

ВОССТАНОВЛЕНИЕ В-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С.В. Чулкова^{1,2}, Н.Н. Субботина³, Г.Д. Петрова¹, Н.В. Сидорова¹, О.П. Колбацкая¹,
Н.Н. Тупицын¹, А.Ю. Нуртазина⁴

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

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

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

⁴ФГАОУ 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

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^{1,2}, N.N. Subbotina³, G.D. Petrova¹, N.V. Sidorova¹, O.P. Kolbatskaya¹, N.N. Tupitsyn¹, A.U. Nurtazina⁴

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

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

³Clinical Hospital "MEDSI"; 5, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Sechenov 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 родственник 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 родственник 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 мелоаблативных режимов [17]. Вместе с тем, к сожалению, нередко оказываются 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-микроружения, 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 транзиторных (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, HLADR, 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⁺D27⁺), 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 транзиторных В-клеток в периферической крови (ПК) у здоровых взрослых составляет

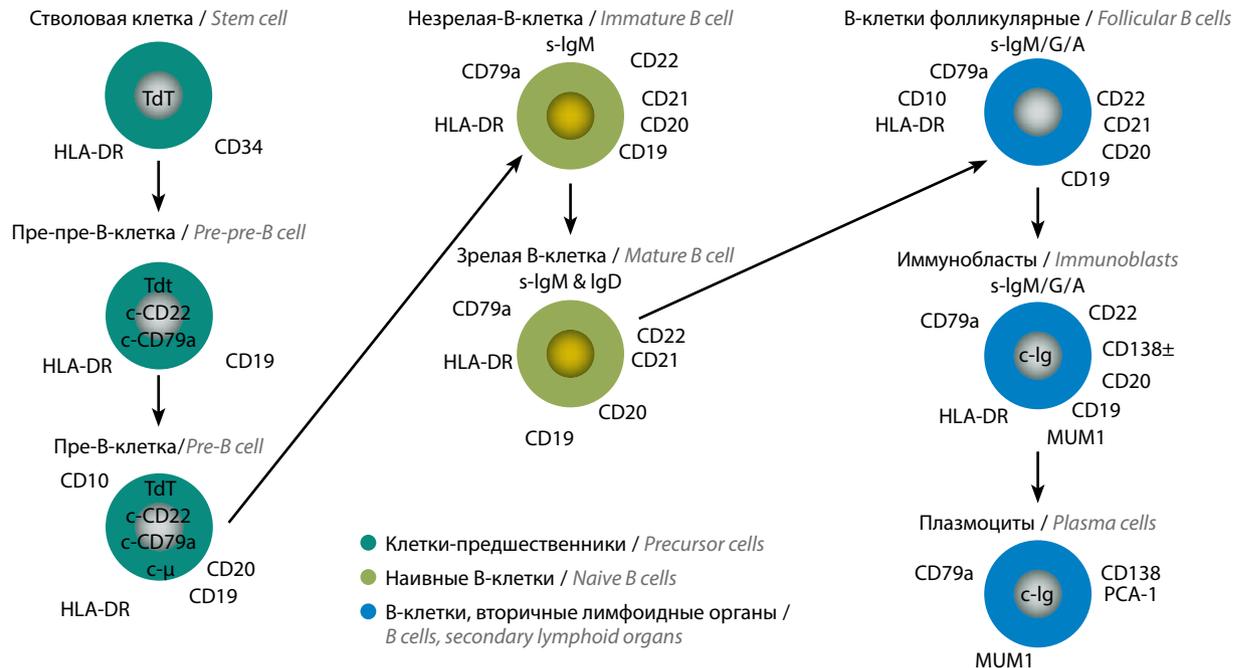


Рис. 1. В-лимфопоэз. Адаптировано из [43] с разрешения авторов

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

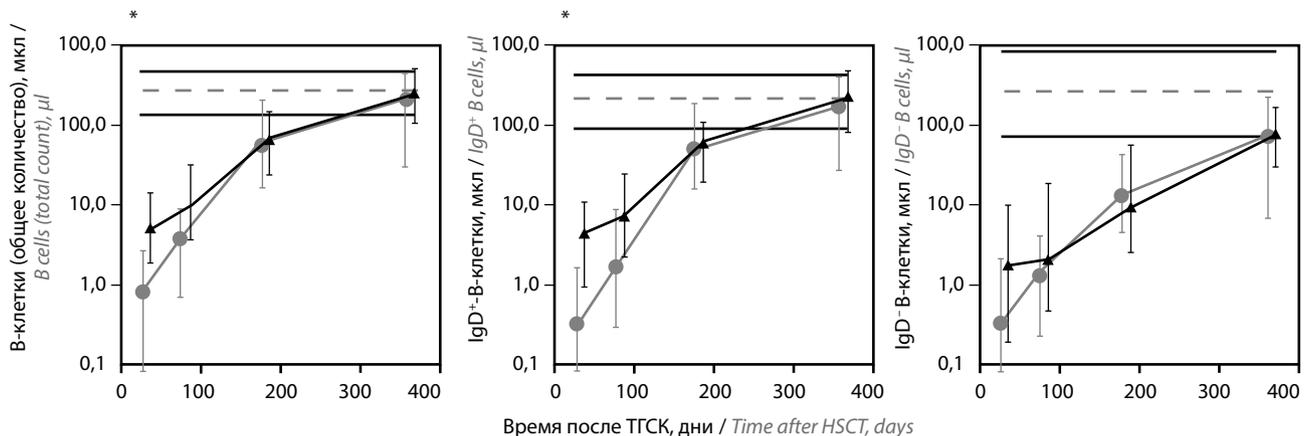


Рис. 2. Количество В-клеток после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Нормальные значения показаны в виде горизонтальных линий (жирная сплошная линия – для 10-го и 90-го перцентилей, пунктирная – для медианы); серые кружки – реципиенты костного мозга; черные треугольники – 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 – 10th and 90th percentile, dashed line – median); gray circles – bone marrow recipients; black triangles – recipients of peripheral stem cells. Error bars – the 25–75th 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 возрождения. 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. Vejanuan 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 антилимфоцитарного Ig тормозило темпы восстановления В-клеточной популяции при обоих видах алло-ТГСК (независимо от источника ГСК) [37]. Негативное влияние антилимфоцитарного Ig на В-лимфопоэз отмечено и другой группой ученых, которые установили, что у реципиентов, в режимах кондиционирования которых был использован антилимфоцитарный 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 антилимфоцитарного 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

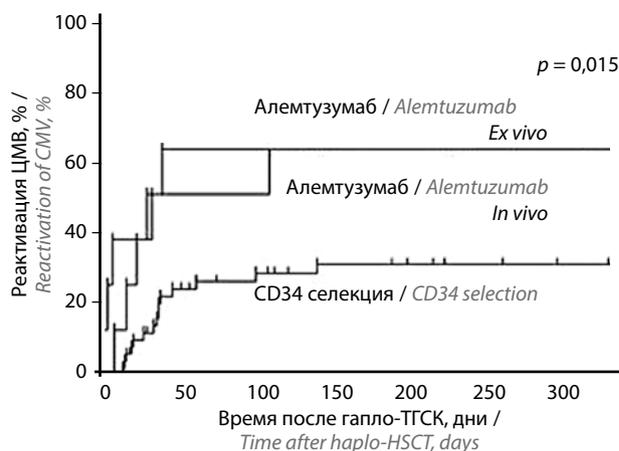


Рис. 3. Реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) после гаплотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК). Адаптировано из [45] с разрешения авторов

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. Vejanayan 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 трансплатации 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. Гривцова 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⁺ IgD⁺ 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⁺CD4⁺CD25⁺ 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. Szaboles 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.