

Конова Зоя Викторовна

**ИССЛЕДОВАНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И
РЕКОНСТИТУЦИИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК У
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

3.1.28 – гематология и переливание крови

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
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
кандидат медицинских наук

Паровичникова Елена Николаевна
Гальцева Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Бондаренко Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, доцент кафедры гематологии трансфузиологии и трансплантологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет им. академика И. П. Павлова»

Луговская Светлана Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» декабря 2021 года в 13:00 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 «_____» _____ 2021

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) на разных этапах лечения пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) является обязательным [Гальцева И.В., 2020]. Оценка МОБ-статуса используется для определения клинической эффективности терапии и может быть основанием для кардинального изменения терапевтической тактики [Buccisano F., 2012]. Имеются убедительные доказательства того, что пациентам, у которых персистирует МОБ после первого и второго курса индукционной химиотерапии, необходимо выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) в первой морфологической ремиссии [Terwijn M., 2013, Паровичникова Е.Н., 2021]. В последние годы для выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом используется определение МОБ с помощью многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), что обусловлено доступностью метода и возможностью выполнения исследования в короткие сроки.

Многие исследователи рассматривают МОБ, как фактор неблагоприятного прогноза, и в условиях алло-ТГСК. Исследователи из Университета Гамбурга показали, что выявление МОБ перед алло-ТГСК методом МПЦ у пациентов с ОМЛ ассоциировано с высокой вероятностью развития рецидива [Klyuchnikov E., 2021]. Существует ряд работ, посвященных поиску терапевтических опций, способных снизить вероятность рецидива после алло-ТГСК у пациентов с МОБ-позитивным статусом. Рассматривается возможность модификации режима кондиционирования, в частности его интенсификация, с целью преодоления потенциальной резистентности остаточной опухолевой популяции. Так, например, Устан и соавторы в своем исследовании продемонстрировали достоверное снижение вероятности развития рецидива у пациентов с детектируемой МОБ при использовании миелоаблативного режима кондиционирования по сравнению с режимом пониженной интенсивности (reduced intensity conditioning, RIC) [Ustun C., 2017].

Определение наиболее «оптимального» вида донора для МОБ+ пациентов также является важной задачей. Ряд авторов склоняется к выполнению трансплантации именно от гаплоидентичного донора в случае выявления МОБ у пациентов с ОЛ непосредственно перед алло-ТГСК. Исследователи из центра MD Anderson в 2019 году представили результаты ретроспективного анализа, включавшего 143 пациента, которым была выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) с использованием посттрансплантационного циклофосфида. В ходе многофакторного анализа не было выявлено взаимосвязи между МОБ перед алло-ТГСК и ухудшением общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Исследователи предполагают, что гапло-ТГСК потенциально может нивелировать

неблагоприятную прогностическую значимость МОБ+ предтрансплантационного статуса для пациентов с ОМЛ (Srouf et al. 2019)].

Преимущество выполнения трансплантации именно от гаплоидентичного донора связано с интенсификацией реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ). При гапло-ТГСК имеется большее количество различий по HLA, чем при алло-ТГСК от совместимых доноров, что потенциально упрощает развитие РТПЛ, осуществляемой за счет Т-лимфоцитов донора. Однако, и в условиях гапло-ТГСК с деплецией TCR $\alpha\beta$ -позитивных Т-лимфоцитов также отмечается снижение вероятности рецидива у пациентов с ОЛ. Показано, что при данном виде трансплантации РТПЛ осуществляется преимущественно за счет натуральных киллерных клеток (НК-клеток) [Pende D., 2009].

НК-клетки являются компонентом врожденного иммунитета и обладают способностью к цитотоксическому лизису и секреции цитокинов без предварительной презентации антигена. Они восстанавливаются одними из первых после трансплантации [Ogonek J., 2016], благодаря чему могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов и инфекционных осложнений [Leung W., 2004]. Их функции регулируются различными типами рецепторов, активирующих или ингибирующих, которые экспрессируются на НК-клетках. Среди них основную роль играет киллерный иммуноглобулиноподобный рецептор (KIR), который опосредует толерантность к собственным клеткам и иммунный ответ, как противоопухолевый, так и направленный против инфекционных агентов. Аллореактивность НК-клеток реализуется в случае наличия у донора KIR, к которому нет лиганда у реципиента [Leung W., 2004]. Вероятно, способность гапло-ТГСК нивелировать негативное влияние МОБ для пациентов с ОЛ обусловлена аллореактивным НК-клеточным ответом, который зависит от «несовпадения» между донором и реципиентом по варианту ингибирующего KIR и его лиганда. Однако потенциальная аллореактивность на основе KIR возможна лишь при функциональной реконституции НК-клеток. Более глубокие исследования, сфокусированные на функциональных изменениях в НК-клетках, а не на совпадении или несовпадении в рамках существующих моделей аллореактивности по KIR, могут помочь действительно приблизиться к выбору оптимального донора и стратегии посттрансплантационной профилактической терапии.

В свою очередь, доступность методов определения МОБ и ее прогностический потенциал, могут открыть перспективы для новых целевых методов лечения, как для эрадикации МОБ до трансплантации, так и в качестве поддерживающей терапии после трансплантации при ОЛЛ и ОМЛ.

Степень разработанности темы исследования

На настоящий момент существует большое количество работ, как отечественных, так и зарубежных, посвященных исследованию прогностической значимости минимальной остаточной болезни на разных этапах терапии у пациентов с острыми лейкозами. Однако, в отечественной литературе есть единичные исследовательские работы, посвященные изучению МОБ, как фактора, который может использоваться для стратификации риска алло-ТГСК. В зарубежной литературе большее количество исследователей рассматривает персистенцию МОБ на разных этапах алло-ТГСК, как фактор неблагоприятного прогноза, проводится поиск терапевтических решений, способных снизить вероятность развития рецидива у пациентов с МОБ-положительным статусом. Известно, что при выполнении алло-ТГСК контроль опухоли осуществляется благодаря аллореактивному иммунному ответу на остаточные злокачественные клетки – РТПЛ, который реализуется за счет Т-лимфоцитов и НК-клеток донора. Т-клеточная аллореактивность достаточно подробно описана, а реконституция Т-клеточного звена и факторы, влияющие на нее, были подробно исследованы в диссертационных работах Поповой Н.Н., Михальцовой Е.Д. и Дроковым М.Ю. В свою очередь, аллореактивность, реализуемая НК-клетками изучена недостаточно, большинство исследований сфокусированы на совпадении или несовпадении в рамках существующих моделей аллореактивности по KIR, а не на функциональных изменениях в НК-клетках.

Цель

Оценить результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми лейкозами в зависимости от детекции минимальной остаточной болезни на разных этапах до и после алло-ТГСК и особенности реконституции НК-клеток.

Задачи исследования

1. Определить МОБ-статус у пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами перед трансплантацией и в контрольные сроки (на +30, +60, +90 и +180 дни) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.
2. Проанализировать вероятность развития рецидива заболевания после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами в зависимости от варианта лейкоза, статуса заболевания на момент выполнения трансплантации и наличия детектируемой МОБ перед трансплантацией и в контрольные сроки после алло-ТГСК.

3. Определить долгосрочный прогноз пациентов с острыми лейкозами и МОБ-позитивным предтрансплантационным статусом в зависимости от вида и источника трансплантата, а также различных режимов кондиционирования и иммуносупрессивной терапии.

4. Оценить результаты гапло-ТГСК у пациентов с ОЛ в зависимости от наличия или отсутствия у реципиента лиганда для ингибирующего KIR донора.

5. Проанализировать особенности реконституции НК-клеток у пациентов с ОЛ в контрольные сроки после гапло-ТГСК.

Научная новизна исследования

1. Продемонстрировано, что МОБ-позитивный статус, определяемый методом многоцветной проточной цитофлуориметрии, имеет прогностическое значение для пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами только в первой ремиссии заболевания.

2. Проанализированы особенности KIR и реконституции НК-клеток и их влияние на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора у пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в детализации субпопуляционного состава НК-клеток и выявлении закономерностей их реконституции при разных вариантах Т-клеточной деплеции.

Практическая значимость состоит в определении на основании МОБ-статуса до и после алло-ТГСК группы риска пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами, требующей изменения трансплантационного подхода: смену донора и/или применение посттрансплантационного воздействия.

Методология и методы исследования

Основу для методологии составили отечественные и зарубежные исследования по изучению факторов риска развития рецидива после алло-ТГСК и терапевтических опций, которые могут улучшить результаты у пациентов с острыми лейкозами в посттрансплантационном периоде. Применяли иммунофенотипические и молекулярные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение МОБ методом МПЦ у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ в первой полной ремиссии непосредственно перед выполнением трансплантации аллогенного костного мозга необходимо для стратификации риска алло-ТГСК и выявления пациентов, относящихся к группе высокого риска рецидива заболевания.

2. Пациентам с МОБ-позитивным предтрансплантационным статусом необходимо изменение тактики терапии, включая смену донора и назначение посттрансплантационной профилактической терапии, но не интенсификация режима кондиционирования (применение миелоаблативного режима).

3. У пациентов с ОМЛ и МОБ-позитивным статусом перед алло-ТГСК необходимо обсуждение выполнения трансплантации от гаплоидентичного донора и подбор донора по системе KIR.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов основана на изучении достаточного объема научной литературы и примененной методологии исследования, статистического анализа данных.

Апробация работы состоялась 27 сентября 2021 года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол № 9).

Анализ промежуточных результатов представлен в виде устных (на IV Конгрессе гематологов России в апреле 2018 г., научно-практической конференции "Лейкозы и Лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования" в феврале 2021 г., VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Генетика опухолей кроветворной системы - от диагностики к терапии") и постерных докладов на конференциях (44-ая конференция Европейского общества трансплантации крови и костного мозга в марте 2018 г., Конгресс общества онкогематологов в сентябре 2020 г. (призер постерной сессии), XIV Международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой "Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия" 16-19 сентября 2020 г. (призер постерной сессии 2 место), 26-й конгресс Европейского общества гематологов в июне 2021 г.).

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 статья – в зарубежном журнале, 17 тезисных сообщений, в том числе 8 – в сборниках международных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 рисунками и 33 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 209 литературных источников: 6 отечественных и 203 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных

В исследование был включен 241 пациент: 143 пациента с ОМЛ и 98 пациентов с ОЛЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с сентября 2015 года по июль 2021 года. Все пациенты были в клинико-гематологической ремиссии перед алло-ТГСК. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания ими информированного согласия.

Предтрансплантационное кондиционирование, алло-ТГСК и последующее наблюдение осуществлялось в отделениях интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (руководитель отдела, д.м.н. Паровичникова Е.Н., заведующая отделением, к.м.н. Кузьмина Л.А.) и интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения (зав. отделением к.м.н. Троицкая В.В).

Характеристики пациентов приведены в Таблице 1. Перед началом кондиционирования у всех пациентов была подтверждена клинико-гематологическая ремиссия заболевания. 143 пациента с ОМЛ (у 117 пациентов была 1-ая ремиссия, у 26 – 2-ая или 3-я ремиссия), 98 пациентов с ОЛЛ (у 58 пациента была 1-ая ремиссия, у 40 – 2-ая или 3-я ремиссия). Медиана наблюдения составила 19,3 месяцев (диапазон 1,5-58) для ОМЛ и 11,7 месяца (диапазон 1-65,5) для ОЛЛ.

Профилактическая посттрансплантационная терапия была проведена 55 пациентам (31 пациенту с ОМЛ и 24 – с ОЛЛ). В качестве посттрансплантационной терапии использовались трансфузии лимфоцитов донора в сочетании с гипометилирующими агентами (n=24) и без них

(n=7) или «таргетные» препараты, которые применялись у пациентов, имевших биологические «мишени» для них, например, BCR/ABL (n=16) или FLT3 (n=9).

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	ОМЛ (n=143)	ОЛЛ (n=98)
Медиана наблюдения, мес	19,3 (1,5-58)	11,7 (1-65,5)
Пол (мужской/женский)	57/86	49/49
Возраст (медиана, интервал)	38 (18-66)	31 (17-63)
Статус заболевания <ul style="list-style-type: none"> • Ремиссия 1 • Ремиссия 2 и более 	117 (82%) 26 (18%)	58 (59%) 40 (41%)
Цитогенетическая группа риска (для ОМЛ) <ul style="list-style-type: none"> • благоприятная • промежуточная • неблагоприятная 	25 (17%) 81 (57%) 37 (26%)	– – –
Вариант ОЛЛ <ul style="list-style-type: none"> • Т-клеточный • В-клеточный • Rh-позитивный 	– – –	22 (22%) 46 (47%) 30 (31%)
Режим кондиционирования <ul style="list-style-type: none"> • Миелоаблативный • Пониженной интенсивности 	34 (24%) 109 (76%)	37 (38%) 61 (62%)
Вид донора <ul style="list-style-type: none"> • Родственный совместимый • Неродственный совместимый • Неродственный частично-совместимый • Гаплоидентичный 	47 (33%) 35 (24%) 22 (16%) 39 (27%)	19 (20%) 23 (23%) 18 (18%) 38 (39%)
Источник трансплантата <ul style="list-style-type: none"> • Костный мозг • Периферические стволовые клетки 	56 (39%) 87 (61%)	23 (23%) 75 (77%)
Режимы профилактики РТПХ <ul style="list-style-type: none"> • АТГ-содержащие • ЦФ-содержащие • TCR$\alpha\beta$-деплеция • Другие 	75 (52%) 34 (24%) 20 (14%) 14 (10%)	44 (45%) 26 (27%) 21 (21%) 7 (7%)

Дизайн исследования

Непосредственно перед началом кондиционирования (n=241) и далее в контрольные точки (+30, +60, +90, +180 дни) пациентам выполнялось исследование МОБ методом МПЦ.

На основании имеющихся литературных данных была сформулирована гипотеза: выполнение трансплантации от гаплоидентичного донора может способствовать снижению вероятности развития рецидива у пациентов из группы высокого риска, что может быть обусловлено НК-аллореактивностью на основе KIR. Руководствуясь этим предположением, и с целью объяснения биологического механизма «противорецидивного» эффекта гапло-ТГСК, в 62 случаях из 77 трансплантаций от гаплоидентичного донора было проведено генотипирование по генам *KIR*. Исследование функциональной реконституции НК-клеток удалось провести у 29 пациентов с ОЛ после гапло-ТГСК в контрольные сроки: на 0 (проводили исследование трансплантата), +14, +30, +60, +90, +180 дни, также оценивали субпопуляционный состав НК-клеток у пациентов перед алло-ТГСК. Для этого использовали нативные образцы периферической крови.

Методы

Минимальная остаточная болезнь

Исследование МОБ проводили на образцах костного мозга. Для определения МОБ при ОМЛ использовались моноклональные антитела к антигенам CD38, CD7, CD56, CD4, HLA-DR, CD117, CD34, CD45, CD38, CD133, CD19, CD99, CD33, CD13, CD65, CD123, CD66b, CD14, CD36, CD11b (анализ проводили на 6-цветном цитометре с 2015 по 2020 гг, с февраля 2020 – на 12-цветном). Для В-ОЛЛ использовали моноклональные антитела к антигенам CD38, CD10, CD45, CD34, CD19, CD20, CD58 (10-цветный анализ). Для Т-ОЛЛ: антигены CD4, CD7, CD8, cytCD3, CD5, CD99, CD45(10-цветный анализ). МОБ выявляли с помощью сочетания методов “пустых мест” и поиска клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом (если он был определен в лаборатории в дебюте заболевания). Результат исследования МОБ считали положительным, если выявляли кластер клеток (не менее 20) с сочетанием экспрессии нескольких антигенов, не встречающихся у здоровых доноров.

Исследование функциональной реконституции НК-клеток

Анализ функциональной реконституции НК-клеток проводили на образцах периферической крови с помощью 12-цветного проточного цитометра Cytoflex. При анализе субпопуляций НК-клеток были использованы моноклональные антитела к антигенам дифференцировки человека CD3, CD8, CD158a, CD158b, CD158e, CD159a, CD57, CD16, CD56, CD14, CD45, CD62L.

Генотипирование по генам KIR

KIR-генотипирование геномной ДНК проводили наборами KIR-Type SSP Kit (“BAG diagnostics”, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Выявлялось

присутствие KIR-генов: 2DL1,2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5A, 2DL5B, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, 2DP1, 3DP1.

Статистический анализ данных

Статистический анализ проведен в лаборатории биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (руководитель, к.т.н. Куликов С.М.). Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, USA). Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и регрессионный анализ. Анализ долгосрочных результатов алло-ТГСК проводили по методу Каплана-Мейера. В анализ вошли такие параметры, как 5-летние, 3-летние, 2-летние и 1-летние ОВ, БРВ и ВРР. Время ОВ рассчитывали от даты алло-ТГСК до даты смерти от любых причин. Время БРВ рассчитывали от даты алло-ТГСК до рецидива или смерти от любых причин. Точкой цензурирования считали дату последнего контакта с пациентом. Расчет ВРР также проводился от даты алло-ТГСК, событием считали только рецидив заболевания. Цензурировали всех пациентов, кто был жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациенты, живущие в состоянии ремиссии на момент анализа данных, были цензурированы 28.08.2021. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Для оценки влияния различных независимых факторов на вероятность рецидива/смерти от любых причин была использована модель пропорциональных рисков Кокса. В модель были включены следующие факторы: статус заболевания, вид алло-ТГСК, режим кондиционирования и иммуносупрессивной терапии, источник трансплантата, предтрансплантационный МОБ-статус, возраст. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Изучение динамики исследуемых лабораторных измерений проводили с помощью методов анализа повторных наблюдений в общей линейной модели (SAS процедура MIXED).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми лейкозами в зависимости от наличия детектируемой минимальной остаточной болезни

В исследование был включен 241 пациент. Все пациенты на момент выполнения алло-ТГСК были в морфологической ремиссии заболевания. На разных сроках после трансплантации рецидив заболевания был констатирован у 53 пациентов (22%). Развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) было отмечено у 66 пациентов (27%), развитие хронической РТПХ у 64 пациентов (27%). 70 пациентов умерло на разных сроках после алло-

ТГСК: от тяжелых инфекционных осложнений – 33 пациента, в результате рецидива заболевания – 26, вследствие рефрактерного течения острой РТПХ – 8, в связи с другими причинами – 3 пациента. 5-летняя ОВ пациентов с острыми лейкозами, включенных в исследование составила 60%, БРВ и ВРР в течение пяти лет после алло-ТГСК были 53% и 30%, соответственно. Вероятность развития несостоятельности трансплантата (включая первичную и вторичную несостоятельность) равнялась 14%. Вероятность развития острой РТПХ составила 30%, а хронической – 42%.

Для анализа влияния МОБ-статуса на долгосрочные результаты алло-ТГСК мы разделили пациентов на 2 группы: в первой группе были пациенты только в 1-ой ПР, во второй группе - пациенты во 2-ой и 3-ей ремиссии. В 1-ой ПР на момент выполнения трансплантации были 117 пациентов с ОМЛ. МОБ-положительный статус был установлен для 23 пациентов (19,7%) и на разных сроках после алло-ТГСК у 12 из них был выявлен рецидив заболевания (52%). Перед трансплантацией у 94 пациентов был МОБ-негативный статус, у 8 из них впоследствии был констатирован рецидив заболевания (8,5%). МОБ, определяемая с помощью МПЦ, показала себя, как независимый прогностический фактор риска развития рецидива и оказывает влияние на общую и безрецидивную выживаемость, как у пациентов с ОМЛ, так и ОЛЛ в первой ремиссии заболевания. 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость пациентов МОБ+ статусом перед алло-ТГСК с ОМЛ в 1 ПР заболевания была значимо хуже, чем у МОБ- (ОВ: 43% против 78%, $p = 0,0004$; БРВ: 26% против 67%, $p < 0,0001$) (Рисунок 1 А, Б), а вероятность развития рецидива у МОБ+ значима выше, чем у МОБ-негативных пациентов с ОМЛ (69% против 13%, $p < 0,0001$) (Рисунок 1 В).

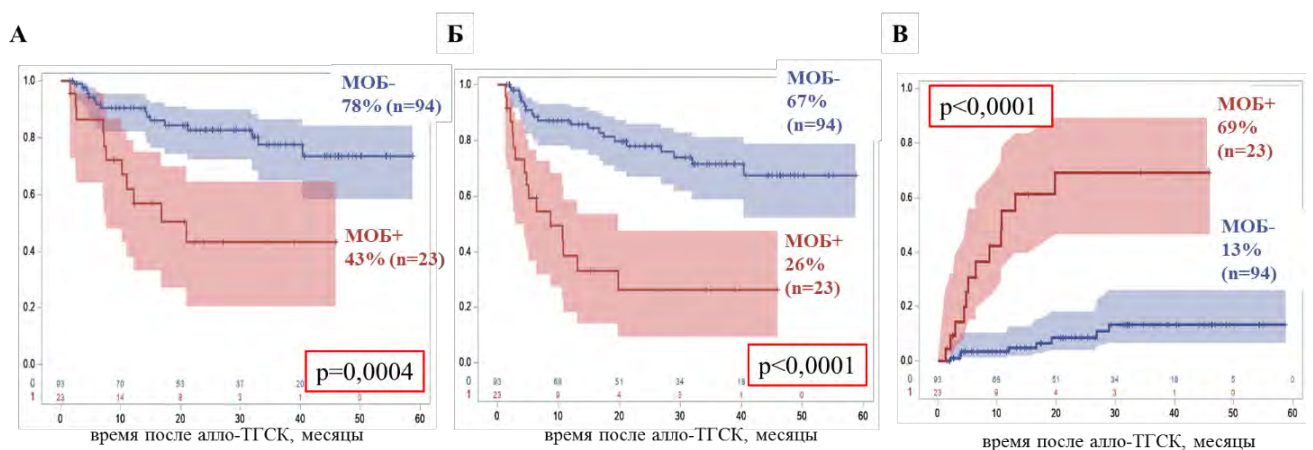


Рисунок 1 – 3-летняя общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость и вероятность развития рецидива в течение 3-х лет (В) пациентов с ОМЛ в первой ПР в зависимости от МОБ-статуса перед алло-ТГСК (красная кривая – МОБ+ перед алло-ТГСК, синяя кривая – МОБ- перед алло-ТГСК)

Общая выживаемость МОБ-положительных пациентов с ОЛЛ достоверно не отличалась от МОБ- у пациентов, которым была выполнена трансплантация в 1-й ПР заболевания, хотя и была существенно хуже (28% против 78%, $p = 0,09$) (Рисунок 2 А). Были выявлены достоверные различия в БРВ МОБ+ и МОБ- пациентов: у пациентов с МОБ+ предтрансплантационным статусом в первой ПР она составила 20% против 56% для МОБ- ($p = 0,0317$) (Рисунок 2 Б), ВРР была также достоверно выше у МОБ+ пациентов с ОЛЛ – 73% против 22% у МОБ-негативных пациентов ($p = 0,0079$) (Рисунок 2 В).

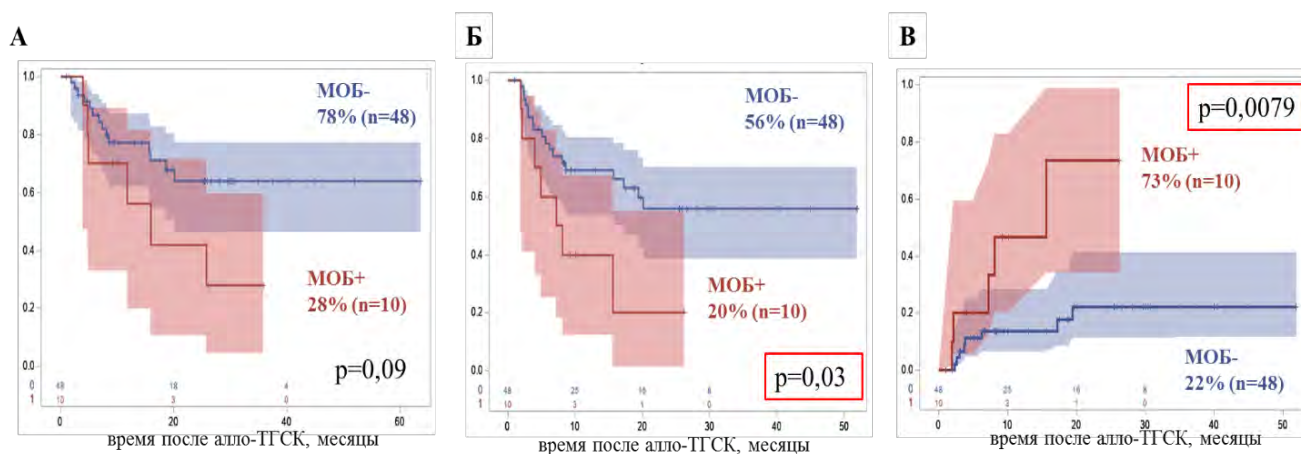


Рисунок 2 – 3-летняя общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость и вероятность развития рецидива в течение 3-х лет (В) пациентов с ОЛЛ в первой ПР в зависимости от МОБ-статуса перед алло-ТГСК (красная кривая – МОБ+ перед алло-ТГСК, синяя кривая – МОБ- перед алло-ТГСК)

В данной диссертационной работе было продемонстрировано, что выявление МОБ перед алло-ТГСК имеет ключевое значение именно для пациентов с ОЛ в первой ремиссии заболевания, что подтверждается анализом долгосрочных результатов алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ во второй и третьей ремиссии заболевания, в котором не было получено достоверных различий в зависимости от МОБ-статуса (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты алло-ТГСК в течение 3-х лет пациентов во 2-ой и 3-ей ремиссии заболевания в зависимости от наличия детектируемой МОБ перед трансплантацией

Диагноз	Конечная точка	p	ОР	95%-й ДИ
ОМЛ	ОВ	0,3196	2,128	0,480–9,422
	БРВ	0,2276	2,246	0,650–7,760
	ВРР	0,4457	1,912	0,3857–9,476
ОЛЛ	ОВ	0,2552	1,876	0,534–6,586
	БРВ	0,1946	2,032	0,564–7,320
	ВРР	0,0969	2,606	0,656–10,35

При этом наличие МОБ перед алло-ТГСК не было ассоциировано с летальностью, не связанной с рецидивом заболевания. Было показано, что от предтрансплантационного МОБ-статуса напрямую зависит риск рецидива (Тест Грея $p < 0,0001$ для ОМЛ, $p = 0,013$ для ОЛЛ), но нет достоверной зависимости риска летальности, не связанной с рецидивом (Тест Грея $p = 0,88$ для ОМЛ, $0,86$ для ОЛЛ) (Рисунок 3).

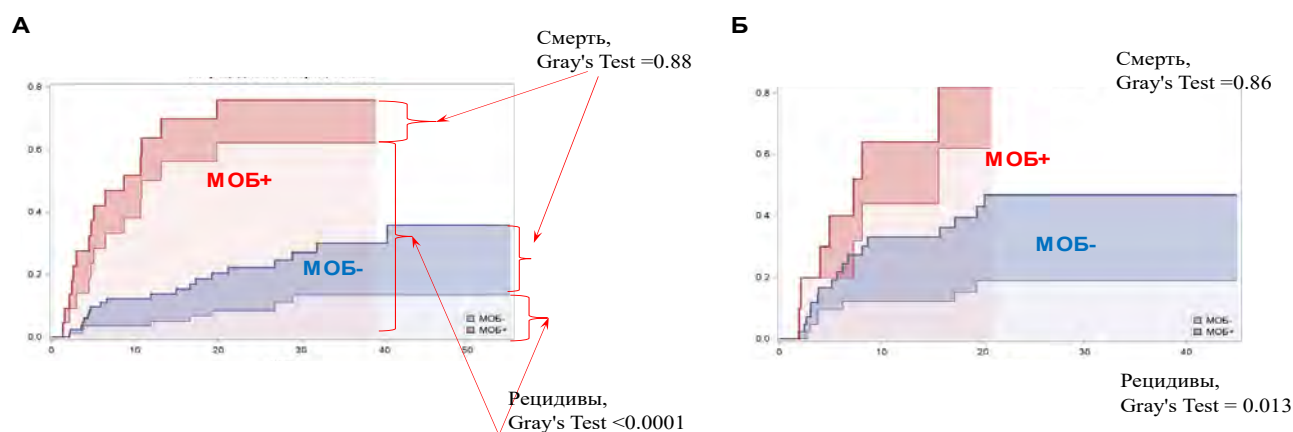


Рисунок 3 – Анализ вероятности рецидива и смертности, не связанной с рецидивом, как конкурирующих рисков после алло-ТГСК в зависимости от МОБ-статуса перед трансплантацией. Представлена кумулятивная частота конкурирующих событий в зависимости от МОБ-статуса перед алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ (А) и с ОЛЛ (Б)

Мониторинг МОБ методом МПЦ после алло-ТГСК также позволяет дополнительно выявить пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, например, при выявлении МОБ на +30 день после алло-ТГСК безрецидивная выживаемость МОБ+ пациентов была достоверно хуже (29% против 52%, $p = 0,0035$) (Рисунок 4 А), а вероятность развития рецидива заболевания значимо выше (66% против 37%, $p = 0,003$) (Рисунок 4 Б), по сравнению с МОБ-негативными пациентами на этом сроке. Необходимо отметить, что у четверти МОБ-негативных после алло-ТГСК пациентов (34 из 129) перед алло-ТГСК был установлен МОБ-положительный статус, что также могло повлиять на долгосрочные результаты трансплантации.

Однако и среди МОБ-негативных после алло-ТГСК пациентов было большое количество рецидивов, но здесь необходимо отметить, что на ранних сроках после алло-ТГСК на этапе восстановления иммунной системы мониторинг МОБ является сложной задачей и совершенствование методов, как МПЦ, так и молекулярных, в дальнейшем может помочь более эффективно выявить пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания. Учитывая полученные данные, ключевой точкой определения МОБ с целью прогнозирования долгосрочных результатов и стратификации риска трансплантации является точка «до ТГСК»,

МОБ-позитивные перед трансплантацией пациенты нуждаются в более тщательном мониторинге на посттрансплантационном этапе.

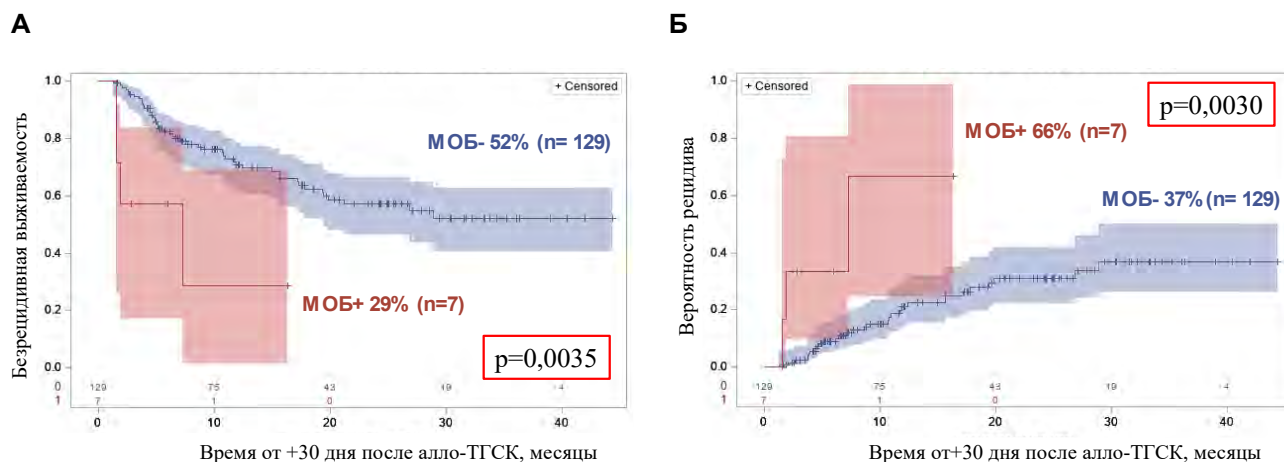


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость (А) и вероятность развития рецидива (Б) в зависимости от посттрансплантационного МОБ-статуса на +30 день после алло-ТГСК. (красная кривая – МОБ+ после алло-ТГСК, синяя кривая – МОБ- после алло-ТГСК)

Таким образом, исследование МОБ методом МПЦ перед алло-ТГСК может помочь выявить пациентов, которые могут получить преимущество от изменения терапевтической тактики, как на этапе трансплантации (выбор донора, изменение режима кондиционирования и иммуносупрессивной терапии), так и после с использованием разных стратегий профилактической посттрансплантационной терапии.

Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов в зависимости от режима кондиционирования и иммуносупрессивной терапии, вида донора и минимальной остаточной болезни

В ходе диссертационной работы были проанализированы результаты алло-ТГСК пациентов из выделенной группы неблагоприятного прогноза в зависимости от применения разных подходов к снижению вероятности рецидива.

После статистического анализа данных диссертационной работы были получены неожиданные результаты для пациентов с ОМЛ: использование миелоаблативного режима кондиционирования негативно повлияло на 1-летнюю ОВ для пациентов с ОМЛ (МАС - 17% против RIC - 73%, $p = 0,0017$). Но это не было связано с избыточной токсичностью и повышением смертности, связанной с проведением трансплантации. БРВ при МАС составила 17%, а при RIC – 51% ($p = 0,0382$) (Рисунок 5 А), ВРР у МОБ+ пациентов, у которых в качестве предтрансплантационной подготовки использовался миелоаблативный режим

кондиционирования была крайне высокой и составила 78% против 40% при использовании режима пониженной интенсивности ($p = 0,0403$) (Рисунок 5 Б).

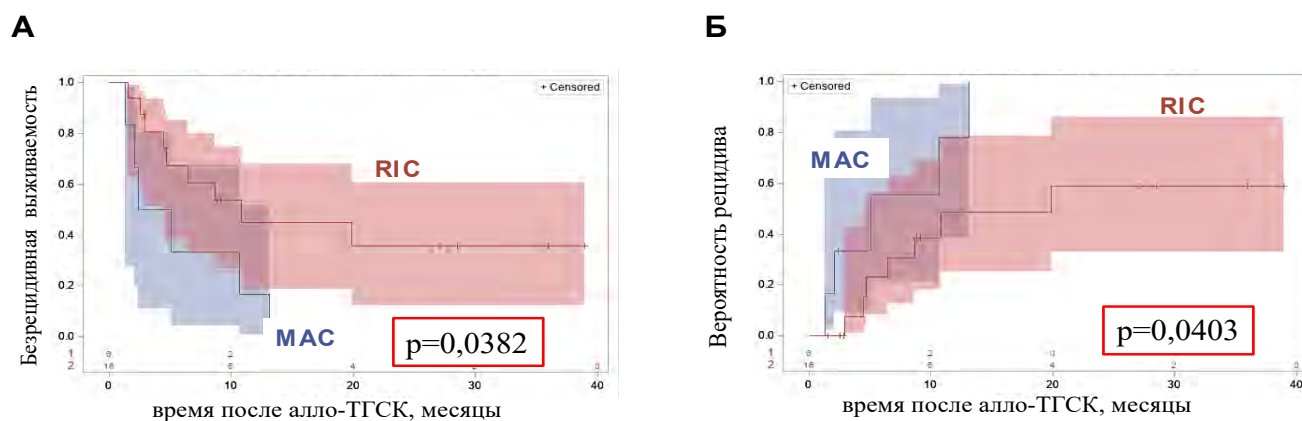


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость (А) и вероятность рецидива (Б) у МОБ-позитивных пациентов с ОМЛ, в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (синяя кривая – МОБ+ пациенты, которым проводилось кондиционирование в миелоаблативном режим, красная кривая – МОБ+ пациенты, у которых был использован режим пониженной интенсивности)

Долгосрочные результаты алло-ТГСК у МОБ-позитивных пациентов с ОЛЛ в зависимости от режима кондиционирования существенно не отличались (Рисунок 6).

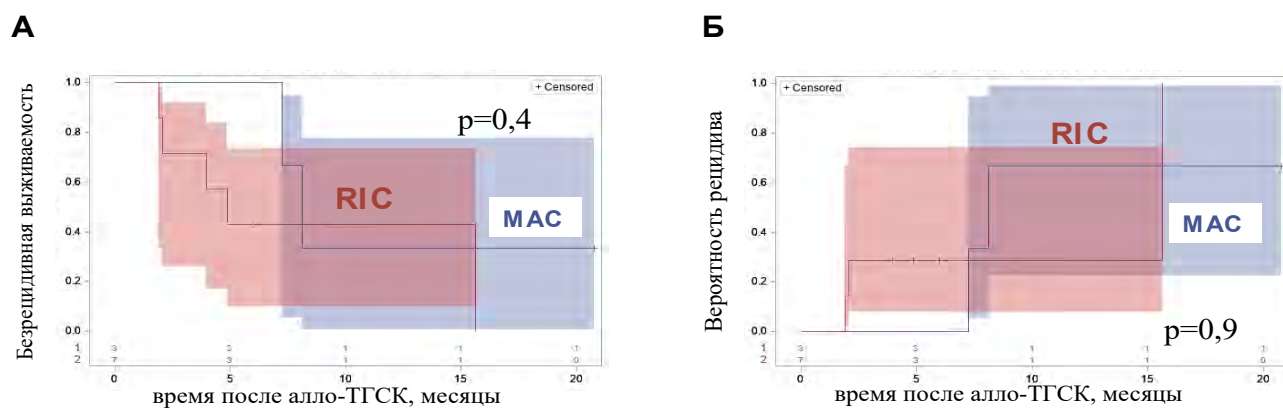


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость (А) и вероятность рецидива (Б) у МОБ-позитивных пациентов с ОЛЛ, в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (синяя кривая – МОБ+ пациенты, которым проводилось кондиционирование в миелоаблативном режим, красная кривая – МОБ+ пациенты, у которых был использован режим пониженной интенсивности)

Исходя из имеющихся литературных и полученных в ходе нашего исследования данных, интенсификация кондиционирования, а именно применение в качестве

предтрансплантационной подготовки миелоаблативного режима кондиционирования не улучшает результаты трансплантации у пациентов с МОБ-позитивным статусом перед алло-ТГСК.

В зависимости от использования различных схем иммуносупрессивной терапии, реконституция иммунной системы происходит в разные сроки после алло-ТГСК. Дефекты реконституции влияют на развитие аллореактивного иммунного ответа на остаточные лейкоэмические клетки - РТПЛ, что в конечном итоге может приводить к рецидиву основного заболевания. В данной работе при использовании АТГ-содержащих режимов 2-летняя ОБ МОБ-позитивных пациентов с ОЛ, которым проводилась ИСТ была несколько хуже и составила 37%, по сравнению с пациентами из групп ПТ-ЦФ и $TCR\alpha\beta$ -деплеции, в которых этот показатель был 53% и 60%, соответственно, однако, данные различия не были статистически достоверны ($p = 0,3$). Схожие данные были получены и при разделении когорты пациентов по нозологиям (ОМЛ и ОЛЛ). Так, 1-летняя ОБ у пациентов с ОМЛ и МОБ+ статусом перед алло-ТГСК при использовании ПТ-ЦФ и $TCR\alpha\beta$ -деплеции составили 78% и 66%, соответственно, а в случае проведения АТГ-содержащих режимов иммуносупрессии – 45% ($p = 0,6$) (Рисунок 7 А). БРВ и ВРР можно было оценить только в течение первого года после алло-ТГСК. Существенных различий получено не было, однако, необходимо отметить, что БРВ была несколько лучше ($TCR\alpha\beta$ -деплеция – 66% против ПТ-ЦФ – 25% против АТГ 38%; $p = 0,3$) (Рисунок 7 Б), а ВРР – ниже в группе $TCR\alpha\beta$ -деплеции у МОБ+ пациентов с ОМЛ ($TCR\alpha\beta$ -деплеция – 33% против ПТ-ЦФ – 74% против АТГ 52%; $p = 0,5$).

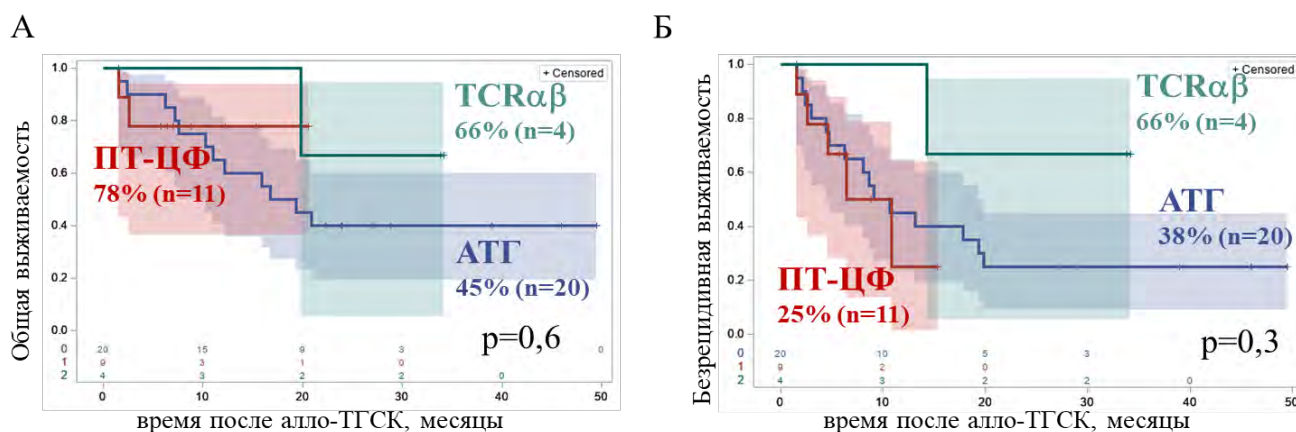


Рисунок 7 – 2-летняя общая (А) и 1-летняя безрецидивная (Б) выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от иммуносупрессивной терапии (красная кривая – ИСТ на основе посттрансплантационного циклофосфамида, синяя кривая – АТГ-содержащие режимы ИСТ, зеленая кривая – $TCR\alpha\beta$ -деплеция)

Результаты алло-ТГСК у МОБ+ пациентов с ОЛЛ в течение первого года после трансплантации не различались в зависимости от проводимой ИСТ. При этом вероятность развития рецидива во всех трех группах была одинакова и составила 40% (Рисунок 8).

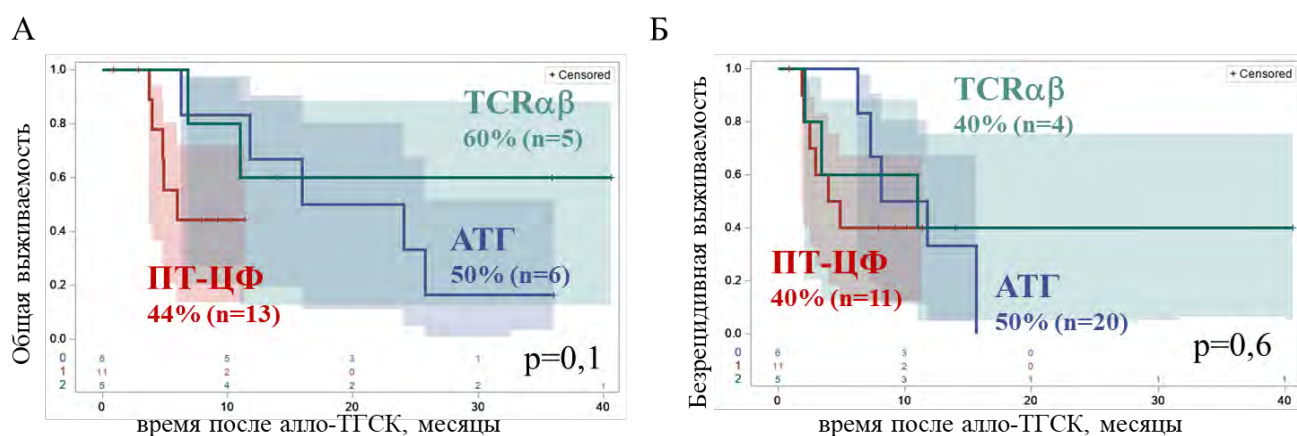


Рисунок 8 – 1-летняя общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость пациентов с ОЛЛ в зависимости от иммуносупрессивной терапии (красная кривая – ИСТ на основе посттрансплантационного циклофосаида, синяя кривая – АТГ-содержащие режимы ИСТ, зеленая кривая – TCRαβ-деплеция)

Определение наиболее «оптимального» вида донора для МОБ+ пациентов также является важной задачей. Было проанализировано влияние вида донора на результаты алло-ТГСК у МОБ-положительных пациентов, было показано, что при выполнении гапло-ТГСК результаты трансплантации у МОБ-положительных и МОБ-негативных пациентов существенно не различались (ОР 1,655 [95%-й ДИ 0,498–5,500], $p = 0,4113$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Вероятности развития рецидива заболевания у МОБ-положительных пациентов по сравнению с МОБ-негативными пациентами с острыми лейкозами, в зависимости от вида донора (n=241)

Вид донора	<i>p</i>	ОР	95%-й ДИ
Родственный совместимый (n = 66)	0,0493	2,902	1,003-8,395
Неродственный совместимый (n = 58)	0,0040	3,520	1,493-8,302
Неродственный частично-совместимый (n = 40)	0,0129	3,640	1,315-10,071
Гаплоидентичный (n = 77)	0,4113	1,655	0,498-5,500

Таким образом, гапло-ТГСК может потенциально нивелировать неблагоприятное влияние МОБ+ статуса для пациентов с ОЛ, что вероятно, обусловлено аллореактивным НК-клеточным ответом на основе KIR.

Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от потенциальной аллореактивности натуральных киллерных клеток

Для подтверждения этой гипотезы в ходе диссертационной работы было проанализировано влияние варианта ингибирующего KIR и его лиганда: так 2-летние ОБ и БРВ пациентов с ОМЛ, у которых не было лиганда для ингибирующего KIR донора (потенциально аллореактивные НК-клетки), были достоверно лучше (ОБ: 93% против 47%, $p = 0,0263$; БРВ: 80% против 44%, $p = 0,0245$) (Рисунок 9 А, Б), а вероятность рецидива – существенно ниже (14% против 41%, $p = 0,08$), по сравнению с пациентами, которые имели лиганд для KIR, хотя различия в ВРР и не достигли статистической значимости.

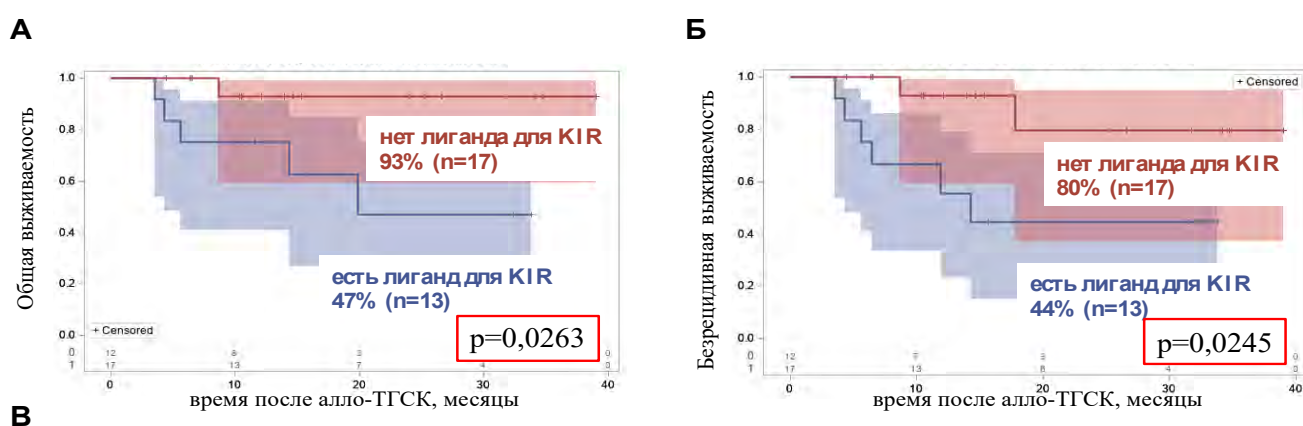


Рисунок 9 – Общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) у пациентов с ОМЛ в зависимости от варианта ингибирующего KIR и его лиганда (синяя кривая – пациенты, у которых есть лиганд к ингибирующему KIR донора ($n = 17$), красная кривая – пациенты, у которых отсутствует лиганд к ингибирующему KIR донора ($n = 13$))

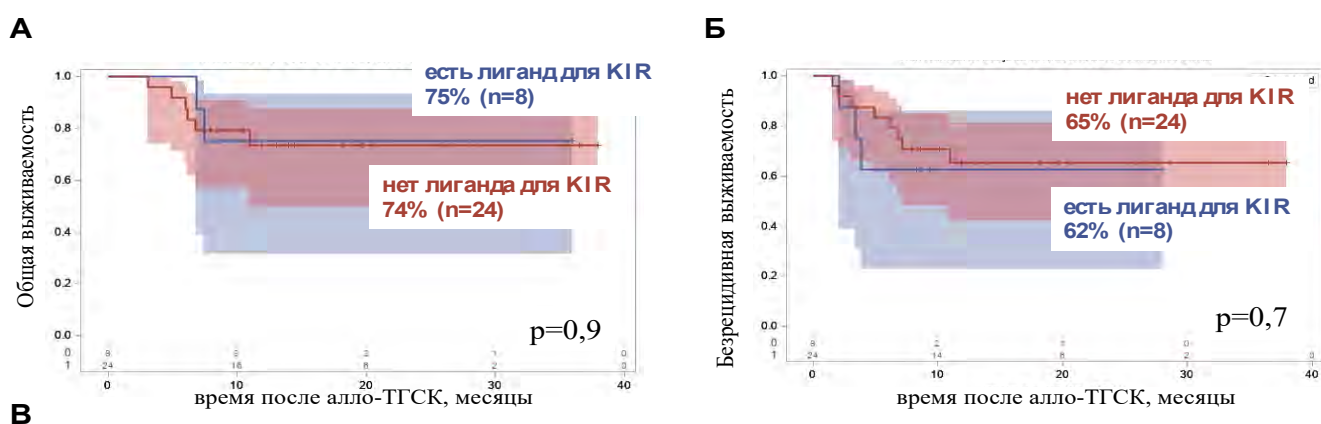


Рисунок 10 – Общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) у пациентов с ОЛЛ в зависимости от варианта ингибирующего KIR и его лиганда (синяя кривая – пациенты, у которых есть лиганд к ингибирующему KIR донора ($n = 24$), красная кривая – пациенты, у которых отсутствует лиганд к ингибирующему KIR донора ($n = 8$))

При этом у пациентов с ОЛЛ результаты алло-ТГСК не различались в зависимости от НК-аллореактивности на основе KIR (Рисунок 10), что может быть обусловлено неспособностью НК-клеток уничтожать ОЛЛ клетки из-за отсутствия экспрессии молекул, обеспечивающих межклеточное взаимодействие, таких как ICAM-1.

Функциональная реконституция натуральных киллерных клеток после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора

В свою очередь, потенциальная аллореактивность на основе KIR возможна лишь при функциональной реконституции НК-клеточного звена, которая существенно отличается при разных видах гапло-ТГСК. В случае выполнения гапло-ТГСК с TCR $\alpha\beta$ -деплецией НК-клетки быстрее (к +30 дню после ТГСК медиана доли CD56dimCD16+ НК-клеток при TCR $\alpha\beta$ -деплеции – 57% против 9% при использовании ПТ-ЦФ, $p = 0,0045$) достигают зрелого иммунофенотипа, что свидетельствует об их быстрой функциональной реконституции (Рисунок 11).

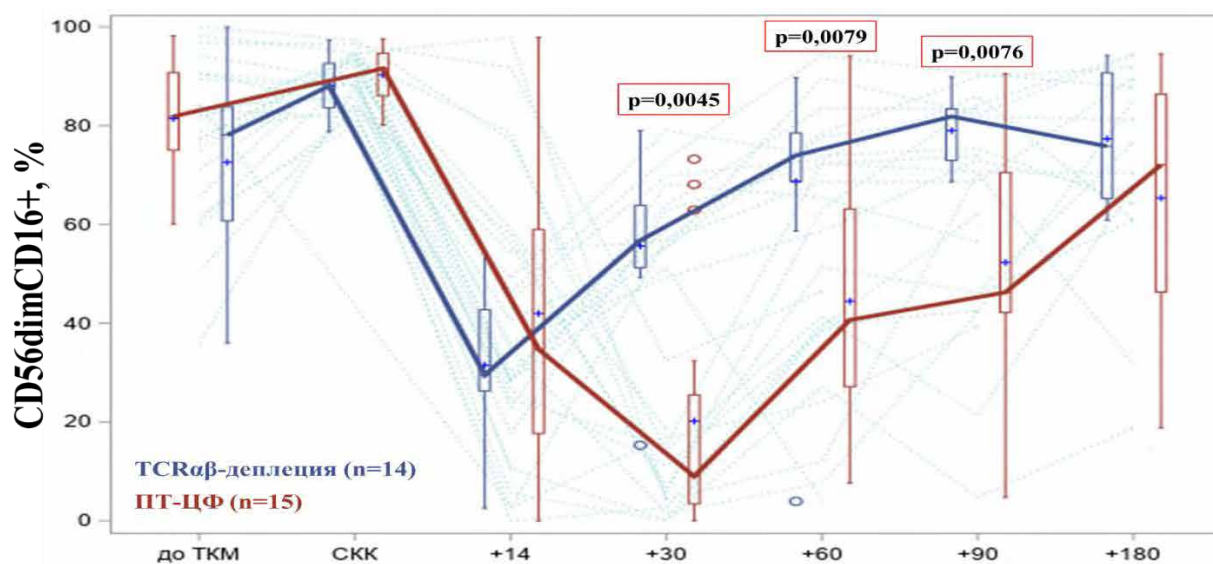


Рисунок 11 – Динамика восстановления зрелых НК-клеток (CD56dimCD16+) в зависимости от варианта деплеции Т-клеток (синяя кривая - TCR $\alpha\beta$ -деплеция, красная кривая – ПТ-ЦФ), указан процент от всех НК-клеток. Достоверные различия получены на +30, +60 и +90 день после гапло-ТГСК

При выполнении гапло-ТГСК с ПТ-ЦФ восстановление популяции зрелых НК-клеток происходит в более поздние сроки (от 3 до 6 месяцев) и такие пациенты могут получить преимущество от трансфузий НК-клеток донора на посттрансплантационном этапе. Этот подход может рассматриваться, как достойная альтернатива трансфузиям лимфоцитов донора.

Известно, что применение посттрансплантационной терапии (как фармакологической, так и клеточной) обладает значительным потенциалом в предотвращении рецидива заболевания. В диссертационном исследовании 5-летние ОВ (60% против 57%, $p=0,4$) и БРВ (42% против 52%, $p=0,9$) пациентов из группы высокого риска в случае применения ПТТ не отличались от результатов алло-ТГСК остальных пациентов. При этом применение посттрансплантационной терапии, в том числе включавшей трансфузии лимфоцитов донора, не было связано с увеличением риска развития острой РТПХ. Таким образом, применение посттрансплантационной терапии является важной терапевтической опцией, которую необходимо использовать для того, чтобы нивелировать неблагоприятное влияние, как предтрансплантационного МОБ-статуса, так и других факторов неблагоприятного прогноза.

ВЫВОДЫ

1. Минимальная остаточная болезнь, определяемая методом многоцветной проточной цитофлуориметрии перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток – независимый неблагоприятный прогностический фактор для пациентов с ОМЛ (безрецидивная выживаемость 26% против 67%, $p < 0,0001$; вероятность развития рецидива 69% против 13%, $p < 0,0001$) и ОЛЛ (безрецидивная выживаемость 20% против 56%, $p = 0,0317$; вероятность развития рецидива 73% против 22%, $p = 0,0079$) в 1-ой полной ремиссии.

2. Применение миелоаблативного режима кондиционирования не улучшает долгосрочные результаты трансплантации у пациентов с МОБ-позитивным статусом. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ при использовании миелоаблативного режима составила 17%, а при проведении кондиционирования в режиме пониженной интенсивности – 51% ($p = 0,0382$), а вероятность развития рецидива была 78% против 40%, соответственно ($p = 0,0403$). Результаты алло-ТГСК пациентов с ОЛЛ достоверно не различались в зависимости от режима кондиционирования ($p = 0,9$).

3. Результаты трансплантации у пациентов с МОБ-позитивным и МОБ-негативным статусом не различались только при выполнении гапло-ТГСК ($p = 0,4113$). Проведение трансплантации от гаплоидентичного донора может потенциально нивелировать неблагоприятное влияние МОБ+ статуса для пациентов с острыми лейкозами.

4. Выполнение трансплантации от гаплоидентичного с «несовпадением» между донором и реципиентом по варианту ингибирующего KIR достоверно улучшает общую (93% против 47%, $p = 0,0263$) и безрецидивную выживаемость (80% против 44%, $p = 0,0245$) и существенно снижает вероятность развития рецидива (14% против 41%, $p = 0,08$) у пациентов с ОМЛ, но не с ОЛЛ.

5. Потенциальная аллореактивность на основе KIR возможна при функциональной реконституции НК-клеток, которая отличается при разных вариантах Т-клеточной деплеции при трансплантации от гаплоидентичного донора; при выполнении трансплантации с TCR $\alpha\beta$ -деплецией созревание и дифференцировка НК-клеток проходит быстрее (к +30 дню после трансплантации доля зрелых НК-клеток при TCR $\alpha\beta$ -деплеции – 57% против 9% при использовании посттрансплантационного циклофосфамида, $p = 0,0045$), при выполнении гапло-ТГСК с посттрансплантационным циклофосфамидом реконституция НК-клеток происходит в более поздние сроки (от 3 до 6 месяцев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение МОБ у пациентов с острыми миелоидными и лимфобластными лейкозами в первой полной ремиссии непосредственно перед выполнением трансплантации аллогенного костного мозга необходимо для стратификации риска алло-ТГСК и выявления пациентов, которые будут нуждаться в проведении посттрансплантационной терапии с целью предотвращения рецидива заболевания.

2. Интенсификация режима кондиционирования у МОБ-положительных пациентов не целесообразна.

3. У пациентов с ОМЛ и МОБ-положительным статусом перед алло-ТГСК необходимо обсуждение выполнения трансплантации от гаплоидентичного донора и подбор донора по системе KIR.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузьмина Л.А. [и др.]. Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластомами / Л.А. Кузьмина, З.В. Конова, Е.Н. Паровичникова, М.Ю. Дроков, В.А. Васильева, Н.Н. Попова, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т.64. – №1. – С. 35-48.
2. Кольгаева Э.И. [и др.]. Повторная трансплантация гаплоидентичных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с $\alpha\beta$ Т-клеточной/CD19-деплецией у больного первичным миелофиброзом. Клиническое наблюдение / Э.И. Кольгаева, В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина, М.Ю. Дроков, М.В. Довыденко, З.В. Конова, Д.И. Чеботарев, А.М. Ковригина, Д.В. Камельских, Т.В. Гапонова, М.А. Соколова, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян, М.А. Масчан, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 7. С. 805-810.
3. Конова З.В. [и др.]. Т-клеточный ответ на минорные антигены гистосовместимости после трансплантации аллогенных стволовых клеток / З.В. Конова, Г.А. Ефимов, Н.А. Быкова, А.А.

- Кучмий, Д.С. Романюк, С.А. Шитиков, Л.А. Кузьмина, М.Ю. Дроков, В.А. Васильева, Н.Н. Попова, Е.Д. Михальцова, О.М. Королева, Д.С. Дубняк, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63. – № S1. С. 24.
4. Конова З.В. [и др.]. Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластозами / З.В. Конова, Л.А. Кузьмина, М.Ю. Дроков, В.А. Васильева, Н.Н. Попова, Е.Д. Михальцова, О.М. Королева, Д.С. Дубняк, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63. – № S1. С. 142-143.
 5. Конова З.В. [и др.]. Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями системы крови / З.В. Конова, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова, В.А. Васильева, М.В. Довыденко, О.М. Королева, У.В. Масликова, Н.Н. Попова, М.Ю. Дроков, Е.Д. Михальцова, А.А. Дмитрива, О.С. Старикова, М.И. Ахмедов, Ф.А. Омарова, Д.С. Дубняк, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. С. 75-76.
 6. Конова З.В. [и др.]. Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни, определенной с помощью многоцветной проточной цитометрии перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелоидным лейкозом в первой полной ремиссии / З.В. Конова, Е.Н. Паровичникова, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, В.А. Васильева, М.В. Довыденко, О.М. Королева, У.В. Масликова, Н.Н. Попова, М.Ю. Дроков, Е.Д. Михальцова, А.А. Дмитрива, О.С. Старикова, Д.С. Дубняк, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2019. – Т. 8. – № 3. С. 63-65.
 7. Конова З.В. [и др.]. Прогностическая значимость минимальной остаточной болезни, определяемой методом многоцветной проточной цитометрии перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми лейкозами в первой полной ремиссии / З.В. Конова, Е.Н. Паровичникова, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, М.Ю. Дроков, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. С. 30-31.
 8. Конова З.В. [и др.]. Влияние минимальной остаточной болезни на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / З.В. Конова, Е.Н. Паровичникова, И.В. Гальцева, М.Ю. Дроков, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, Н.Н. Попова, У.В. Масликова, Ф.А. Омарова, Е.Д. Михальцова, О.М. Королева, А.А. Дмитрива, М.В. Довыденко, О.С. Старикова, Д.С. Дубняк, Э.И. Кольгаева, М.И. Ахмедов, В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9. – № 3. С. 9-11.

9. Конова З.В. [и др.]. Неблагоприятное влияние минимальной остаточной болезни на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / З.В. Конова, Е.Н. Паровичникова, И.В. Гальцева, М.Ю. Дроков, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, М.В. Довыденко, В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко / Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17. – № 2. С. 59-60.
10. Конова З.В. [и др.]. Влияние киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов и их лигандов на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора / З.В. Конова, Е.Н. Паровичникова, Е.Г. Хамаганова, И.Ю. Урыбин, М.Ю. Дроков, Н.Н. Попова, У.В. Масликова, Ф.А. Омарова, Е.Д. Михальцова, О.М. Королева, А.А. Дмитрова, М.В. Довыденко, О.С. Старикова, Д.С. Дубняк, Э.И. Кольгаева, М.И. Ахмедов, В.А. Васильева, Т.В. Гапонова, Д.В. Камельских, И.В. Гальцева, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2020. – Т. 9. – № 3. С. 74-76.
11. Михальцова Е.Д. [и др.]. Влияние восстановления лейкоцитов на отдаленные результаты алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами в ремиссии / Е.Д. Михальцова, М.Ю. Дроков, Ю.О. Давыдова, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, Н.Н. Попова, Д.С. Дубняк, О.М. Королева, Н.М. Капранов, З.В. Конова, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Клеточная Терапия и Трансплантация. – 2017. – Т. 6. – № 3. С. 53-55.
12. Bykova N. [и др.]. Minor antigen-specific T cell clones detected after in vitro expansion demonstrate substantial sequence homology / N. Bykova, Z.V. Konova, S.A. Shitikov, D. Romaniuk, A. Kuchmiy, G.A. Efimov // Bone Marrow Transplantation. – 2018. – Т. 53. – № S1. С. 474-475.
13. Drovkov M. [и др.]. High expression of granzyme B in conventional CD4+ T cells is associated with increased relapses after allogeneic stem cells transplantation in patients with hematological malignancies / M. Drovkov, Y. Davydova, N. Popova, N. Kapranov, O. Starikova, E. Mikhaltsova, M. Nareyko, A. Dmitrova, Z. Konova, I. Galtseva, L. Kuzmina, E. Parovichnikova, V. Savchenko // Transplant Immunology. – 2020. – Т. 65. С. 101295.
14. Konova Z. [и др.]. T-cell subpopulation, specific for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Z. Konova, N. Bykova, M. Vagida, L. Kuzmina, M. Drovkov, G. Efimov, E. Parovichnikova, V. Savchenko // Bone Marrow Transplantation. – 2019. – Т. 54. – № S. С. 491-492.
15. Konova Z. [и др.]. The role of time gap between first and second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and effect of donor change in second transplant outcomes in patients with hematological malignancies / Z. Konova, L. Kuzmina, M. Drovkov, V. Vasilyeva, D. Dubnyak, O.

- Koroleva, E. Mikhalcova, N. Popova, E. Parovichnikova, V. Savchenko // Bone Marrow Transplantation. – 2017. – Т. 52. – № S1. С. S511-S512.
16. Konova Z. [и др.]. The Adverse Impact of Minimal Residual Disease Measured Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on the Outcome of Acute Leukemia Patients / Z. Konova, E. Parovichnikova, I. Galtseva, N. Kapranov, J. Davydova, M. Drovkov, M. Dovidenko, N. Popova, A. Dmitrova, U. Maslikova, O. Starikova, E. Mikhaltsova, O. Koroleva, V. Vasilyeva, L. Kuzmina, H. Julhakyanyan, V. Savchenko // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2020. – Т. 20. С. 187.
17. Konova Z. [и др.]. Minimal Residual Disease Predicts the Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia in the First Remission / Z. Konova, E. Parovichnikova, I. Galtseva, N. Kapranov, J. Davydova, M. Drovkov, V. Vasilyeva, L. Kuzmina, S. Kulikov, H. Julhakyanyan, V. Savchenko // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. – 2021. – Т. 21. С. 215.
18. Konova Z. [и др.]. Impact of minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia patients in first complete remission / Z. Konova, E. Parovichnikova, I. Galtseva, N. Kapranov, Ju. Davydova, M. Drovkov, M. Dovjidenko, N. Popova, A. Dmitrova, U. Maslikova, O. Starikova, E. Mikhaltsova, O. Koroleva, V. Vasilyeva, F. Omarova, M. Akhmedov, D. Dubnyak, L. Kuzmina, V. Savchenko // HemaSphere. – 2020. – Т. 4. – № S1. С. 1032-1033.
19. Konova Z.V. [и др.]. Impact of minimal residual disease detected by multiparameter flow cytometry on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients in first complete remission / Z.V. Konova, E.N. Parovichnikova, I.V. Galtseva, N.M. Kapranov, J.O. Davydova, M. Yu. Drovkov, M.V. Nareyko, N.N. Popova, A.A. Dmitrova, U.V. Maslikova, O.S. Starikova, E.I. Usikova, E.D. Mikhaltsova, O.M. Koroleva, V.A. Vasilyeva, T.I. Lobanova., L.A. Kuzmina, V.G. Savchenko // Blood. – 2019. – Т. 134. – № S1. С. 4562.
20. Konova Z. [и др.]. The prognostic value of killer immunoglobulin-like receptor-ligand mismatch in donor versus recipient direction on outcomes of haploidentical stem cell transplantation / Z. Konova, E. Parovichnikova, E. Khamaganova, I. Urybin, M. Drovkov, M. Dovidenko, N. Popova, A. Dmitrova, U. Maslikova, O. Starikova, E. Mikhaltsova, O. Koroleva, V. Vasilyeva, F. Omarova, M. Akhmedov, D. Dubnyak, L. Kuzmina, V. Savchenko // HemaSphere. – 2020. – Т. 4. – № S1. С. 668.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
- АПК – антиген-презентирующие клетки
- АТГ – антитимоцитарный глобулин
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- ВРР – вероятность развития рецидива
- Гапло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора
- ДИ – доверительный интервал
- МОБ – минимальная остаточная болезнь
- МПЦ – многоцветная проточная цитометрия
- НК-клетки – натуральные киллерные клетки
- ОВ – общая выживаемость
- ОЛ – острый лейкоз
- ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
- ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
- ОР – отношение рисков
- ПТ-ЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РТПЛ – реакция «трансплантат против лейкоза»
- РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
- ЦСА – циклоспорин А
- CD – кластер дифференцировки
- ЕВМТ – Европейская организация по трансплантации костного мозга и стволовых клеток
- ICAM (intercellular adhesion molecule) – межклеточная молекула адгезии
- KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor) – киллерный иммуноглобулиноподобный рецептор
- МАС – миелоаблативное кондиционирование
- RIC – режим пониженной интенсивности