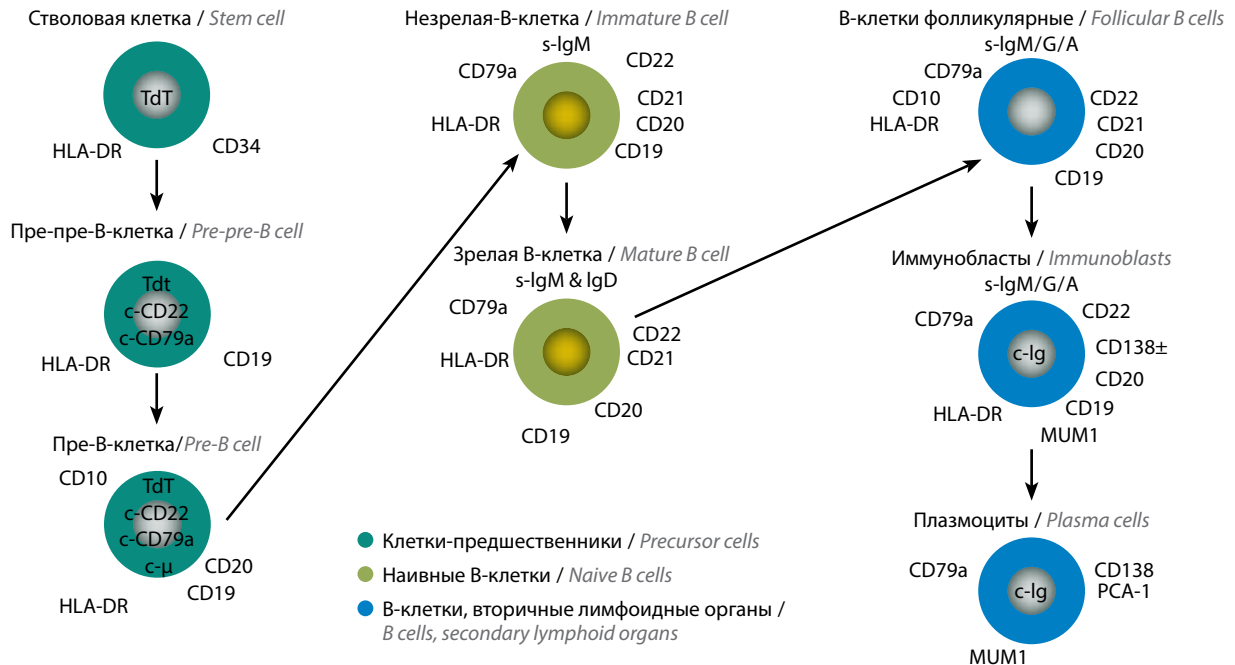


Рис. 1. В-лимфопоэз. Адаптировано из [43] с разрешения авторов

Fig. 1. B-lymphopoiesis. Adapted from [43] with permission of the authors

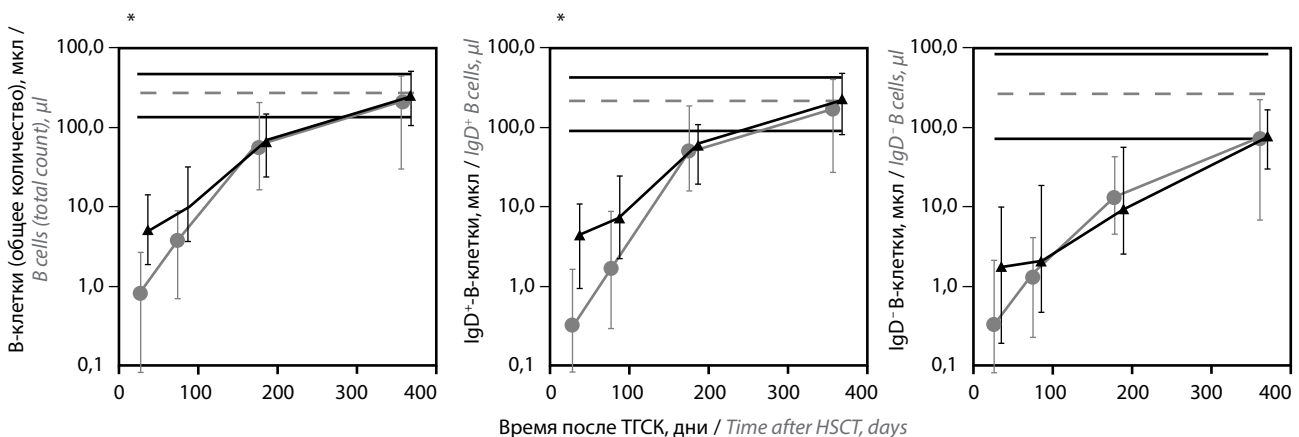


Рис. 2. Количество В-клеток после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Нормальные значения показаны в виде горизонтальных линий (жирная сплошная линия — для 10-го и 90-го перцентилей, пунктирная — для медианы); серые кружки — реципиенты костного мозга; черные треугольники — реципиенты периферических стволовых клеток. Столбики ошибок указывают на 25–75-й перцентили; \*значительная разница при  $p < 0,05$ . Адаптировано из [35] с разрешения авторов

Fig. 2. B-cells count after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). Horizontal lines represent normal values (solid line — 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentile, dashed line — median); gray circles — bone marrow recipients; black triangles — recipients of peripheral stem cells. Error bars — the 25–75<sup>th</sup> percentile; \*difference significant at  $p < 0.05$ . Adapted from [35] with permission of the authors

только 2 %, субпопуляции наивных В-клеток — около 50 %, а клеток памяти с переключением и без переключения класса Ig — примерно 10–15 % [33, 34]. В зависимости от источника ГСК численность популяции В-клеток отличается. По данным J. Storek и соавт., общее количество В-клеток, наивных и клеток памяти в 10–20 раз выше в трансплантате ПК по сравнению с КМ-трансплантатом (рис. 2) [35]. Следовательно, эти зрелые субпопуляции В-клеток пассивно

передаются в трансплантате ПК и могут быть обнаружены в большом количестве у реципиента на сроке 3 мес после трансплантации. Стоит отметить, что от источника получения ГСК зависит не только численность популяции В-клеток, но и темп ее восстановления. Как выявили исследователи, темп восстановления В-клеток быстрее у реципиентов КМ по сравнению с реципиентами ПК, что возможно из-за наличия большого количества предшественников В-клеток



в КМ-трансплантате [35]. Однако функциональная активность В-клеток при этом, по-видимому, одинакова, поскольку уровни Ig спустя 3 мес после алло-ТГСК сопоставимы при обоих видах трансплантации. При этом уровни Ig значительно ниже нормы [35].

Другая группа исследователей проанализировала результаты алло-ТГСК при использовании ППК и ПК. Оказалось, применение ППК приводит к быстрому восстановлению популяции В-клеток по сравнению с реципиентами ПК, что, по мнению авторов, отражает высокий пролиферативный потенциал клеток [36]. N. Vejanayan и соавт. также установили, что численность популяции В-клеток у реципиентов после алло-ТГСК с использованием ППК больше, чем у реципиентов ПК. Вместе с тем авторы обратили внимание, что использование в режимах кондиционирования анти timоцитарного Ig тормозило темпы восстановления В-клеточной популяции при обоих видах алло-ТГСК (независимо от источника ГСК) [37]. Негативное влияние анти timоцитарного Ig на В-лимфопоэз отмечено и другой группой ученых, которые установили, что у реципиентов, в режимах кондиционирования которых был использован анти timоцитарный Ig, в первые месяцы существенно замедляется восстановление популяции В-клеток, в частности  $CD19^+CD21^{high}CD27^-$ -наивных и  $CD19^+CD27^+$ -клеток памяти [38].

Значительное влияние на темпы восстановления популяции В-клеток оказывает острая РТПХ, которая представляет собой одно из тяжелых осложнений раннего посттрансплантационного периода [39–41]. Y. Shono и соавт. описали снижение количества предшественников В-клеток в КМ после алло-ТГСК на 30-й и 80-й день в случаях развития острой РТПХ [42].

Позднее в мультицентровом рандомизированном исследовании на большом количестве материала была доказана взаимосвязь между острой РТПХ и восстановлением В-клеточного звена после алло-ТГСК у разных групп реципиентов (КМ и ПК) [43]. У тех из них, у кого наблюдалось развитие острой РТПХ II–IV степени, количество В-клеток было значительно ниже, особенно в группе реципиентов КМ [43]. Кроме того, темпы восстановления популяции среди реципиентов КМ были медленнее, особенно при развитии острой РТПХ II–IV степени.

Активация ЦМВ как в ранний, так и в поздний посттрансплантационный период, в особенности у больных с РТПХ, также оказывает влияние на В-лимфопоэз [4, 12, 44]. Уже находясь в условиях иммунодефицита, организм реципиента сталкивается с реактивацией вирусных патогенов, что еще более усугубляет иммунодепрессию и тормозит возрождение адаптивного иммунитета. Высокая частота развития инфекции наблюдается при гаплоидентичной алло-ТГСК. Ввиду основной роли Т-лимфоцитов

в аллореактивности важное значение уделяется Т-В-клеточной деплеции, которая осуществляется путем включения в режим кондиционирования анти timоцитарного Ig или использования моноклональных антител. Учеными швейцарской группы по трансплантации ГСК был проведен ретроспективный анализ результатов гапло-ТГСК, выполненных с 1998 по 2010 г. [45]. Оказалось, что использование Т-(CD3/CD19)-В-клеточной деплеции *ex vivo* или применение анти-CD52-моноклонального антитела *in vivo* приводило к росту частоты инфекционных осложнений (рис. 3) [45]. В основном наблюдалась реактивация ЦМВ. Использование предложенной позднее методики TCR альфа/бета и CD19-деплеции, апробированной учеными из Германии, Италии, России, установило, что в первые месяцы после трансплантации сохраняется высокий риск развития тяжелых вирусных инфекций и в первую очередь ЦМВ [46].

Еще один фактор, оказывающий влияние на темпы восстановления В-лимфопоэза, – возраст реципиента. У детей старше 10 лет отмечается нарушение восстановления популяции В-клеток [47].

На основании изложенных данных о восстановлении В-клеточного звена исследователи утверждают, что развитие В-клеток до антителопродуцирующих форм происходит неполноценно. При анализе возможных причин, лежащих в основе задержки восстановления В-лимфопоэза, ученые в первую очередь рассматривают повреждение предшественников В-клеток, возникающее как результат «цитокинового шторма», а также в результате применения иммуносупрессивных препаратов в терапии РТПХ [42, 47]. Вместе с тем причиной замедления восстановления популяции может быть повреждение стромальной ниши ГСК

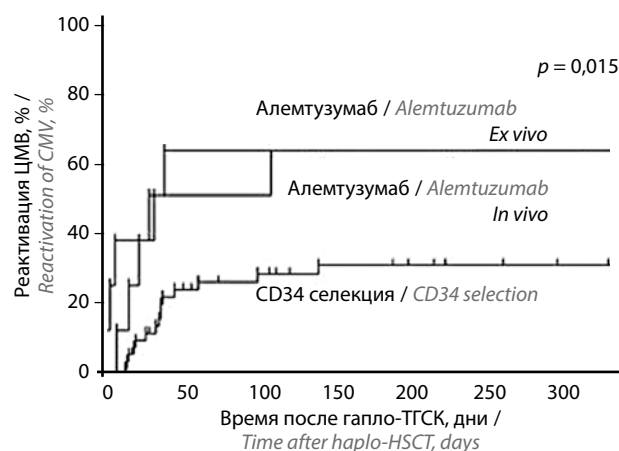


Рис. 3. Реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) после гаплотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК). Адаптировано из [45] с разрешения авторов

Fig. 3. Reactivation of cytomegalovirus infection (CMV) after haplotransplantation of hematopoietic stem cells (haplo-HSCT). Adapted from [45] with permission of the authors

в КМ, которое обусловлено как самой трансплатацией, так и предтрансплантационной подготовкой.

Из экспериментальных исследований известно, что РТПХ ограничивает дифференцировку плазматоидных дендритных клеток [24], ухудшает созревание В-клеток [48], подавляет их количество и разнообразие [49]. Результатом становится увеличение аутореактивных В-клеток [50], а также уменьшение популяции наивных В1- и транзиторных В-лимфоцитов [51]. Пониженное количество плазматоидных дендритных и В-клеток может отражать эффекты воспаления, связанные с РТПХ, которые нарушают дифференцировку стволовых клеток в плазматоидные дендритные и В-клетки, а также эффекты стероидной терапии, используемой в лечении РТПХ [52].

### Восстановление функции В-клеток

Необходимо понимать, что после алло-ТГСК важно полноценное восстановление не только количества В-клеток, но и их функции. Как известно, развитие В-лимфоцитов до антителопродуцирующих форм является сложным процессом, восстановление которого происходит поэтапно. В первые несколько месяцев после алло-ТГСК у В-клеток отсутствуют пролиферативные и дифференцировочные ответы на антигензависимую стимуляцию, что отражает их функциональную некомпетентность [53]. Только спустя 3 мес начинает восстанавливаться антителопродукция. В первую очередь нормализуется синтез IgM. Антитела класса М являются наиболее ранними в иммуногенезе, и многие из антител полиспецифичны, имея низкую аффинность, взаимодействуют с несколькими антигенами [32].

В работе группы авторов из США были изучены уровни IgM и темпы его восстановления после алло-ТГСК у реципиентов ППК и ПК [36, 37]. Ученые отметили, что уровни Ig после трансплантации на протяжении года существенно не отличаются у реципиентов ППК и ПК, что, по-видимому, отражает одинаковую функциональную незрелость субпопуляций В-клеток [37]. Вместе с тем темп восстановления продукции Ig быстрее в случае использования в качестве источника ГСК ППК [36]. Несмотря на это, у реципиентов после алло-ТГСК с использованием ППК инфекции наблюдаются значительно чаще. Так, высокий риск вирусных инфекций отмечается с 61-го по 180-й день, а с 30-го по 60-й день вероятен риск и вирусных, и бактериальных инфекций [37, 51, 54].

Что касается специфических IgG, то для восстановления их продукции, осуществляемой В-клетками памяти, требуется более длительный интервал времени. Восстановление уровней IgG после алло-ТГСК

происходит постепенно на 2-м году. В своем исследовании N. Bejanyan и соавт. изучили восстановление продукции IgG после алло-ТГСК у реципиентов в зависимости от источника получения ГСК [37]. Продукция IgG1 и IgG3 нормализуется в течение первого года после трансплантации, а дефицит IgG2 и IgG4 сохраняется в течение полутора лет. Продолжительный дефицит IgG2 может объяснить чрезмерную восприимчивость реципиентов к бактериальным инфекциям в позднем посттрансплантационном периоде.

Наиболее поздно происходит восстановление продукции IgA. Его важная роль в защите слизистых оболочек от патогенов частично объясняет продолжительный риск рецидивирующих инфекций желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей даже спустя годы после трансплантации. Следует отметить, что дефицит Ig гораздо более выражен и продолжителен у тех реципиентов, у которых развивается РТПХ, или у тех, кто получает анти timоцитарный Ig [31]. Использование в режимах кондиционирования анти timоцитарного Ig задерживает восстановление В-клеточной популяции, что объясняет сниженный уровень продукции антител [34].

Таким образом, у реципиента после алло-ТГСК наблюдается функциональная незрелость донорских лимфоцитов в сочетании с низким уровнем плазматических клеток реципиента, а также низкими уровнями Ig. Это наблюдается довольно продолжительное время, что приводит к снижению толерантности к вирусным и бактериальным патогенам после алло-ТГСК.

### Заключение

Данные научных исследований свидетельствуют о том, что успех алло-ТГСК определяется полным восстановлением В-клеточного иммунитета реципиента. Известны различные факторы, оказывающие влияние на темпы восстановления популяции В-клеток: статус гематологического заболевания, возраст реципиента, источник получения ГСК, режимы кондиционирования, терапия РТПХ. Поэтому на текущий момент остается нерешенным вопрос: каким образом возможно оказывать влияние на темпы восстановления популяции В-клеток и их функциональной зрелости? Совокупные мировые данные указывают, что основным мощным фактором, способствующим задержке возрождения В-клеточного иммунитета, служит повреждение микроокружения КМ реципиента как результат предтрансплантационной подготовки. В связи с этим крайне актуальной представляется разработка технологий, нацеленных на обеспечение защиты иммунного окружения КМ, что позволит полноценно восстановить В-клеточный иммунный ответ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Young J.H., Logan B.R., Wu J. et al. Infections after transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):359–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.013.
- Pasquini M.C., Zhu X. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides, 2015. Available by: <http://www.cibmtr.org>.
- Socie G., Stone J.V., Wingard J.R. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late effects working committee of the international bone marrow transplant registry. *N Engl J Med* 1999;341:14–21. DOI: 10.1056/NEJM199907013410103.
- Eapen M., Rocha V., Sanz G. et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:653–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70127-3.
- Parody R., Martino R., Rovira M. et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:734–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.03.007.
- Thomas E.D., Lochte H.L.Jr, Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New Engl J Med* 1957;257(11):491–6. DOI: 10.1056/NEJM195709122571102.
- Mathé G., Amiel J.L., Schwarzenberg L. et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism induced specific tolerance and possible antileukemic effects. *Blood* 1965;25:179–96.
- Субботина Н.Н., Долгополов И.С., Попа А.В. и др. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми миелоидными лейкозами: эволюция метода и собственные данные. *Онкогематология* 2014;7(2):131–6. Subbotina N.N., Dolgoplov I.S., Popa A.V. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia: evolution of the method and own data. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2014;7(2):131–6. (In Russ.).
- Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с. [Rukavitsyn O.A. Hematology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 776 p. (In Russ.).]
- Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным. *Вестник гематологии* 2015;11(3):9–28. [Gritsaev S.V., Pavlova I.E., Semenova N.Yu. Some aspects of hematopoietic stem cell transplantation to oncohematological patients. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2015;11(3):9–28. (In Russ.).]
- Carreras E., Rambaldi A. Evaluation and Counseling of Candidates. Eds.: E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty, N. Kröger. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th Ed. Cham (CH): Springer, 2019;11.
- Sauter C., Abboud M., Jia X. et al. Serious infection risk and immune recovery after double-unit cord blood transplantation without antithymocyte globulin. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(10):1460–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.02.001.
- Winston D.J., Gale R.P., Meyer D.V., Young L.S. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Med (Baltimore)* 1979;58:1–31. DOI: 10.1097/00005792-197901000-00001.
- Atkinson K., Storb R., Prentice R.L. et al. Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* 1979;53:720–31.
- Kolb H.J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371–83. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974.
- Horowitz M.M., Gale R.P., Sondel P.M. et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(3):555–62. DOI: 10.1182/blood.V75.3.555.bloodjournal753555.
- Мелкова К.Н., Петрова Г.Д., Горбунова Н.В. и др. Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления. *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):494–500. [Melkova K.N., Petrova G.D., Gorbunova N.V. et al. Classification of conditioning modes: historical background and current understanding. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):494–500. (In Russ.).] DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-5.
- Гривцова Л.Ю. Дифференцированный прогноз трансплантации стволовых клеток в онкологии. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2015. [Grivtsova L.Yu. Differentiated prognosis of stem cell transplantation in oncology. Abstract of the dissertation of a doctor of biological sciences. Moscow, 2015. (In Russ.).]
- Williams K.M., Gress R.E. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(3):579–96. DOI: 10.1016/j.beha.2008.06.003.
- Fujimaki K., Maruta A., Yoshida M. et al. Immune reconstitution assessed during five years after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(12):1275–81. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703056.
- Komanduri K.V., St John L.S., de Lima M. et al. Delayed immune reconstitution after cord blood transplantation is characterized by impaired thymopoiesis and late memory T-cell skewing. *Blood* 2007;110:4543–51. DOI: 10.1182/blood-2007-05-092130.
- Ringhoffer S., Rojewski M., Dohner H. et al. T-cell reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: assessment by measurement of the sjTREC/βTREC ratio and thymic naive T-cells. *Haematologica* 2013;98:1600–8. DOI: 10.3324/haematol.2012.072264.
- Di Ianni M., Falzetti F., Carotti A. et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. *Blood* 2011;117(14):3921–8. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311894.
- Mehta R.S., Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence* 2016;7(8):901–16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1208866.
- Storek J., Geddes M., Khan F. et al. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans. *Semin Immunopathol* 2008;30(4):425–37. DOI: 10.1007/s00281-008-0132-5.
- Bosch M., Khan F.M., Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2012;19(4):324–35. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328353bc7d.
- Storek J., Ferrara S., Ku N. et al. B cell reconstitution after human bone marrow transplantation: recapitulation of ontogeny? *Bone Marrow Transplant* 1993;12(4):387–98.

28. Gerritsen E.J., van Tol M.J., Lankester A.C. et al. Immunoglobulin levels and monoclonal gammopathies in children after bone marrow transplantation. *Blood* 1993;82(11):3493–502.
29. Привцова Л.Ю., Глухов Е.В., Чулкова С.В. и др. Особенности В-клеточного звена иммунитета у больных раком желудка после спленэктомии. *Иммунология* 2014;35(5):279–86. [Grivtsova L.Yu., Glukhov E.V., Chulkova S.V. et al. Features of B-cell immunity in patients with gastric cancer after splenectomy. *Immunologiya = Immunology* 2014;35(5):279–86. (In Russ.)].
30. Burns D.M., Tierney R., Shannon-Lowe C. et al. Memory B cell reconstitution following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is an EBV-associated transformation event. *Blood* 2015;126(25):2665–75. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665000.
31. Marie-Cardine A., Divay F., Dutot I. et al. Transitional B cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2008;127:14–25. DOI: 10.1016/j.clim.2007.11.013.
32. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В. и др. Ключевая роль популяции В-1 в иммунном ответе у больных раком желудка. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(4):64–70. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-64-70. [Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Grishchenko N.V. et al. The role of B-1 lymphocytes in antitumor immunity in patients with gastric cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(4):64–70. (In Russ.)].
33. Sims G.P., Ettinger R., Shiota Y. et al. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. *Blood* 2005;105:4390–8. DOI: 10.1182/blood-2004-11-4284.
34. Klein U., Rajewsky K., Kuppers R. Human immunoglobulin (Ig)M<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen carry somatically mutated variable region genes: CD27 as a general marker for somatically mutated (memory) B-cells. *J Exp Med* 1998;188:1679–89. DOI: 10.1084/jem.188.9.1679.
35. Storek J., Dawson M.A., Storer B. et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood* 2001;97:3380–9. DOI: 10.1182/blood.V97.11.3380.
36. Jacobson C.A., Turki A.T., McDonough S.M. et al. Immune reconstitution after double umbilical cord blood stem cell transplantation: comparison with unrelated peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:565–74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.08.018.
37. Bejanyan N., Brunstein Claudio G., Cao Qing et al. Delayed immune reconstitution after allogeneic transplantation increases the risks of mortality and chronic GVHD. *Blood Adv* 2018;2(8):909–22. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017014464.
38. Abdel-Azim H., Elshoury A., Mahadeo Kris M. et al. Humoral immune reconstitution kinetics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a maturation block of IgM memory B cells may lead to impaired antibody immune reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(9):1437–46. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.005.
39. Kalwak K., Gorczyńska E., Toporski J. et al. Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol*. 2002;118(1):74–89. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03560.x.
40. Clave E., Busson M., Douay C. et al. Acute graft-versus-host disease transiently impairs thymic output in young patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113(25):6477–84. DOI: 10.1182/blood-2008-09-176594.
41. Petersen S.L., Ryder L.P., Bjork P. et al. A comparison of T-, B- and NK-cell reconstitution following conventional or nonmyeloablative conditioning and transplantation with bone marrow or peripheral blood stem cells from human leucocyte antigen identical sibling donors. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(1):65–72. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704084.
42. Shono Y., Ueha S., Wang Y. et al. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010;115(26):5401–11. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253559.
43. Waller E.K., Logan B.R., Fei M. et al. Kinetics of immune cell reconstitution predict survival in allogeneic bone marrow and G-CSF-mobilized stem cell transplantation. *Blood Adv* 2019;3(15):2250–63. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018029892.
44. Peterson P.K., McGlave P., Ramsay N.K. et al. A prospective study of infectious diseases following bone marrow transplantation: emergence of *Aspergillus* and Cytomegalovirus as the major causes of mortality. *Infect Control* 1983;4(2):81–9. DOI: 10.1017/s0195941700057805.
45. Marek A., Stern M., Chalandon Y. et al. The impact of T-cell depletion techniques on the outcome after haploidentical hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:55–61. DOI: 10.1038/bmt.2013.132.
46. Aversa F., Pierini A., Ruggeri L. et al. The Evolution of T Cell Depleted Haploidentical Transplantation. *Front Immunol* 2019;10:2769. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02769.
47. Storek J., Wells D., Dawson M.A. et al. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2001;98(2):489–91. DOI: 10.1097/00007890-200204150-00026.
48. Remberger M., Ringd'en O., Blau I.W. et al. No difference in graft-versus-host disease, relapse, and survival comparing peripheral stem cells to bone marrow using unrelated donors. *Blood* 2001;98(6):1739–45. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1739.
49. Zorn E., Kim H.T., Lee S.J. et al. Reduced frequency of FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005;106(8):2903–11. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1257.
50. Sarantopoulos S., Stevenson K.E., Kim H.T. et al. Altered B-cell homeostasis and excess BAFF in human chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009;113(16):3865–74. DOI: 10.1182/blood-2008-09-177840.
51. Sarantopoulos S., Stevenson K.E., Kim H.T. et al. Recovery of B-cell homeostasis after rituximab in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2011;117(7):2275–83. DOI: 10.1182/blood-2010-10-307819.
52. Waller E.K., Logan B.R., Harris W.A. et al. Improved survival after transplantation of more donor plasmacytoid dendritic or naive T cells from unrelated-donor marrow grafts: results from BMTCTN 0201. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2365–72. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.4577.
53. Matsue K., Lum L.G., Witherspoon R.P., Storb R. Proliferative and differentiative responses of B cells from human marrow graft recipients to T cell-derived factors. *Blood* 1987;69:308–15.
54. Szabolcs P., Niedzwiecki D. Immune reconstitution after unrelated cord blood transplantation. *Cytotherapy* 2007;9(2):111–22. DOI: 10.1080/14653240701231014.



**Вклад авторов**

С.В. Чулкова: написание текста рукописи, подготовка рукописи, перевод;  
Н.Н. Субботина, Г.Д. Петрова: обзор и анализ публикаций по теме статьи;  
О.П. Колбацкая: дизайн, обзор публикаций;  
Н.Н. Тупицын: идея, анализ рукописи;  
А.Ю. Нуртазина: анализ рукописи, оформление;  
Н.В. Сидорова: анализ рукописи.

**Authors' contributions**

S.V. Chulkova: manuscript writing, manuscript preparation, translation;  
N.N. Subbotina, G.D. Petrova: review and analysis of publications on the topic of the article;  
O.P. Kolbatskaya: design, review of publications;  
N.N. Tupitsyn: idea, manuscript analysis;  
A.Yu. Nurtazina: manuscript analysis, design;  
N.V. Sidorova: manuscript analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.В. Чулкова / S.V. Chulkova: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>  
Н.Н. Тупицын / N.N. Tupitsyn: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>  
О.П. Колбацкая / O.P. Kolbatskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8493-9012>  
А.Ю. Нуртазина / A.Yu. Nurtazina: <https://orcid.org/0000-0002-2337-3307>  
Н.В. Сидорова / N.V. Sidorova: <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.09.2019. Принята к публикации: 03.03.2020.  
Article submitted: 19.09.2019. Accepted for publication: 03.03.2020.