

На правах рукописи

Моисеев Иван Сергеевич

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.21 — гематология и переливание крови

Санкт-Петербург — 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Афанасьев Борис Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», директор клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Поддубная Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Масчан Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева».

Грицаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, руководитель республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Защита диссертации состоится « 16 » сентября 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел.: 8(812)338-71-04, e-mail.: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Марченко Валерий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) была внедрена в медицинскую практику в 1960–1970 годах как метод лечения резистентных к стандартной терапии опухолей системы крови (Mathe G. et al., 1963; Thomas E. et al., 1975) и различных синдромов костномозговой недостаточности (Gatti R. et al., 1968; Новичкова Г. А. и соавт., 2010; Кулагин А. Д. и соавт., 2008). В ходе дальнейших исследований было показано, что включение аллоТГСК в программу лечения значительно улучшает результаты стандартной химиотерапии при злокачественных гематологических заболеваниях высокого риска у взрослых (Савченко В. Г. и соавт., 2007; Афанасьев Б. В. и соавт., 2008) и детей (Афанасьев Б. В. и соавт., 1997; Румянцев А. Г. и соавт., 2005). Кроме того, показания для аллоТГСК были расширены за счет гемоглобинопатий (Locatelli F. et al., 2005; Gluckman E. et al., 2017) и врожденных болезней накопления, где дефицит того или иного фермента компенсируется за счет донорских кроветворных клеток (Балашов Д. Н., 2017; Быкова Т. А., 2018). Таким образом, трансплантация костного мозга — это динамично развивающаяся область медицины. В настоящий момент в мире выполняется около 100 000 трансплантаций в год, причем более трети из них — аллогенные (Passweg J. et al., 2018).

Основным препятствием к широкому применению этого метода является трансплантационная летальность, достигающая в ряде случаев 20–30% (Зубаровская Л. С. и соавт., 2003; Gratwohl A. et al., 2015). Основной из причин трансплантационной летальности является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается у 30–70% пациентов (Zander A.R. et al., 1985; Bacigalupo A. et al., 2001; Ferrara J. et al., 2004). В случае острой формы летальность может достигать 40% (Saliba R. et al., 2012), а при хронической 10% (Ачук F. et al., 2015). Таким образом, профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина» имеют решающее значение в улучшении результатов аллоТГСК и эффективности лечения онкогематологических заболеваний.

Наиболее эффективным методом предотвращения летальности от осложнений аллоТГСК является профилактика РТПХ. Подходы к профилактике были разработаны в Dana-Farber Cancer Center в 1970-х и 1980-х годах и включали использование ингибитора кальциневрина, циклоспорина А, в сочетании с низкими дозами метотрексата (Storb R. et al., 1989). Несмотря на внедрение такой схемы более 40 лет назад, недавнее исследование показало, что 73% центров в Европе до сих пор используют подобную профилактику (Ruutu T. et al., 2012). Хотя такой вид профилактики дает хорошие результаты при родственной совместимой трансплантации, аллоТГСК от альтернативных доноров, неродственных и гаплоидентичных, связана со значительной частотой тяжелой РТПХ и высокой летальностью. Поэтому в группе реципиентов аллоТГСК от альтернативных доноров разработка новых подходов имеет большое практическое значение.

Внедрение в трансплантационную практику новых препаратов (Станкевич Ю. В. и соавт., 2011; Cutler C. et al., 2008), а также новые схемы введения известных препаратов, как, например, введение циклофосфана после трансплантации (Luznik et al., 2008), или новые подходы к манипуляциям с трансплантатом (Масчан М. А. и соавт., 2015) позволяют уменьшить вероятность РТПХ при трансплантациях от альтернативных доноров. Широкое внедрение перечисленных подходов на сегодняшний день позволяет говорить о том, что у каждого пациента с показаниями к трансплантации есть подходящий донор. Дальнейшее

совершенствование протоколов профилактики РТПХ направлено на сокращение и нивелирование различий между родственным совместимым донором, неродственным и гаплоидентичным донором.

Помимо протоколов совершенствования профилактики РТПХ, также можно говорить о наличии значительных успехов в лечении РТПХ, особенно у пациентов, не отвечающих на системные глюкокортикостероиды. Получены обнадеживающие результаты с использованием экстракорпорального фотофереза (Козлов А. В., 2016), таргетных препаратов для лечения лимфопролиферативных заболеваний (Miklos D. et al., 2017) и миелолиферативных заболеваний (Zeiser R. et al., 2015). Сравнение, оптимизация режимов дозирования и определение показаний для новых методов лечения РТПХ являются одной из наиболее актуальных задач в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Другим аспектом изучения РТПХ является оценка риска ее развития на основании изучения факторов риска, а также изучение биологических маркеров, которые позволяют предсказать развитие РТПХ и прогнозировать эффективность ее лечения (Ferrara J. et al., 2004). Классическими клиническими факторами риска РТПХ являются HLA-совместимость между донором и реципиентом, источник трансплантата, несовместимость по полу между донором и реципиентом, интенсивность режима кондиционирования, возраст реципиента (Flowers et al., 2011). При планировании аллотГСК необходимо принимать во внимание эти факторы риска и, при наличии возможности, выбирать технологию трансплантации, которая приводит к наименьшей летальности, связанной с РТПХ. Однако режимы профилактики РТПХ в настоящий момент быстро меняются и модифицируются, поэтому те факторы, которые были важны при классических подходах, могут не играть роли при использовании новых методов. Изучение клинических факторов риска и биомаркеров на фоне использования новых протоколов имеет большое значение для трансплантационной науки.

Таким образом, решение проблемы летальности после аллотГСК, связанной с РТПХ, включает комплекс исследований профилактики и лечения этого осложнения, изучение факторов прогноза и тяжести этого осложнения, выявление эффективных биомаркеров и определение необходимого объема лабораторного сопровождения трансплантации.

Цель исследования. Изучение прогностической значимости реакции «трансплантат против хозяина» при различных видах аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и разработка эффективных методов ее профилактики и лечения.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и факторы риска острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина».
2. Оценить эффективность методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе ингибиторов кальциневрина, выявить факторы, способствующие эффективности данной профилактики.
3. Оценить эффективность риск-адаптированной профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основании посттрансплантационного циклофосфана.
4. Сравнить эффективность профилактики посттрансплантационного циклофосфана при родственной совместимой и неродственной трансплантации с группами ретроспективного контроля.
5. Оценить влияние тяжести реакции «трансплантат против хозяина» и эффективности терапии первой линии острой РТПХ на общую выживаемость пациентов.

6. Оценить эффективность терапии стероид-рефрактерной острой реакции «трансплантат против хозяина» моноклональными антителами, экстракорпоральным фотоферезом и ингибитором Янус-киназ.
7. Определить основные цели терапии хронической РТПХ и влияние стартовой терапии на летальность.
8. Оценить эффективность терапии второй линии хронической реакции «трансплантат против хозяина» экстракорпоральным фотоферезом, интерлейкином-2 и ингибитором Янус-киназ.
9. Оценить прогностическую значимость плазменных биомаркеров при использовании профилактики с посттрансплантационным циклофосфаном.
10. Оценить динамику иммунологического восстановления после посттрансплантационного циклофосфана и ее влияние на исходы трансплантации.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторы риска острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» зависят от типа профилактики. При использовании профилактики на основе ингибиторов кальциневрина значимыми факторами риска острой реакции «трансплантат против хозяина» являются тип донора, статус заболевания, интенсивность режима кондиционирования, раннее приживание трансплантата и возраст пациента. При использовании профилактики на основе посттрансплантационного циклофосфана только тип донора и цитомегаловирусный серостатус реципиента являются значимыми факторами риска острой реакции «трансплантат против хозяина». Основным фактором риска хронической реакции «трансплантат против хозяина» является анамнез острой формы вне зависимости от профилактики.
2. Концентрация ингибиторов кальциневрина и ее вариабельность, определяющие фармакокинетический риск, являются ведущей причиной эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе этой группы препаратов. Такролимус и циклоспорин А имеют схожую эффективность при низком и промежуточном фармакокинетическом риске, однако такролимус обладает большей эффективностью при высоком фармакокинетическом риске.
3. Риск-адаптированная профилактика с использованием посттрансплантационного циклофосфана позволяет нивелировать различия частоты острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» и частоты трансплантационной летальности при трансплантации от родственного совместимого донора, неродственного совместимого донора и частично совместимого донора.
4. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с использованием посттрансплантационного циклофосфана в качестве единственного препарата снижает вероятность острой реакции «трансплантат против хозяина» и обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с ингибиторами кальциневрина при трансплантации от родственного совместимого донора. Замена антиtimoцитарного глобулина на посттрансплантационный циклофосфан в режиме профилактики при трансплантации от неродственного донора приводит к значительному снижению вероятности острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» и трансплантационной летальности.
5. Доза глюкокортикостероидов 1 мг/кг в первой линии терапии острой реакции «трансплантат против хозяина» не уступает по эффективности дозе 2 мг/кг. При отсутствии

- полного ответа после 7 и 28 дней терапии отмечается значимое увеличение безрецидивной летальности.
6. Эффективность терапии второй линии экстракорпоральным фотоферезом, руксолитинибом, антагонистами фактора некроза опухоли и другими моноклональными антителами достоверно не различается. Пациенты с полным и частичным ответом после двух месяцев терапии имеют сопоставимую выживаемость.
 7. Основной целью терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина» являются достижение полного ответа или отмена системной иммуносупрессивной терапии без последующего обострения. Стартовая терапия без глюкокортикостероидов может сопровождаться снижением безрецидивной летальности.
 8. Терапия стероид-рефрактерной хронической реакции «трансплантат против хозяина» с использованием руксолитиниба эффективнее, чем экстракорпоральный фотоферез и низкие дозы интерлейкина-2.
 9. Информативными биомаркерами острой реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов с профилактикой посттрансплантационным циклофосфаном являются интерлейкин-8 и интерферон гамма, трансплантационной летальности — ST2 и VEGF A.
 10. Восстановление всех субпопуляций лимфоцитов, за исключением Т-регуляторов и iNKT клеток, после трансплантации с использованием посттрансплантационного циклофосфана происходит синхронно. Выявлена корреляция всех субпопуляций с общим уровнем лимфоцитов. Скорость восстановления общего числа лимфоцитов имеет прогностическое значение в отношении хронической реакции «трансплантат против хозяина» и выживаемости без неудач лечения.

Научная новизна

На большом клиническом материале проанализированы эпидемиология, факторы риска и факторы прогноза реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Проведено сравнение эффективности различных методов профилактики и лечения РТПХ, результатов терапии в отношении выживаемости.

Впервые в одной работе проведено сравнение нескольких методов профилактики РТПХ: циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил, сиролимус, посттрансплантационный циклофосфан. Впервые сформулировано понятие фармакокинетического риска для профилактики с ингибиторами кальциневрина. Также впервые оценена эффективность риска-адаптированной стратегии на основании посттрансплантационного циклофосфана при трансплантации от разных типов доноров.

Также проведен детальный анализ эффективности острой и хронической РТПХ с использованием новых подходов: экстракорпоральный фотоферез, интерлейкин-2, антицитокиновые моноклональные антитела, ингибитор янус-киназы. Определены факторы успеха этих методов терапии.

Кроме того, в рамках исследования новых методов профилактики РТПХ проведен анализ цитокинового профиля и роли иммунологического восстановления в отношении эффективности новых методов профилактики.

Практическая значимость исследования

В ходе работы были определены основные факторы риска развития острой и хронической РТПХ после применения различных протоколов профилактики, что позволяет

практическому врачу взвешивать пользу и риск от использования различных технологий трансплантации, оптимизировать план лечения пациента. Также были разработаны новые подходы к профилактике и лечению РТПХ, которые позволяют минимизировать летальность и инвалидизацию вследствие этого осложнения. Предложенный подход с посттрансплантационным циклофосфаном позволяет нивелировать фактор донора в отношении риска развития РТПХ, что существенно расширяет возможности выполнения аллотГСК пациентам с показаниями к этому методу лечения. Кроме того, были показаны оптимальные сроки ответа на терапию острой РТПХ первой и второй линии, что позволяет избежать инфекционных осложнений в результате избыточно длительной терапии. Показаны результаты лечения и сроки ответа с использованием принципиально нового препарата: ингибитора Янус-киназы. Определены цели терапии хронической РТПХ, выявлены факторы, определяющие достижение этих целей. Показаны результаты применения трех известных методов лечения стероид-рефрактерной хронической РТПХ.

Внедрение результатов исследования

Положения диссертации внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница № 1. Материалы диссертационной работы вошли в учебные материалы кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, в учебные материалы для студентов кафедры госпитальной терапии ФПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием исследуемой группы пациентов и использованных методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 300 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 55 рисунками и 33 таблицами. Библиографический указатель включает 369 литературных источника, из них — 26 отечественных авторов, 343 — зарубежных авторов.

Апробация и реализация работы

Результаты диссертационных исследований были представлены на следующих конференциях: 41st EBMT Congress on Blood and Marrow Transplantation (Стамбул, 2015), 42nd EBMT Congress on Blood and Marrow Transplantation (Валенсия, 2016), 43d EBMT Congress on Blood and Marrow Transplantation (Марсель, 2017), 44th EBMT Congress on Blood and Marrow Transplantation (Лиссабон, 2018), 60th American Society of Hematology Annual Meeting (Атланта, 2017), III Конгресс гематологов России (Москва, 2016), IV Конгресс гематологов России (Москва, 2018), IX Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Сочи, 2015), X Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2016), XI Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2017), XII Международный симпозиум памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых

клеток. Генная и клеточная терапия» (Санкт-Петербург, 2018), VI Межрегиональное совещание НОДГО (Москва, 2015), European Working Party for Acute Lymphoblastic Leukemia meeting (Москва, 2015), «Современные стратегии и перспективы терапии в онкологии и гематологии» (Санкт-Петербург, 2017), II Петербургский онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2016), Актуальные вопросы диагностики и лечения гемобластозов (Екатеринбург, 2017), Вторая международная конференция «Острые лейкозы высокой группы риска у детей. Диагностика и лечение» (Екатеринбург, 2018), «Актуальные вопросы гематологии» (Тюмень, 2018), Второй Сибирский онкогематологический форум (Иркутск, 2018). Результаты исследований опубликованы в таких журналах как Bone Marrow Transplantation, Biology of Blood and Marrow Transplantation, Annals of Hematology, European Journal of Hematology, Cytokine, Cellular Therapy and Transplantation, «Онкогематология» и др. Всего по теме диссертации опубликована 101 научная работа, из них 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 10 статей в журналах из списка Scopus.

Материалы и методы

В исследуемую группу вошли 1013 реципиентов аллоТГСК. Трети пациентов трансплантация выполнена от родственного совместимого донора, двум третям — от неродственного. 46% пациентов получали профилактику РТПХ с включением посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦф), 54% классическую профилактику РТПХ на основе ингибиторов кальциневрина (ИКН), метотрексата (МТ) / микофенолата мофетила (ММФ) в качестве второго компонента и антитимоцитарного глобулина (АТГ) при неродственной трансплантации (таблица 1).

Таблица 1

Клинические характеристики исследуемой группы

| Характеристика | Процент от общей группы (N = 1013) |
|--|---------------------------------------|
| Пол | |
| Мужской | 53,35% |
| Женский | 46,65% |
| Возраст, медиана (минимум-максимум), лет | 32 (18–70) |
| Родственный донор | 31,85% |
| Неродственный донор | 68,15% |
| Частично HLA-совместимый донор | 18,10% |
| Диагноз | |
| ОМЛ | 42,81% |
| ОЛЛ | 24,75% |
| ХМЛ | 10,65% |
| ЛХ | 6,31% |
| МДС | 5,82% |
| АА | 3,55% |
| НХЛ и миелома | 2,28% |
| Миелофиброз | 0,69% |
| ХМПЗ | 1,48% |

| Характеристика | Процент от общей группы (N = 1013) |
|--|------------------------------------|
| ХЛЛ | 1,08% |
| Другой диагноз | 0,40% |
| Режим кондиционирования | |
| МАК | 28,71% |
| РИК | 71,19% |
| Ингибитор кальциневрина/mTOR | |
| Нет | 15,15% |
| Циклоспорин А | 21,36% |
| Такролимус | 63,49% |
| Сиролимус | 1,98% |
| Второй компонент профилактики РТПХ | |
| Метотрексат | 32,50% |
| ММФ | 51,54% |
| АТГ в режиме кондиционирования | 35,06% |
| ПТЦф | 46,35% |
| Острая РТПХ, требовавшая системного лечения | 257 (25%) |
| Стероид-рефрактерная острая РТПХ | 80 (8%) |
| Хроническая РТПХ, требовавшая системного лечения | 209 (21%) |
| Стероид-рефрактерная хроническая РТПХ | 60 (6%) |

На представленной группе пациентов был проведен ряд срезовых исследований (рисунок 1): 1) ретроспективное сравнение циклоспорина А (ЦСА) и такролимуса (ТАК); 2) ММФ

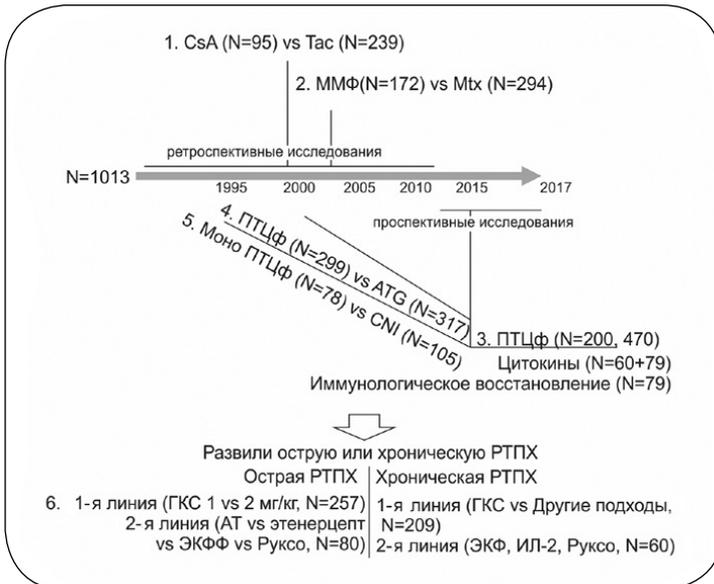


Рисунок 1. Структура диссертационных исследований

и МТ при классической профилактике РТПХ; 3) проспективное исследование риск-адаптированного ПТЦф; 4) сравнение ПТЦф и классической профилактики при родственных совместимых трансплантациях; 5) сравнение ПТЦф и классической профилактики при неродственных трансплантациях; 6) лечение острой РТПХ препаратами первой линии; 7) лечение стероид-рефрактерной острой РТПХ методами второй линии; 8) лечение хронической РТПХ методами первой линии; 9) лечение стероид-рефрактерной хронической РТПХ методами второй линии. Также на проспективной группе пациентов с ПТЦф проведено 2 исследования цитокинов и субпопуляционного состава трансплантата.

Лабораторные исследования

В первое исследование биомаркеров было включено 60 пациентов: 20 пациентов с острой РТПХ и 40 пациентов контроля без РТПХ, подобранных для парного анализа по типу донора, источнику трансплантата, интенсивности кондиционирования, диагнозу и статусу заболевания. У всех пациентов имелись криоконсервированные при -70°C образцы плазмы, забранные в Д-7, Д0, Д+7, Д+14 и Д21/30 (временная точка после приживления трансплантата в зависимости от времени приживления). Процессинг образцов проводился по стандартной методике. Все образцы были исследованы на концентрацию ФНОальфа, ИНФгамма, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 (производитель наборов для ИФА ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, РФ).

Второе исследование включало 79 пациентов: 26 пациентов, которым выполнена аллоТГСК от родственного совместимого донора с костным мозгом в качестве источника трансплантата и монопрофилактикой ПТЦф, и 53 пациента, которым выполнена аллоТГСК от неродственного донора и СКПК в качестве источника трансплантата с трехкомпонентной профилактикой ПТЦф + ТАК + ММФ. Механизм забора, процессинга и исследования биообразцов был такой же, как и в первом исследовании. Было проведено исследование концентрации VEGF A в Д0, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2Р и рецептора к ФНОальфа в Д+7, и ИЛ-17, рецептора к ФНОальфа и рецептора к ИЛ-1 (ST2) в Д+30 (производитель антител eBioscience, CA, USA). В дополнение было выполнено расширенное исследование трансплантата с помощью проточной цитометрии (цитометр FACS Aria II, моноклональные антитела Miltenyi biotec, Германия). Использовался следующий набор антител для проточной цитометрии: CD3, CD4, CD8, CD19, CD45, CD16, CD56, TCR α/β , TCR V β 11, CD25, CD127, CD22. Производилась оценка процентного соотношения популяций и их абсолютного количества в пересчете на мононуклеары, подсчет которых проводился в камере Горяева. Пересчет на абсолютное количество проводился по CD45 маркеру. Исследовались следующие популяции: общее количество лимфоцитов (CD3+), Т-хелперы (CD4+), цитотоксические лимфоциты (CD8+), Т-предшественники (CD3+CD4-CD8-), дубль-позитивные Т-клетки (CD3+CD4+CD8+), субпопуляции НК клеток (CD56+CD16+, CD56+CD16-, CD56-CD16+), NKT клетки (CD3+CD56+CD16+), инвариантные NKT клетки (CD3+CD56+CD16+CD22+) и их CD4 субпопуляции и CD8+ субпопуляции, Трег (CD4+CD25+CD127+), TCR α/β Т-клетки (TCR α/β +CD3+), Т-клетки памяти эффекторного типа (TCR V β 11+ TCR α/β +CD3+).

Методы статистической обработки данных

Для характеристики исследуемых групп использовалась описательная статистика: медиана, среднее, процент, стандартное отклонение (SD), минимальное и максимальное значение. Для сравнения логических переменных в таблицах 2×2 использовался тест Фишера, при большем количестве логических состояний использовался тест Кси-квадрат. Для коли-

ественных переменных при ненормальном распределении использовался тест Манна–Уитни. Сравнение количественных переменных с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста для независимых выборок. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Сравнение частоты и тяжести осложнений после трансплантации также выполнялось с использованием теста Кси-квадрат.

Для оценки общей выживаемости, беспрогрессивной выживаемости и выживаемости без рецидива и РТПХ использовался метод Каплана–Мейера. Сравнение групп выполнялось с использованием лог-ранг теста. Кривые кумулятивной частоты острой РТПХ, хронической РТПХ, трансплантационной летальности и рецидива основного заболевания строились с учетом конкурирующих рисков. Конкурирующими рисками для острой РТПХ были рецидив заболевания, введение донорских лимфоцитов и отмена иммуносупрессивной терапии до 100 дня из-за токсичности или минимальной остаточной болезни. В случае использования монопрофилактики ПТЦф конкурирующим риском для острой РТПХ были только введение донорских лимфоцитов и рецидив основного заболевания. Для хронической РТПХ конкурирующим риском было только введение донорских лимфоцитов. Конкурирующим риском для трансплантационной летальности был рецидив основного заболевания. Сравнение кумулятивных частот проводилось с использованием теста Грея. Все кофакторы при оценке выживаемости и кумулятивных частот были статическими, за исключением хронической РТПХ при оценке общей выживаемости у пациентов с этим осложнением. В этом случае хроническая РТПХ анализировалась как зависимая от времени переменная с временными интервалами в 3 месяца.

Многофакторный анализ для выживаемости выполнялся с использованием регрессии Кокса. Для проведения многофакторного анализа кумулятивных частот, включая острую РТПХ, хроническую РТПХ, трансплантационную летальность, использовалась регрессия Файна и Грея. Отбор факторов в многофакторный анализ осуществлялся на основании результатов однофакторного анализа. Включались факторы с достоверностью $< 0,15$ в последовательности уменьшения достоверности. В каждый конкретный многофакторный анализ включалось N самых значимых факторов на 10 событий в анализе. В подгрупповом анализе гетерогенность между исследуемыми подгруппами оценивалась с помощью Q-теста Кохрейна с df числом свобод. В проспективном исследовании ПТЦф использовался метод Фаррингтона–Маннинга для определения non-inferiority, или достоверности отсутствия худшего результата. В качестве границы non-inferiority использовался уровень в 10%. Учитывая, что почти все трансплантационные исследования имеют недостаточную силу для демонстрации non-inferiority, использовался метод, описанный ранее, когда отсутствие достоверности при оценке superiority и non-inferiority можно считать равнозначным достоверной эквивалентности.

Анализ предиктивного значения исследованных биомаркеров РТПХ и концентраций ингибиторов кальциневрина проводился с построением ROC-кривых (receiver operator characteristic, или рабочая характеристика приемника) в рамках логистической регрессии. Для дальнейшего анализа отбирались биомаркеры с площадью под кривой (AUC) более 0,600. Порог отрезания (cut off) определялся для значения наибольшей суммы чувствительности и специфичности. Полученные cut off использовались для расчета логических переменных и их использования в анализах кумулятивной частоты и выживаемости. В исследовании предиктивного значения концентраций ЦсА и ТАК в отношении частоты острой РТПХ разделение на 3 группы выполнялось на основании полученных для каждого фактора

отношений рисков из регрессии Файна и Грея. Факторы отбирались в ходе проведения корреляции Спирмена и теста Краскела–Уоллиса для отбора в прогностическую модель максимально статистически независимых друг от друга фармакокинетических параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Факторы риска и влияние РТПХ на выживаемость

В исследуемой группе пациентов частота острой РТПХ составила 44,4%, причем 18,8% — I степени, 9,9% — II степени, 12,6% — III степени, 3,0% — IV степени. Среди пациентов, у которых трансплантация осложнилась острой РТПХ, вовлечение кожи наблюдалось у 88,8% пациентов, вовлечение печени — у 19,1%, вовлечение кишечника — у 37,5% пациентов. IV степень острой РТПХ чаще всего наблюдалась при поражении кишечника (10,1%) и реже при поражении кожи (3,4%) и печени (3,8%) (рисунок 2А, Б).

Частота развития хронической РТПХ составила 31,6%. 23,7% имели распространенную форму, 7,9% локализованную. При оценке по системе стадирования тяжести NIH (Filipovich A. N. et al., 2005) 12,6% имели легкую форму хронической РТПХ, 9,0% средней

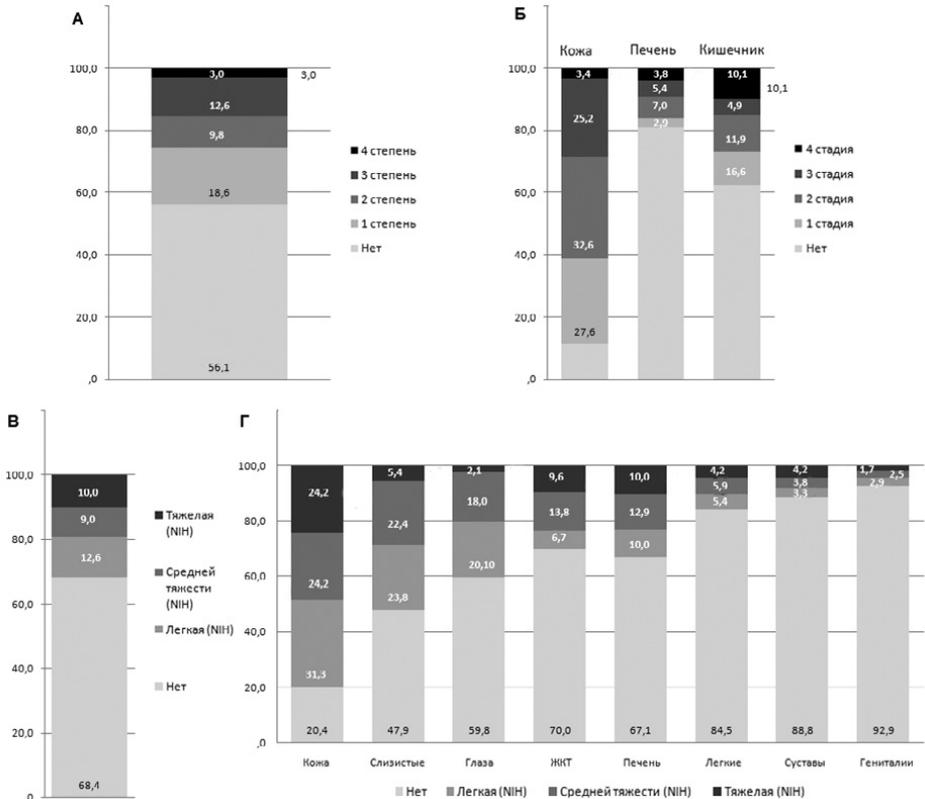


Рисунок 2. Общая частота острой РТПХ (А) и частота поражения органов по степени тяжести (Б). Общая частота хронической РТПХ (В) и степень тяжести поражения отдельных органов и систем при стадировании по NIH (Г)

степени тяжести, 10,0% тяжелой степени. Вовлечение кожи наблюдалось у 79,6% пациентов, слизистой ротоглотки — у 52,1%, глаз — у 40,2%, ЖКТ — у 30,0%, печени — 32,9%, легких — 15,5%, суставов — 11,3%, гениталий — 7,1%. Изолированные проявления РТПХ наблюдались относительно редко, и чаще хроническая РТПХ имела несколько органов-мишеней. Так изолированное поражение слизистой ротоглотки наблюдалось у 4,6% пациентов с хронической РТПХ, изолированное поражение печени — 2,5%, глаз — у 1,9%, ЖКТ — 2,2%, легких — 0,3% (рисунок 2В, Г).

При анализе факторов риска острой РТПХ отдельно в группе классической профилактики и профилактики с ПТЦф выявлено, что отмечаются различия в предрасполагающих клинических параметрах. При классической профилактике значимыми факторами риска острой РТПХ II–IV степени были трансплантация от неродственного донора (ОР 1,964, 95%ДИ 1,188–3,310, $p=0,0090$), использование МАК (ОР 1,918, 95%ДИ 1,289–2,844, $p=0,0016$) и приживление до 15-го дня (ОР 1,477, 95%ДИ 1,009–2,145, $p=0,0443$). Пограничная достоверность наблюдалась для кондиционирования с иным алкилирующим агентом, чем бусульфан (ОР 1,483, 95%ДИ 0,999–2,209, $p=0,0559$) (рисунок 3А). При трансплантации от родственного донора частота РТПХ II–IV практически не различалась между группами с КМ и СКПК (18% против 14%, $p=0,72$). При неродственных трансплантациях достоверных различий также не наблюдалось (32% против 40%, $p=0,162$), хотя доля донаций КМ была относительно невелика в этой группе, всего 18%. Кроме того, быстрое приживление трансплантата действительно чаще встречалось в группе СКПК (20% против 7%, $p<0,0001$). При использовании ПТЦф достоверными оказались трансплантация от неродственного донора (ОР 2,255, 95%ДИ 1,108–5,226, $p=0,0403$) и отрицательный ЦМВ серостатус реципиента (ОР 2,123, 95%ДИ 1,043–3,946, $p=0,0339$). Прочие факторы, такие как приживление быстрее 20-го дня (ОР 1,403, 95%ДИ 0,827–2,365, $p=0,2050$, порог в 20 дней был определен в ROC анализе), длительность заболевания до трансплантации (ОР 1,900, 95%ДИ 0,946–4,363, $p=0,1042$) и трансплантация от донора женщины реципиенту мужчине (ОР 1,460, 95%ДИ 0,691–2,790, $p=0,2824$), статистической значимости не достигли (рисунок 3Б).

Для хронической РТПХ наиболее значимыми факторами при классической профилактике были источник трансплантата (ОР 2,693, 95% ДИ 1,449–5,127, $p=0,0051$), предшествовавшая острая РТПХ (ОР 3,498, 95%ДИ 2,15–5,963, $p<0,0001$) и индекс массы тела (ОР 1,003, 95%ДИ 0,997–1,006, $p<0,0001$). Пациенты с избыточной массой тела (ИМТ >28 кг/м²) имели меньший риск РТПХ (25% против 34%), так как все они получали дозы режима кондиционирования на расчетный, а не на реальный вес. Тип донора (ОР 0,649, 95%ДИ 0,354–1,216, $p=0,2128$), интенсивность режима кондиционирования (ОР 0,809, 95%ДИ 0,505–1,311, $p=0,3879$), клеточность трансплантата (ОР 1,007, 95%ДИ 0,902–1,119, $p=0,9095$) и диагноз (ОР 0,899, 95%ДИ 0,782–1,018, $p=0,1043$) на развитие требующей системной терапии хронической РТПХ не влияли (рисунок 4А).

При использовании ПТЦф ни один из факторов достоверно не влиял на развитие хронической РТПХ, хотя наиболее значимым фактором риска этого осложнения из всех проанализированных был анамнез острой РТПХ (ОР 1,578, 95%ДИ 0,985–2,547, $p=0,0558$, рисунок 4Б).

Анализ влияния РТПХ на выживаемость включал исследования дискриминационной способности трех систем стадирования тяжести в отношении общей выживаемости пациентов: стадирование по Glucksberg (Glucksberg H. et al., 1974), система стадирования

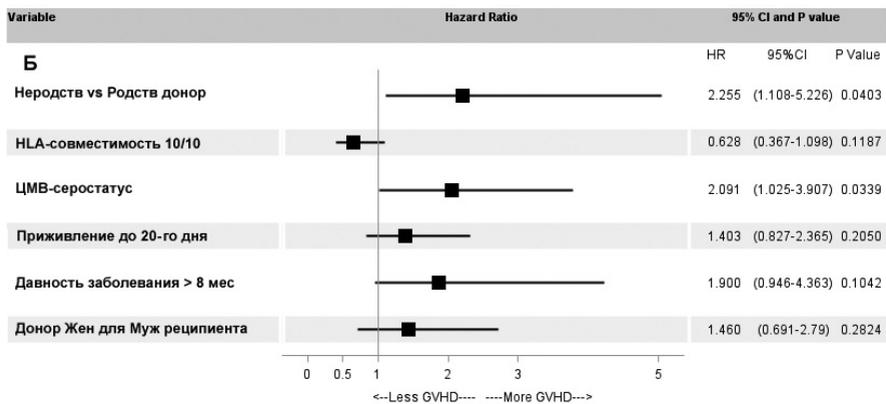
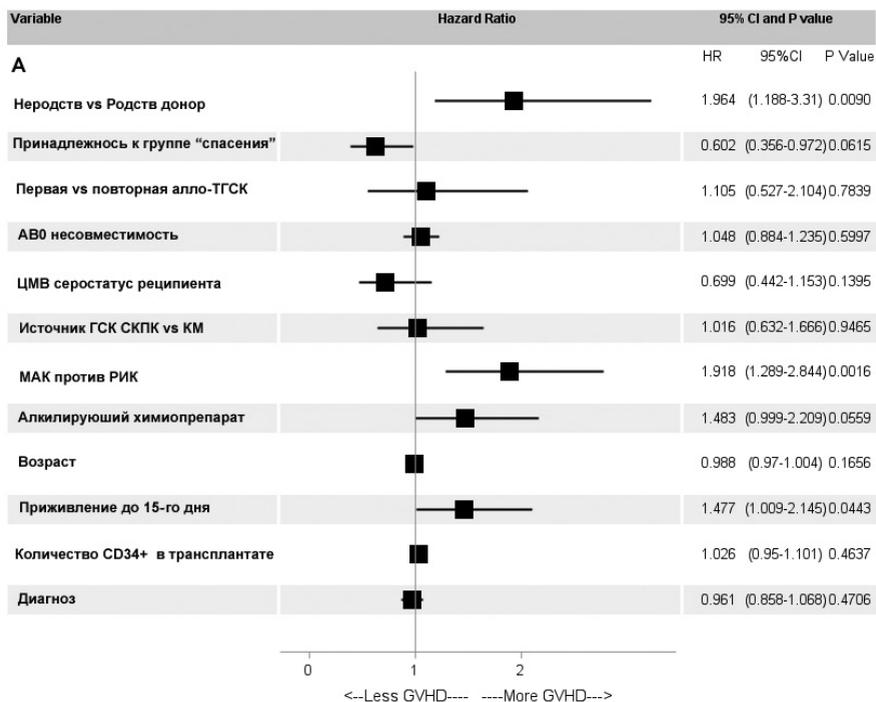


Рисунок 3. Факторы риска острой РТПХ при использовании классической профилактики (А) и ПТЦф (Б)

Minnesota (MacMillan M.L. et al., 2002) и CIBMTR (Rowlings P.A. et al., 1997). РТПХ I–II степени при стадировании по всем трем системам не сопровождалась снижением общей выживаемости по сравнению с пациентами без РТПХ. РТПХ III степени по Glucksberg et al. сопровождалась значимым снижением общей выживаемости по сравнению с пациентами без РТПХ (33% против 59%, $p < 0,0001$). Аналогичная картина наблюдалась для РТПХ IV степени (13% против 59%, $p < 0,0001$). Различия в общей выживаемости между пациен-

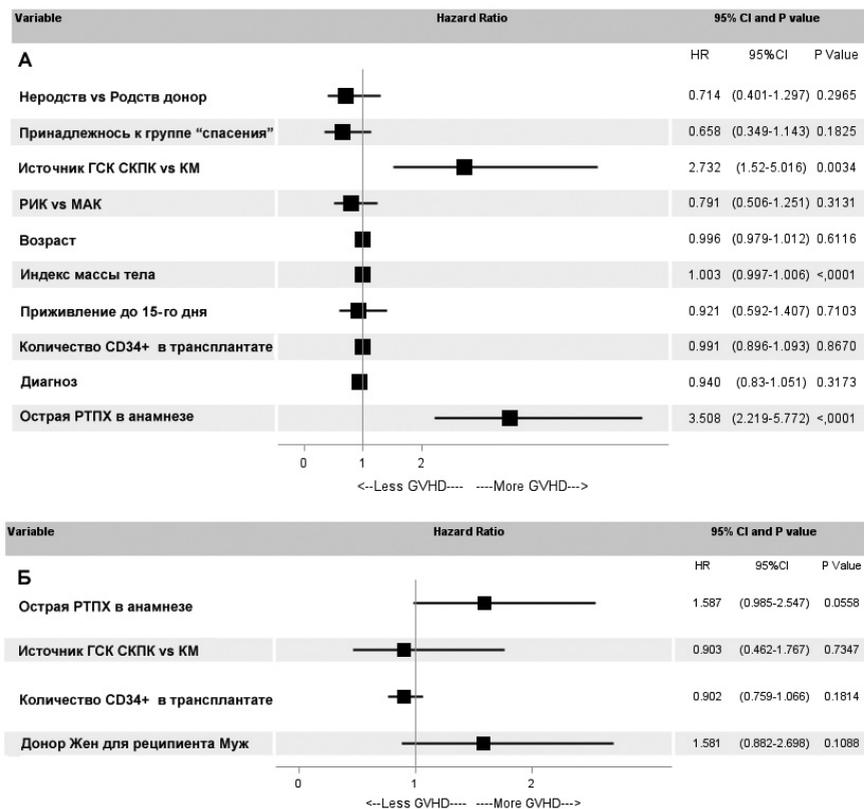


Рисунок 4. Факторы риска хронической РТПХ при использовании классической профилактики (А) и ПТЦф (Б)

тами с острой РТПХ III и IV степени также были достоверны (13% против 33%, $p=0,0017$). При стадировании по Minnesota не выявлено различий в общей выживаемости между III степенью РТПХ и ее отсутствием (43% против 59%, $p=0,0862$). Только РТПХ IV степени при стадировании по Minnesota сопровождается снижением выживаемости (14% против 59%, $p<0,0001$). Как и в предыдущей системе стадирования, группа РТПХ III степени в классификации CIBMTR достоверно не различается по общей выживаемости с группой пациентов без РТПХ (52% против 59%, $p=0,6607$). Выживаемость при IV степени по CIBMTR ожидаемо ниже (11% против 59%, $p<0,0001$). Таким образом, система стадирования Glucksberg на исследованной группе пациентов лучше предсказывала прогноз, чем более поздние системы оценки. Во всех последующих анализах использовалось стадирование по Glucksberg. Проанализировано, какие поражения органов в наибольшей степени ухудшали общую выживаемость пациентов. Выявлено, что ухудшение общей выживаемости при изолированных формах связано с поражением кожи IV стадии (28% против 59%, $p=0,0057$), печени III и IV стадии (14% против 18% против 62%, $p<0,0001$) и при всех стадиях поражения кишечника (23% против 59%, $p=0,0130$). При сочетанных формах РТПХ в многофакторном анализе выявлено, что ведущей причиной летальности является степень

выраженности РТПХ кишечника (ОР 1,840, 95%ДИ 1,461–2,264, $p < 0,0001$), в то время как даже 4-я степень РТПХ кожи (ОР 2,232, 95%ДИ 0,879–4,600, $p = 0,0758$) и РТПХ печени (ОР 0,606, 95%ДИ 0,276–1,397, $p = 0,1688$) достоверно не влияли на летальность.

Хроническая РТПХ всех степеней тяжести по NIH (Filipovich A. N. et al., 2005) не влияла негативно на общую выживаемость. В однофакторном анализе не выявлено влияния хронической РТПХ на выживаемость при landmark анализе на 120 дней (71% против 70% против 77% против 64%, $p = 0,4898$ для пациентов без хронической РТПХ, с РТПХ легкой, средней и тяжелой степенью, соответственно). Тем не менее, при включении хронической РТПХ как временно-зависимой переменной и коррекции по риску заболевания с помощью DRI индекса выявлено достоверное положительное влияние на общую выживаемость (ОР 0,140, 95%ДИ 0,045–0,439, $p = 0,0007$), причем положительное влияние оказывала как легкая (ОР 0,150, 95%ДИ 0,037–0,605, $p = 0,0077$), так и средней степени тяжести (ОР 0,151, 95%ДИ 0,037–0,608, $p = 0,0078$) и тяжелая хроническая РТПХ (ОР 0,173, 95%ДИ 0,055–0,542, $p = 0,0026$). При анализе типов РТПХ негативным влиянием на выживаемость обладало только поражение ЖКТ (ОР 2,306, 95%ДИ 1,770–3,026, $p < 0,0001$). Причем значимое повышение летальности наблюдалось как при средней степени тяжести поражения (41% против 9%), так и при тяжелой (54% против 9%). Хотя частота безрецидивной летальности в группе РТПХ легких была выше в процентном отношении (13% против 15% против 20% против 44% в группах без хронической РТПХ, с РТПХ легких легкой степени, средней степени и тяжелой степени, соответственно), достоверных различий в кумулятивной частоте летальности не получено из-за небольшого количества наблюдений (ОР 1,253, 95%ДИ 0,877–1,696, $p = 0,1832$).

Исследование режимов профилактики РТПХ

Первый ретроспективный анализ включал 95 пациентов с профилактикой ЦсА и 239 с ТАК в рамках классической профилактики РТПХ. Группы были сопоставимы по всем параметрам, за исключением большей доли хронического миелолейкоза в группе ЦсА (18% против 5%, $p = 0,001$), более раннего времени выполнения трансплантации в группе ЦсА (медиана 2009 г. против 2012 г., $p < 0,001$), большей доли неродственных доноров в группе ТАК (67% против 56%, $p = 0,047$) и более частого использования ММФ в группе ТАК в качестве второго компонента профилактики (57% против 13%, $p < 0,001$). Для сравнения были собраны все данные по концентрациям этих двух препаратов. На основании анализа более 10 000 концентраций произведен расчет следующих производных параметров: геометрическое среднее концентраций в первые 21 день после трансплантации, медиана концентраций в первые 21 день, коэффициент вариальности концентраций в первые 21 день, сумма абсолютных изменений концентрации в первые 21 день и асимметрия распределения на всем оцениваемом временном интервале. Те же самые параметры были посчитаны и для первых 30 дней и 50 дней. Также оценивался параметр количества временных точек с концентрацией ингибитора кальциневрина ниже целевой. Для ТАК нижняя граница целевых значений была 5 нг/мл, для ЦсА — 150 нг/мл. Последующие временные интервалы не анализировались из-за преимущественного развития острой РТПХ до 50 дня. Проведен ROC анализ вышеперечисленных параметров, который показал, что наибольшим предиктивным значением обладали медиана концентраций (AUC=0,547 для ЦсА и 0,575 для ТАК), количество временных точек с концентрацией ниже целевых значений ($p = 0,019$ для ЦсА и $p = 0,036$ для ТАК) и асимметричность распределения/коэффициент вариальности

(AUC=0,736 для ЦсА и 0,605 для ТАК). Для обоих ИКН были определены пороги отрезания медианы концентрации, при которых ступенчато повышался риск острой РТПХ. Для ТАК это были 9 и 13 нг/мл, для ЦсА 140 и 240 нг/мл. В результате использования 3 параметров, медианы концентрации, вариабельности и количества концентраций ниже целевых значений, удалось разделить пациентов на 3 группы риска острой РТПХ: низкий, промежуточный и высокой. Частота острой РТПХ при использовании ЦсА в этих группах составила 21% против 50% против 61%, соответственно, $p=0,002$ (рисунок 5А). При использовании ТАК частота острой РТПХ II–IV степени в группах низкого, среднего и высокого фармакокинетического риска также достоверно различалась (13% против 34% против 47%, соответственно, $p=0,007$, рисунок 5Б).

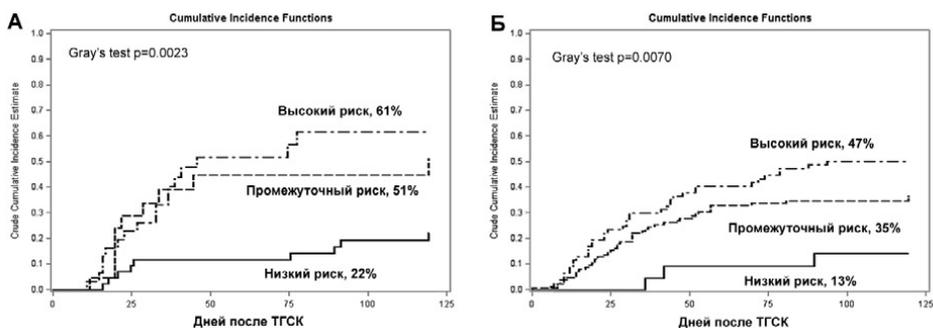


Рисунок 5. Фармакокинетический риск РТПХ с профилактикой циклоспорином А (А) и такролимусом (Б)

Когда фармакокинетический риск был включен в многофакторный анализ характеристик трансплантации, предрасполагающих к острой РТПХ II–IV степени, было выявлено, что различия между ЦсА и ТАК недостоверны (ОР 0,726, 95%ДИ 0,480–1,097, $p=0,129$). Статистически значимыми факторами оказались трансплантация от неродственного донора (ОР 2,642, 95%ДИ 1,535–4,549, $p=0,0005$) и фармакокинетический риск (ОР 1,774, 95%ДИ 1,359–2,315). Тем не менее, использование ТАК достоверно снижало вероятность острой РТПХ III–IV степени (ОР 0,47, 95%ДИ 0,288–0,781, $p=0,0036$). При анализе частоты требующей системного лечения хронической РТПХ ни тип ИКН (ОР 0,692, 95%ДИ 0,437–1,096, $p=0,1161$), ни фармакокинетический риск (ОР 1,083, 95%ДИ 0,814–1,442, $p=0,5826$) достоверно не влияли на развитие этого осложнения. При многофакторном анализе трансплантационной летальности значимых различий в частоте безрецидивной летальности между ЦсА и ТАК выявлено не было (ОР 0,915, 95%ДИ 0,520–1,610, $p=0,7576$). Для уточнения, для каких популяций пациентов наблюдались различия между ТАК и ЦсА, был проведен подгрупповой анализ. Было выявлено, что ТАК более эффективен при трансплантации от неродственного донора (ОР=0,426, 95%ДИ 0,249–0,728, $p=0,002$), при сочетании с метотрексатом (ОР=0,499, 95%ДИ 0,284–0,876, $p=0,015$). Хотя выявлены также преимущества ТАК при использовании РИК (ОР=0,299, 95%ДИ 0,157–0,571, $p=0,0003$), однако также отмечались достоверные различия в гетерогенности рисков ($p=0,0142$) острой РТПХ между интенсивностью режимов кондиционирования, поэтому данный результат не может быть принят как достоверный (рисунок 6).

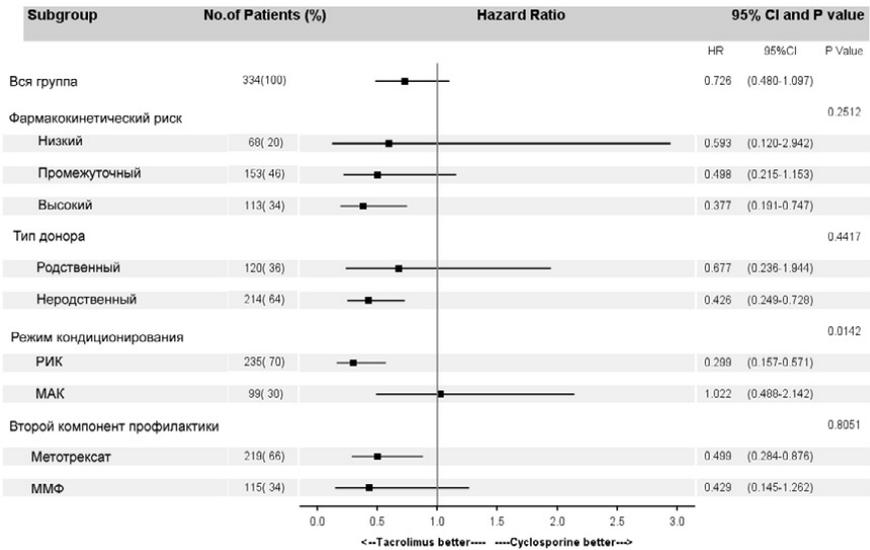


Рисунок 6. Подгрупповое сравнение риска острой РТПХ II–IV степени при использовании циклоспорина А и такролимуса. Риск менее 1 указывает на преимущества такролимуса

Второе ретроспективное исследование анализировало возможность замены МТ на ММФ при классической профилактике РТПХ. В это исследование вошли 294 пациента, получивших МТ, и 172, получивших ММФ в качестве второго компонента профилактики. Группы пациентов были сравнимы между собой, за исключением большей доли ЦСА в группе МТ (46% против 19%, $p < 0,0001$). Все прочие клинические характеристики не различались, включая соотношения родственных и неродственных трансплантаций (35%/65% против 39%/61%, $p = 0,43$). При однофакторном сравнении выявлено, что частота острой РТПХ II–IV степени (36% против 39%, $p = 0,51$) и III–IV степени (21% против 25%) достоверно не различались в группах МТ и ММФ, соответственно. Точно также не различалась и частота хронической РТПХ, требующей системного лечения: 52% против 55%, $p = 0,96$. В многофакторном анализе между профилактикой с включением МТ и ММФ не было выявлено достоверных различий ни в частоте острой РТПХ II–IV (ОР 1,297, 95%ДИ 0,931–1,795, $p = 0,122$), ни III–IV степени (ОР 1,472, 95%ДИ 0,951–2,256, $p = 0,0789$), ни средней и тяжелой хронической РТПХ (ОР 0,978, 95%ДИ 0,951–1,406, $p = 0,91$), ни трансплантационной летальности (ОР 1,173, 95%ДИ 0,797–1,708, $p = 0,43$) (рисунок 7).

Третье исследование профилактики РТПХ было выполнено проспективно (NCT02294552) с 2013 по 2015 г. В него вошли 200 пациентов, 70 из которых трансплантация была выполнена от родственного донора, 130 — от неродственного. 145 трансплантация была выполнена от донора, совместимого по 10 из 10 генам HLA, 55 — от совместимого менее чем по 10/10 генам. Факторами стратификации риска были источник трансплантата (костный мозг (КМ) или стволовые клетки периферической крови (СКПК)) и совместимость по HLA. Реципиенты совместимого костного мозга (родственного и неродственного) получали профилактику 1 компонентом: ПТЦф 50 мг/кг в Д+3,+4. В данную группу вошли 57 пациентов. Реципиенты совместимых СКПК (88 пациентов) получали

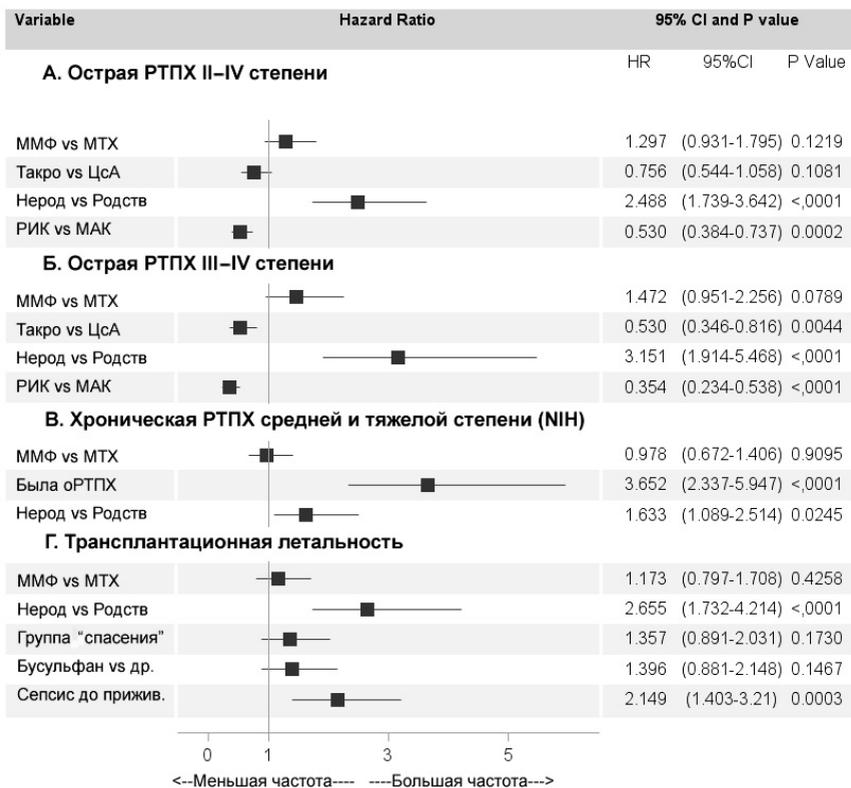


Рисунок 7. Сравнение метотрексата и ММФ в многофакторных анализах острой РТПХ II–IV степени (А), III–IV степени (Б), хронической РТПХ (В) и 2-летней трансплантационной летальности (Г)

профилактику ПТЦф в комбинации с ТАК и ММФ 30 мг/кг. Реципиенты частично совместимого КМ или СКПК (55 пациентов) получали профилактику ПТЦф в комбинации с ТАК и ММФ 45 мг/кг. Группы достоверно различались по типу донора. В группе монопрофилактики ПТЦф (моноПТЦф) было больше родственных трансплантаций, а в группе совместимых СКПК — больше неродственных ($p < 0,001$). Группы закономерно различались по источнику трансплантата и клеточности трансплантата ($p < 0,001$), а также в группе частично совместимых трансплантаций было больше пациентов с РИК ($p = 0,039$). Первичной конечной точкой исследования была частота острой РТПХ, требующей системной терапии (II–IV степени), и хронической РТПХ, требующей системной терапии (средняя и тяжелая степень по классификации НИН). Вторичными точками исследования были частота первичного неприживания трансплантата, трансплантационной летальности, общей выживаемости, выживаемости без рецидива и РТПХ и токсичность.

В группах совместимого КМ, совместимых СКПК и частично совместимых доноров частота острой РТПХ II–IV степени составила 11% (95%ДИ 5,1–23,3%), 17% (95%ДИ 10,3–26,7%) и 19% (95%ДИ 10,9–33,4%), соответственно (межгрупповая достоверность non-inferiority $p = 0,0084$, $0,0245$ и $0,0054$, и глобальная достоверность superiority $p = 0,4596$).

Частота острой РТПХ III–IV степени составила 7% (95%ДИ 2,9–18,9%), 2% (95%ДИ 0,6–9,2%), 6% (95%ДИ 1,9–17,0%), соответственно (межгрупповая достоверность non-inferiority $p=0,1202$, $0,0012$ и $0,0797$, и глобальная достоверность superiority $p=0,4073$). Средней и тяжелой степени хроническая РТПХ развилась у 22% (95%ДИ 12,9–37,0%), 11% (95%ДИ 5,5–20,3%) и 15% (95%ДИ 7,6–30,3%) пациентов, соответственно (межгрупповая достоверность non-inferiority $p=0,4415$, $0,8719$ и $0,3171$, и глобальная достоверность superiority $p=0,2382$) (рисунок 8). Таким образом, была достигнута первичная конечная точка исследования: продемонстрирована эквивалентность частоты клинически значимой острой и хронической РТПХ для всех типов доноров и источников трансплантата, а для острой РТПХ II–IV степени также продемонстрировано non-inferiority.

В многофакторном анализе причин острой РТПХ не наблюдалось различий между руками исследования как в отношении II–IV степени (совместимый КМ против совместимых СКПК: ОР 1,618, 95%ДИ 0,509–5,142, $p=0,3149$; совместимый КМ против частично совместимого трансплантата: ОР 1,747, 95%ДИ 0,508–6,013, $p=0,3763$), так и в отношении III–IV степени этого осложнения (совместимые КМ против совместимых СКПК: ОР 1,618, 95%ДИ 0,509–5,142, $p=0,3149$; совместимый КМ против частично совместимого трансплантата: ОР 1,747, 95%ДИ 0,508–6,013, $p=0,3763$).

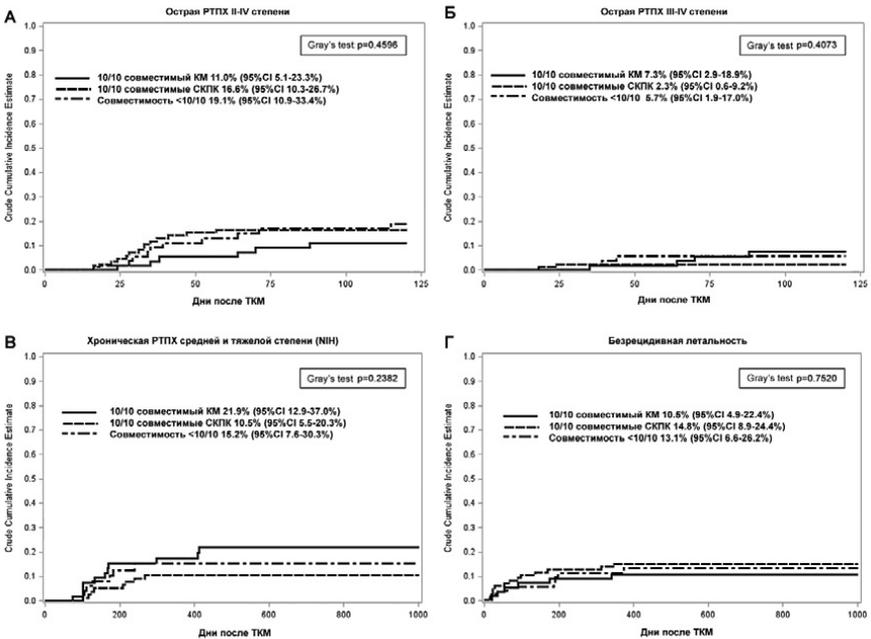


Рисунок 8. Результаты использования риск-адаптированной профилактики с посттрансплантационным циклофосфаном. А. Острая РТПХ II–IV степени.

Б. Острая РТПХ III–IV степени. В. Хроническая РТПХ средней и тяжелой степени по классификации NIH. Г. Безрецидивная летальность

В многофакторном анализе также не было выявлено различий между 3 группами исследования в отношении хронической РТПХ (ОР 0,681, 95%ДИ 0,390–1,191, $p=0,1779$) и трансплантационной летальности (ОР 1,294, 95%ДИ 0,757–2,229, $p=0,2905$).

Переносимость режима профилактики с ПТЦф была в целом удовлетворительной. Токсичность 3–4 степени по NCI CTCAE наблюдалась только у незначительного процента пациентов и была представлена мукозитом у 20% пациентов, токсическим гепатитом у 14% пациентов, острым повреждением почек у 1% и тяжелым геморрагическим циститом у 1%. ВОБ наблюдалась только у 2,5% пациентов, а тяжелая форма — только у 1%. ТМА также была нечастым осложнением и наблюдалась в 3,5% случаев. Известное осложнение ПТЦф, геморрагический цистит, встречалось у 22% пациентов, и у большинства было 1–2 степени, не требовавшей повторной госпитализации в стационар. Медиана возникновения составила 41 день (диапазон 1–60). Цистит непосредственно после введения ПТЦф наблюдался только у 2 пациентов (1%), что свидетельствует о преимущественно вирусном генезе геморрагического цистита. Сравнение осложнений трансплантации между группами показало, что почечная токсичность чаще наблюдалась в группах пациентов с комбинированной 3-компонентной профилактикой (50% против 27%, $p=0,0005$), что является отражением использования ТАК, препарата с известной нефротоксичностью. Также в группах комбинированной профилактики чаще наблюдалась реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) (49% против 33%, $p=0,030$).

Хорошие результаты, полученные в данном проспективном исследовании, послужили основанием для внесения риск-адаптированной профилактики с ПТЦф в стандартные процедуры трансплантационного центра, и к моменту окончания сбора материала для диссертационного исследования было выполнено 470 таких родственных и неродственных трансплантаций. Группа из 78 реципиентов родственного костного мозга с монопрофилактикой ПТЦф и группа из 299 реципиентов неродственных аллотГСК были использованы для сравнительного исследования с ретроспективным контролем. Оставшиеся пациенты были представлены сочетанием АТГ с ПТЦф, трансплантациями неродственного КМ с монопрофилактикой ПТЦф и родственными трансплантациями СКПК.

В сравнительное исследование монопрофилактики ПТЦф (моноПТЦф) с ретроспективным контролем профилактики с ИКН вошли 78 и 105 реципиентов родственного КМ, соответственно. Группы в целом были сравнимы по своим характеристикам, однако в группу ИКН вошло больше пациентов с ОЛЛ, а в группу моноПТЦф — больше пациентов с ХМЛ. Также в группе ИКН было больше пациентов из группы «спасения» (36% против 14%, $p=0,0008$), и медиана времени трансплантации в этой группе была меньше (2011 год против 2015 года, $p<0,0001$).

При однофакторном сравнении двух групп было выявлено, что частота острой РТПХ II–IV степени (27% против 8%, $p=0,0021$) и III–IV степени (14% против 4%, $p=0,0040$) значимо ниже при использовании моноПТЦф. Также отмечалось значимое снижение трансплантационной летальности (22% против 8%, $p=0,0214$). Частота хронической РТПХ средней и тяжелой степени значимо не различалась (30% против 26%, $p=0,4835$) (рисунок 9).

В многофакторном анализе профилактика моноПТЦф превосходила ИКН в отношении клинически значимой острой РТПХ (ОР 0,239, 95%ДИ 0,099–0,58, $p=0,0016$) и тяжелой острой РТПХ (ОР 0,192, 95%ДИ 0,055–0,666, $p=0,0093$), но достоверно не снижала частоту хронической РТПХ (ОР 0,898, 95%ДИ 0,477–1,690, $p=0,7388$) и безрецидивной летальности (ОР 0,384, 95%ДИ 0,089–1,437, $p=0,1768$). Частота первичного неприживления трансплантата достоверно не различалась между группами (1,1 против 1,6%, $p=0,42$). Тем не менее, приживление при использовании моноПТЦф наступало позднее (24 против 19 дней, $p<0,001$). При использовании ПТЦф отмечалось снижение частоты острого повреждения

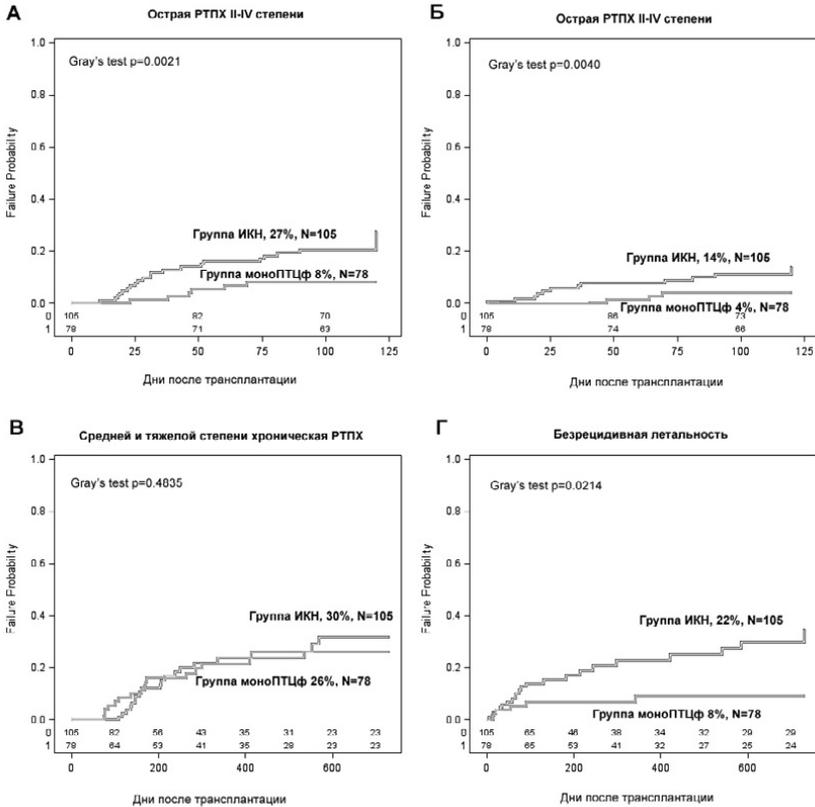


Рисунок 9. Сравнение частоты острой РТПХ II–IV степени (А), III–IV степени (Б), хронической РТПХ (В) и безрецидивной летальности (Г) при использовании профилактики с ингибиторами кальциневрина и монопрофилактики циклофосфамом

почек (33% против 43%, $p=0,0079$) и полное отсутствие нефротоксичности 3–4-й степени. Также отмечалось снижение общей частоты мукозитов (65% против 88%, $p=0,0059$) и тяжелых форм мукозитов 3–4 степени в группе ПТЦф (29% против 33%, $p=0,0163$). Отмечалось пограничное повышение общей частоты септических состояний после ПТЦф (29% vs 17%, $p=0,0566$), что, по-видимому, отражало более длительный период агранулоцитоза.

Второе исследование сравнения ПТЦф с ретроспективным контролем было проведено при неродственных трансплантациях. В исследуемую группу вошли 299 реципиентов неродственной ТГСК, получивших комбинированную профилактику ПТЦф, такролимусом и ММФ 30–45 мг/кг, в зависимости от степени HLA совместимости. Группу исторического контроля составили 324 реципиента неродственной алло-ТГСК с профилактикой ЦсА/ТАК + МТ/ММФ+АТГ. В группе ПТЦф пациенты были старше (медиана 34 года против 30 лет, $p=0,0190$). Также достоверно отличался состав пациентов по диагнозам. В группу АТГ вошло больше пациентов с острым лимфобластным лейкозом, в группу ПТЦф — больше пациентов с лимфомами и миелопролиферативными заболеваниями ($p=0,0175$). Также в группе ПТЦф было больше пациентов с совместимостью по HLA менее 10/10

аллелей. Также достоверно различался источник трансплантата: в группе ПТЦф было меньше пациентов с костным мозгом в качестве источника трансплантата (7% против 16%, $p=0,0008$). Это связано с тем, что все включенные 7% реципиентов КМ были частично совместимыми донорами, а реципиенты 10/10 совместимого костного мозга получали другую профилактику РТПХ с использованием ПТЦф в монорежиме. Также закономерно отличалась медиана года алло-ТГСК (2015 против 2011, $p<0,0001$).

Вероятность первичного неприживания трансплантата была достоверно ниже в группе ПТЦф (3%, 95%ДИ 1–5% против 8%, 95% ДИ 5–11%, $p=0,0049$). Тем не менее, приживление трансплантата наступало медленнее после использования ПТЦф (20 против 16 дней, $p<0,0001$). При оценке вероятности развития РТПХ выявлено, что использование ПТЦф достоверно снижало вероятность острой РТПХ II–IV степени (14%, 95% ДИ 10–18% против 42%, 95%ДИ 36–48%, $p<0,0001$), III–IV степени (4%, 95%ДИ 2–7% против 26%, 95%ДИ 22–32%, $p<0,0001$), хронической РТПХ средней и тяжелой степени (18%, 95%ДИ 13–24% против 51%, 95%ДИ 43–58%, $p<0,0001$) и безрецидивной летальности (16%, 95% ДИ 12–21% против 43%, 95%ДИ 37–48%, $p<0,0001$) (рисунок 10).

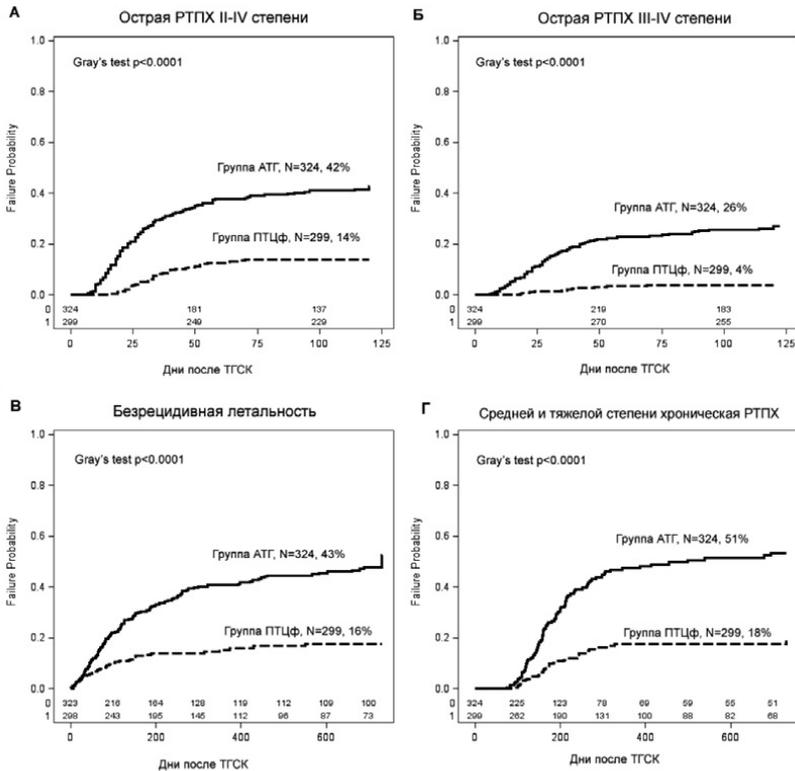


Рисунок 10. Сравнение частоты острой РТПХ II–IV степени (А), III–IV степени (Б), безрецидивной летальности (В) и хронической РТПХ (Г) в группах ПТЦф и АТГ в качестве третьего компонента профилактики РТПХ при неродственных трансплантациях

В многофакторном анализе ПТЦф оставалась наиболее достоверным фактором, снижающим частоту острой РТПХ II–IV степени (ОР 0,320, 95%ДИ 0,212–0,475, $p < 0,0001$), острой РТПХ III–IV степени (ОР 0,175, 95%ДИ 0,084–0,333, $p < 0,0001$), безрецидивной летальности (ОР 0,461, 95%ДИ 0,258–0,820, $p = 0,0082$) и хронической РТПХ средней и тяжелой степени (ОР 0,399, 95%ДИ 0,261–0,600, $p < 0,0001$). Подгрупповой анализ показал, что использование ПТЦф имело преимущество в виде сокращения частоты клинически значимой острой РТПХ практически во всех популяциях пациентов, включая реципиентов с МАК (ОР 0,154, 95%ДИ 0,077–0,306, $p < 0,0001$), РИК (ОР 0,320, 95%ДИ 0,210–0,489, $p < 0,0001$), трансплантацией от 10/10 HLA-совместимого донора (ОР 0,217, 95%ДИ 0,138–0,331, $p < 0,0001$), частично совместимого донора (ОР 0,390, 95%ДИ 0,206–0,739, $p = 0,0039$), у пациентов с лейкозами (ОР 0,281, 95%ДИ 0,188–0,418, $p < 0,0001$) и другими нозологиями (ОР 0,203, 95%ДИ 0,088–0,469, $p = 0,0002$).

Оценка токсичности двух режимов профилактики показала, что использование ПТЦф ассоциировано с сопоставимой частотой тяжелого токсического гепатита (15% против 25%, $p = 0,0665$), большей общей частотой почечной токсичности (54% против 42% в группе АТГ, $p = 0,0027$), сопоставимой частотой геморрагического цистита (19% против 18%, $p = 0,0738$). Необходимо отметить, что тяжелое острое повреждение почек после ПТЦф наблюдалось у схожего с группой АТГ процента пациентов (18% против 18%, $p = 0,9$). Тем не менее, в группе ПТЦф значимо реже наблюдался тяжелый мукозит 3–4 степени (27% против 40%, $p < 0,0001$), ТМА (6% против 10%, $p = 0,0385$), ВОБ (4% против 9%, $p = 0,0003$) и нейротоксичность вне зависимости от причины (2% против 8%, $p = 0,0462$). Частота инфекционных осложнений, включая сепсис (21% против 17%, $p = 0,2475$), тяжелый сепсис (8% против 10%, $p = 0,2766$) и реактивацию ЦМВ, значимо не отличались (52% против 55%, $p = 0,4531$). Однако выявлено значительное снижение вероятности развития инвазивного микоза после трансплантации с использованием ПТЦф (9% против 30%, $p \leq 0,0001$).

Исследования эффективности терапии острой РТПХ

В исследуемую группу вошли 257 пациентов, развивших острую РТПХ II–IV степени, потребовавшую системной терапии. У 38% пациентов острая РТПХ была II степени, у 50% — III степени и у 12% — IV степени. 43% пациентов получили стартовую терапию метилпреднизолоном 1 мг/кг, 52% — 2 мг/кг. Восемьдесят пациентов оказались стероид-рефрактерными и получили терапию второй линии, включая антагонисты фактора некроза опухоли (43%), экстракорпоральный фотоферез (17%), руксолитиниб (13%) и другие моноклональные антитела (27%). Через 7 дней терапии ГКС полный ответ (ПО) был получен у 27% пациентов, частичный ответ (ЧО) у 44% пациентов, ответа не наблюдалось у 29% пациентов (прогрессирование, ПР). Через 28 дней у 35% ответ получен не был и констатирована стероид-рефрактерность. У 52% пациентов констатирован полный ответ на терапию первой линии, а у 13% пациентов сохранялся только частичный ответ. Таким образом, при продолжении терапии ГКС на фоне частичного ответа спустя 7 дней дополнительно у 25% пациентов удается достигнуть полного ответа. На вероятность полного ответа к 28-му дню положительно влиял режим кондиционирования со сниженной токсичностью (58% против 42%, $p = 0,0321$). Хуже отвечали на метилпреднизолон пациенты с быстрым приживлением трансплантата (36% против 51%, $p = 0,0043$) и более тяжелыми формами острой РТПХ (полный ответ наблюдался у 74% пациентов со II степенью, 45% с третьей и у 9% с IV, $p < 0,0001$). Наличие РТПХ кишечника любой стадии

($p < 0,0001$) и печени 3–4 стадии ($p = 0,0025$) сопровождалось значимым снижением вероятности ответа на ГКС. Выявлено, что пациенты с полным ответом на Д+7 имеют хороший прогноз (ОВ 66%). Прогноз пациентов, достигших только ЧО к Д+7, но достигших ПО к Д+28, значимо хуже (ОВ 49%). Отмечается дальнейшее снижение ОВ при достижении только ЧО к 28 дню (ОВ 39%). Наихудшие результаты наблюдаются при стероид-рефрактерном течении острой РТПХ и отсутствии ответа в течение 28 дней (ОВ 27%, $p < 0,0001$, рисунок 11А).

При дозе метилпреднизолона 2 мг/кг отмечалась достоверно худшая вероятность ответа (ОР 4,485, 95%ДИ 1,639–12,274, $p = 0,0035$), чем при дозе 1 мг/кг. Необходимо отметить, что это не было рандомизированным исследованием, и пациенты с более тяжелыми проявлениями РТПХ и, особенно, РТПХ кишечника, получали преимущественно дозу 2 мг/кг. Меньшая вероятность ответа на терапию транслировалась в повышение трансплантационной летальности при использовании 2 мг/кг (62% против 36%, $p < 0,0001$, рисунок 11Б).

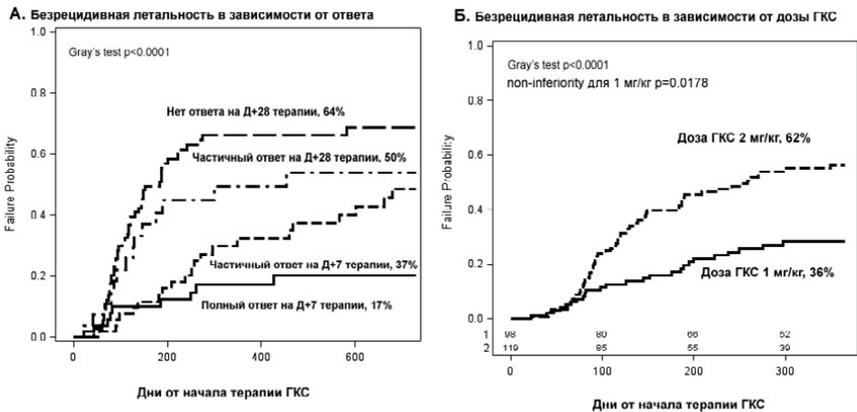


Рисунок 11. Предикторы летальности пациентов с острой РТПХ.

А. Ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) на 7-й и 28-й день терапии и его влияние на летальность. Б. Влияние дозы ГКС на летальность

С одной стороны, имела место селекция более тяжелых пациентов в группе 2 мг/кг, а с другой, есть вероятность, что вторичные инфекции в этой группе приводили к повышению летальности. Данные о превосходстве дозы 1 мг/кг не соотносятся с данными литературы. Учитывая небольшой размер выборки, ретроспективный характер наблюдений и гетерогенность группы, невозможно сделать однозначное заключение, поэтому был проведен тест non-inferiority для сравнения доз ГКС. Доза 2 мг/кг была выбранной референтной, в качестве исхода была выбрана 2-летняя трансплантационная летальность, в качестве границы нижнего значения non-inferiority выбраны 10%. Выявлено, что доза 1 мг/кг была при данном размере выборки достоверно не хуже дозы 2 мг/кг (non-inferiority $p = 0,0178$). Таким образом, данные указывают на то, что 2 мг/кг метилпреднизолона назначались пациентам с более тяжелыми проявлениями РТПХ, но повышение дозы не позволило преодолеть неблагоприятный прогноз в этой группе.

В группу стероид-рефрактерной острой РТПХ вошли 80 пациентов, включая первично резистентных и с частичным ответом после 28 дней терапии метилпреднизолоном. Распределение по степени тяжести РТПХ на момент начала терапии второй линии было следующим: II степень — 19% пациентов, III — 56%, IV — 25%. У 55% имелось поражение кожи III–IV степени, у 48% — кишечника III–IV степени, у 21% — печени III–IV степени. Во всей группе на 28 день терапии 2-й линии полный ответ был достигнут у 19% пациентов, частичный — 57%, отсутствие ответа наблюдалось у 24%. На 56 день терапии полный ответ был достигнут у 44% пациентов, частичный наблюдался у 29%, отсутствие ответа было констатировано у 27%. Общая 2-летняя выживаемость в этой когорте пациентов составила 31%, медиана выживаемости составила 4,5 месяца. Выявлено, что общая выживаемость пациентов, достигших как полного, так и частичного ответа на 28-й день терапии (40% и 36%, $p=0,9135$) и 56-й день терапии (52% и 42%, $p=0,5190$), значимо не отличалась (рисунок 12Б). Ни один из клинических параметров, включая вариант терапии, достоверно не предсказывал достижение частичного или полного ответа. Общий ответ после 56 дней терапии при использовании антагонистов фактора некроза опухоли составил 81%, при использовании экстракорпорального фотофереза — 85%, при использовании руксолитиниба — 56%, при использовании других моноклональных антител — 59%. Различия были недостоверными ($p=0,1744$). Полный ответ на 56-й день наблюдался у 48%, 39%, 44% и 41% пациентов, соответственно ($p=0,9390$) (рисунок 12А). Лучшая выживаемость наблюдалась в группе ЭКФ (64%), по сравнению с группами руксолитиниба (40%), анти-ФНО моноклональными антителами (32%) и другими моноклональными антителами (23%), $p=0,0497$. При этом достоверных различий между тремя последними группами не наблюдалось ($p=0,5427$). В группе ЭКФ отсутствовали пациенты с РТПХ кишечника 3–4-й степени, имеющие наихудший прогноз. При включении степени тяжести поражения кишечника (ОР 1,425, 95%ДИ, 1,188–1,709, $p=0,0001$) и временного периода терапии пациента (ОР 0,868, 95%ДИ 0,534–1,409, $p=0,5656$) в многофакторный анализ тип терапии 2-й линии не влиял на общую выживаемость (ОР 1,044, 95%ДИ 0,844–1,291, $p=0,6945$).

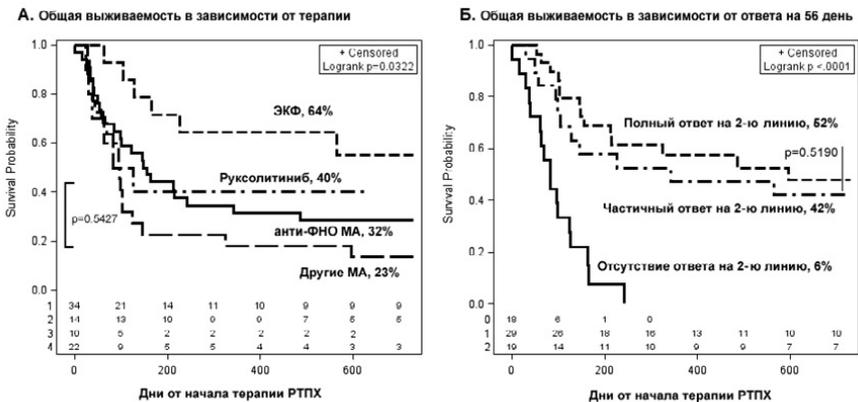


Рисунок 12. Зависимость выживаемости пациентов со стероид-рефрактерной острой РТПХ от типа терапии второй линии (А) и ответа на 56-й день терапии (Б). МА = моноклональные антитела; ЭКФ = экстракорпоральный фотоферез; ФНО = фактор некроза опухоли

Системное лечение хронической РТПХ

Системная терапия пациентам с хронической РТПХ назначалась в случае средней и тяжелой степени проявлений по классификации NIH, либо пациентам с легкой степенью, но значимым снижением качества жизни и неэффективностью местной терапии. В исследуемую группу вошли 209 пациентов, из которых 13% имели легкую степень хронической РТПХ, 37% среднюю и 49% тяжелую по классификации NIH. Медиана времени наблюдения после развития хронической РТПХ составила 19 месяцев. 55% пациентов в качестве стартовой терапии получили преднизолон 1 мг/кг, 30% монотерапию ИКН или сиролимусом, 13% пациентов — один из методов 2-й линии без преднизолона и 2% — комбинированную терапию. На фоне терапии хронической РТПХ у 24% пациентов достигнуто полное разрешение симптомов, у 27% пациентов достигнуто снижение проявлений хронической РТПХ до легкой степени. У 26% оставались клинические проявления средней степени и у 23% — тяжелой степени. Медиана времени до разрешения всех проявлений хронической РТПХ составила 9 месяцев. Пациенты, получившие профилактику ПТЦф, достоверно чаще имели полное разрешение клинических проявлений хронической РТПХ (32% против 18%, $p=0,0276$). Пациенты с ранним (до 15-го дня) приживлением трансплантата имели меньшую вероятность полного ответа (9% против 27%, $p=0,0179$). Ожидаемо, степень тяжести хронической РТПХ влияла на вероятность полного ответа. Среди пациентов с легкой степенью 56% достигли полного ответа, со средней степенью тяжести — 34% и с тяжелой — только 7% ($p<0,0001$). При вовлечении 1 системы вероятность полного ответа была 57% (доля таких пациентов — 20%), при вовлечении 2–5 органов — 16% (доля таких пациентов — 73%), при вовлечении 6 и более систем — 0% (доля таких пациентов — 7%), $p<0,0001$. Среди органных поражений значимыми предикторами были степень тяжести кожной РТПХ (5% полных ответов при тяжелой степени, 25% при средней и 44% при легкой, $p<0,0001$), РТПХ слизистых (0% полных ответов при тяжелой степени, 18% при средней и 22% при легкой, $p=0,0401$), глаз (0% полных ответов при тяжелой степени, 2% при средней, 23% при легкой, $p=0,0003$), ЖКТ (8% полных ответов при тяжелой степени, 3% при средней и 11% при легкой, $p=0,0001$). В многофакторном анализе выявлено, что только общая степень тяжести хронической РТПХ влияла на достижение полного ответа (ОР 3,958, 95%ДИ 0,740–2,319, $p<0,0001$).

Анализ летальности показал, что при достижении полного ответа летальность составила 0%, при достижении легких проявлений хронической РТПХ по NIH — 16%, при наилучшем ответе в виде средней степени тяжести — 20%, при персистенции тяжелой хронической РТПХ — 42%, $p<0,0001$. Что важно, при сравнении наилучшего ответа в виде достижения легких и средних проявлений хронической РТПХ 3-летняя летальность в этих группах не различалась (16% против 20%, $p=0,5625$), что говорит о необходимости достижения полного ответа в случаях, когда это возможно. Среди причин смерти в этой группе ведущую роль занимали инфекционные осложнения (78%). У пациентов, не достигших полного ответа, основным фактором риска летальности была невозможность отмены иммуносупрессивной терапии (28% против 2%, $p=0,0002$) (рисунок 13А).

Анализ случаев пациентов, рефрактерных к стартовой терапии, проводился на группе из 60 пациентов. Из них 46 получили экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), 16 пациентов интрелейкин-2, 22 пациента — руксолитиниб. Рефрактерные ко 2-й линии пациенты получали ЭКФ, интерлейкин-2 и руксолитиниб последовательно. Треть этих пациентов

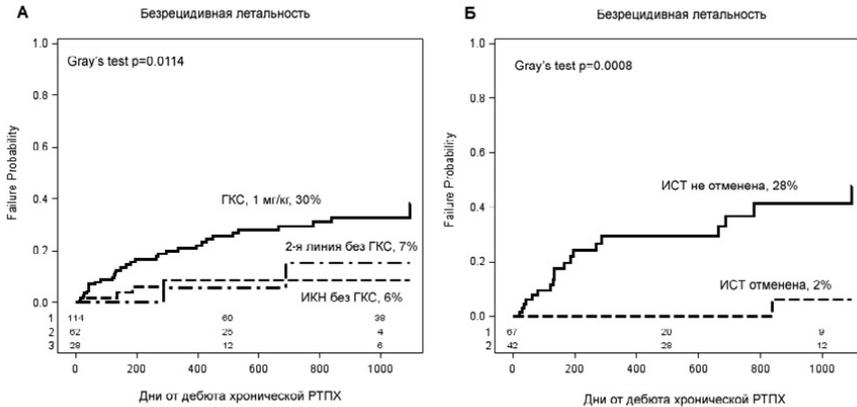


Рисунок 13. Безрецидивная летальность у пациентов с хронической РТПХ в зависимости от стартовой терапии (А) и возможности отменить ИСТ без обострения (Б)

имели среднюю степень тяжести по НИН, две трети — тяжелой. Поражение кожи наблюдалось у 90% пациентов, 26% имели поражение желудочно-кишечного тракта и 26% — легких. Треть пациентов имели рецидивирующее течение РТПХ, а две трети — первично рефрактерное.

При анализе клинического ответа на терапию выявлено, что ЭКФ позволил у 85% пациентов полностью отменить ГКС, а у 22% — полностью иммуносупрессивную терапию. После 12 недель терапии у 7% пациентов достигнут полный ответ на терапию, у 13% пациентов удалось достигнуть уменьшения клинических проявлений до легкой степени. Наилучший ответ, полученный на фоне терапии ЭКФ, характеризовался полным разрешением клинических проявлений хронической РТПХ у 15% пациентов и снижением степени тяжести до легкой степени у 9%. Трансплантационная летальность в данной группе оказалась значительной и составила 24% в течение 3 лет. При 3-летнем наблюдении от начала терапии выявлено, что 43% пациентов продолжали нуждаться в ИСТ, что отражает факт сохранения тяжелых проявлений хронической РТПХ у 50% пациентов в качестве наилучшего ответа (рисунок 14А).

Шестнадцать пациентов в рамках пилотного исследования получили терапию низкими дозами интерлейкина-2 по 1 млн МЕ 3 раза в неделю. Объективный ответ наблюдался у 6 пациентов. У одного также отмечалось улучшение статуса Карновского без изменения суммы баллов. Таким образом, общий объективный ответ наблюдался у 44% пациентов. Ни один пациент с поражением легких не ответил с уменьшением степени тяжести поражения этого органа. Однако у 3 из 6 пациентов, получавших ГКС, удалось их отменить на фоне терапии без необходимости возврата после ее окончания. Ни один пациент из 16 полностью не отменил системную ИСТ. Общая двухлетняя выживаемость составила 62,5%, трансплантационная летальность — 12,5%. Медиана длительности терапии составила 2,5 месяца (диапазон 1–8 месяцев). Скромные клинические результаты в первую очередь определялись небольшой длительностью терапии из-за побочных эффектов в виде системной воспалительной реакции и гриппоподобного синдрома (у 2 пациентов) и выраженных локальных реакций в местах инъекций (воспаление и/или подкожный фиброз с болевым

синдромом у 14 пациентов). Таким образом, данный вид терапии может быть использован как этап лечения при отсутствии доступа к альтернативным методам.

Третий метод лечения рефрактерной хронической РТПХ, который был проанализирован в этой работе, — это ингибитор Янус-киназ, руксолитиниб. В данное исследование вошли 22 взрослых пациента с хронической РТПХ, рефрактерной к одной или нескольким линиям терапии. Необходимо отметить, что все выжившие пациенты, рефрактерные к ЭКФ и интерлейкину-2, были включены в исследование руксолитиниба. Пациенты получали руксолитиниб в дозе 7,5 мг 2 раза в день. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 17 месяцев (диапазон 2–31 месяц). Выживаемость в общей группе составила 86%. Четыре пациента (14%) рецидивировали, двое из них достигли ремиссии, которая на момент окончания наблюдения сохраняется. Один пациент умер от неуточненных инфекционных осложнений. После проведенного лечения у 3 пациентов (14%) достигнуто полное разрешение симптомов хронической РТПХ, у 32% отмечаются только легкие проявления, у 27% средней степени тяжести, у 27% сохраняются тяжелые проявления хронической РТПХ. 48% пациентов продолжали на момент окончания наблюдения прием руксолитиниба. 41% прекратили системную иммуносупрессивную терапию. Доля пациентов без ответа составила 14% (рисунок 14Б).

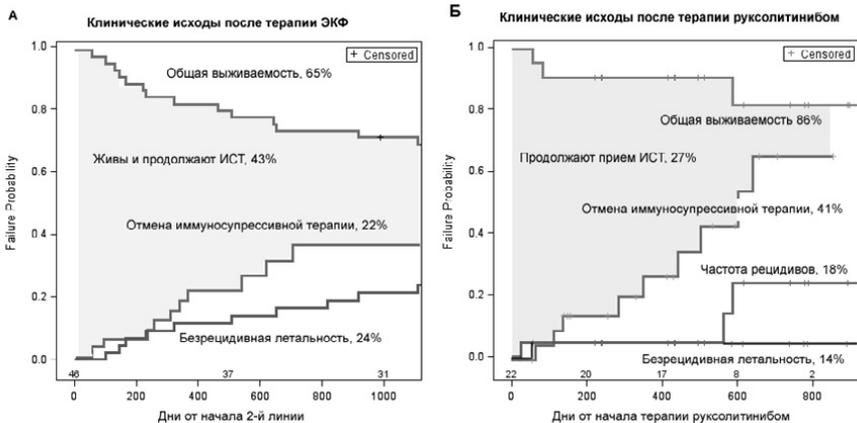


Рисунок 14. Клинические исходы у пациентов со стероид-рефрактерной хронической РТПХ, получивших терапию ЭКФ (А) и руксолитинибом (Б)

Основным фактором, влиявшим на отмену системной иммуносупрессии после терапии руксолитинибом, была общая степень тяжести хронической РТПХ (иммуносупрессия отменена у 80% при средней степени и у 29% при тяжелой, $p=0,0431$). Среди органов-мишеней значимой в отношении отмены иммуносупрессии оказалась только степень тяжести кожной РТПХ (60% при легкой, 67% при средней тяжести и 0% при тяжелой, $p=0,0092$). Поскольку регресс склеродермы происходит крайне медленно, факт, что все пациенты с тяжелым поражением кожи продолжают ИСТ, не представляется неожиданным. Руксолитиниб был достоверно более эффективен в достижении отмены системной терапии РТПХ (41%), чем ЭКФ (22%) и интерлейкин-2 (0%), $p=0,012$, даже при том, что руксолитиниб в том числе получали пациенты с рефрактерностью к двум другим методам.

Исследование биомаркеров РТПХ

Поскольку большинство биомаркеров было изучено при классической профилактике РТПХ, включающей ИКН, МФФ или МТ, неизвестно, могут ли они использоваться после ПТЦф. Для ответа на этот вопрос было проведено 2 проспективных исследования в 2014–2015 и 2016–2017 гг. В первое вошли 60 пациентов с профилактикой ПТЦф, а во второе — 79. В первом исследовании в панель исследуемых цитокинов вошли ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО альфа, интерферон (ИНФ) гамма. Среди реципиентов алло-ТГСК, получивших ПТЦф в 2014–2015 гг., были отобраны 20 пациентов с острой РТПХ I–IV степени и 40 пациентов контроля (в соотношении 1:2). Пациенты с РТПХ и без РТПХ были подобраны парным методом по источнику трансплантата, типу донора, интенсивности кондиционирования, диагнозу и риску заболевания в порядке убывания значимости этих параметров. Две трети получили комбинированную 3-компонентную профилактику ПТЦф + ТАК + ММФ, а треть пациентов — профилактику ПТЦф в качестве единственного препарата.

Оценка динамики цитокинов в общей группе показала, что уровень ФНО альфа достоверно не менялся во временных точках ($p=0,8558$). Также не отмечалось достоверных различий между концентрацией ИНФ гамма в разные периоды трансплантации ($p=0,3374$). Уровень ИЛ-6 был достоверно ниже в Д-7 (37 ± 42 пг/мл) и Д0 (28 ± 32 пг/мл, $p=0,0015$), и достоверно повышался к Д+14 (75 ± 139 пг/мл, $p=0,0008$), а после приживления отмечалось повторное снижение концентрации (55 ± 145 пг/мл, $p=0,0273$). Уровень ИЛ-8 достоверно не различался во всех временных точках ($p=0,9096$). Также не было достоверной динамики ИЛ-17 ($p=0,3890$). При оценке концентрации цитокинов в группах с РТПХ I–IV степени и без РТПХ выявлено, что ни один из тестов, ни в одной временной точке не показал достоверных различий ($p>0,18$). Тем не менее, при оценке только группы с РТПХ II–IV степени выявлено, что у этих пациентов отмечался достоверно пониженный уровень ИЛ-8 ($126,83 \pm 43,794$ против $276,89 \pm 310,51$ пг/мл, $p=0,04$). Также пониженный уровень ИНФ гамма после приживления ($34,70 \pm 23,71$ против $60,96 \pm 41,37$ пг/мл, $p=0,03$) был ассоциирован с развитием острой РТПХ II–IV степени. Частота острой РТПХ II–IV степени составила 40% против 5,7%, $p=0,008$ и 43,7% против 8,6% $p=0,003$ при разделении по пороговым значениям ИЛ-8 и ИНФ гамма, соответственно.

При оценке влияния цитокинов на развитие хронической РТПХ выявлено, что только повышенный уровень ИЛ-17 после приживления ($209,17 \pm 329,59$ против $106,06 \pm 210,65$ пг/мл, $p=0,037$) предсказывал вероятность развития хронической РТПХ. Различия для других цитокинов были недостоверны.

Второе валидационное исследование включало 79 взрослых пациентов, из которых 26 выполнена родственная совместимая трансплантация КМ, а 53 неродственная трансплантация СКПК. Критериями включения были острый лейкоз в качестве основного заболевания, ремиссия заболевания на момент трансплантации. Две трети пациентов были в первой ремиссии, треть — во второй, и трое — более чем во второй ремиссии. Медиана времени наблюдения за пациентами в исследовании составила 17 месяцев (диапазон 1–24). За время наблюдения острая РТПХ II–IV зафиксирована у 13% пациентов, III–IV степени у 5%. Летальность в группе пациентов с острой РТПХ составила 0%. Хроническая РТПХ средней и тяжелой степени наблюдалась у 20% пациентов и не было достоверных различий в частоте между родственным и неродственным донором ($p=0,4048$). Летальность в группе хронической РТПХ также составила 0%. Безрецидивная летальность составила 6% и включала только случаи инфекционной летальности. Частота рецидивов лейкоза составила 20%.

Первым этапом анализа лабораторных результатов проведена поисковая логистическая регрессия с ROC анализом для всех исследованных параметров в отношении острой РТПХ II–IV степени, хронической РТПХ средней и тяжелой степени, трансплантационной летальности и вероятности рецидива. Параметры с AUC более 0,600 были исследованы в регрессионном анализе и в случае выявления достоверного влияния определялся порог биомаркера для конкретного события. Выявлено, что низкий уровень ИЛ-8 так же, как и в предыдущем исследовании цитокинов, предсказывал повышенную частоту острой РТПХ, в то же время при высоких концентрациях ИЛ-8 острая РТПХ практически не наблюдалась (0% против 16%, $p=0,2069$). Ни один из плазменных факторов достоверно не предсказывал развитие хронической РТПХ средней и тяжелой степени. Не была подтверждена прогностическая значимость ИЛ-17 (ОР 0,998, 95%ДИ 0,074–1,001, $p=0,2882$) и рецептора к ФНО альфа (ОР 0,864, 95%ДИ 0,555–1,272, $p=0,2458$). Анализ безрецидивной летальности показал прогностическое значение измерения VEGF А в Д0 (0% против 16%, ОР 1,003, 95%ДИ 0,999–1,006, $p=0,0458$) и ST2 в Д+30 (0% против 11%, ОР 1,007, 95%ДИ 0,998–1,013, $p=0,0041$).

Анализ иммунологического восстановления после посттрансплантационного циклофосфана в той же группе из 79 пациентов показал, что отмечается значимая положительная корреляция между общим числом лимфоцитов и отдельными субпопуляциями, включая CD3+ ($p<0,0001$), CD4+ ($p<0,0001$), CD8+ ($p<0,0001$), CD19+ ($p<0,0001$), CD56+ ($p=0,0003$), CD3+CD56+ ($p=0,0002$), CD3–CD16+ ($p<0,0001$), CD16+CD56+ ($p=0,0004$), CD16+CD56– ($p=0,0003$), CD16–CD56+ ($p=0,0174$), TCR α/β ($p<0,0001$), TCR $\nu\beta 11$ ($p=0,0008$). Отсутствовала корреляция с общим уровнем лимфоцитов только у популяции Т-регуляторов ($p=0,4101$) и iNKT клеток ($p=0,5750$). Системная иммуносупрессия для лечения острой РТПХ приводила к достоверному снижению общего уровня лимфоцитов ($p=0,0013$), но не отдельных популяций лимфоцитов ($p>0,05$).

При анализе восстановления популяций и их влияния на развитие острой РТПХ II–IV степени выявлено, что на Д+30 ни общее число лимфоцитов ($p=0,2499$), ни CD3+ клеток ($p=0,2291$), ни В-клеток ($p=0,2908$), ни CD8+ лимфоцитов ($p=0,3419$), ни CD4+ лимфоцитов ($p=0,0580$), ни iNKT клеток ($p=0,0868$), ни TCR альфа/бета клеток ($p=0,0761$), ни различных субпопуляций NK клеток ($p>0,12$) достоверно не влияло на развитие этого осложнения. Хроническая РТПХ средней и тяжелой степени была ассоциирована с низким, а не высоким уровнем лимфоцитов в Д+100 (AUC 0,737). Пороговый уровень общего числа лимфоцитов составил $1,5 \times 10^9/\text{л}$. При этом частота хронической РТПХ была 35% при уровне ниже порогового и 12% при уровне выше ($p=0,0349$). Для субпопуляций также отмечались более низкие абсолютные значения количества клеток, однако ни для CD3+ ($p=0,1581$), ни CD4+ ($p=0,2767$), ни CD8+ ($p=0,1921$), ни TCR альфа/бета клеток ($p=0,1581$) различия не достигли статистической значимости. В многофакторном анализе только восстановление лимфоцитов выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ снижало риск хронической РТПХ (ОР 0,351, 95%ДИ 0,110–0,981, $p=0,0485$), в то время как анамнез острой РТПХ значимо не влиял (ОР 1,462, 95% ДИ 0,404–4,265, $p=0,4283$) (рисунок 15А).

При анализе неудач аллоТГСК, включая летальность и возврат основного заболевания, выявлено, что наибольшей значимостью обладал уровень восстановления лимфоцитов на Д+30 (AUC 0,767). Порог отрезания составил $0,4 \times 10^9/\text{л}$. В группе пациентов с уровнем более $0,4 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось только 9% неудач лечения (N=45), а в группе менее $0,4 \times 10^9/\text{л}$ — 47% неудач аллоТГСК (N=30), $p<0,0001$ (рисунок 15Б).

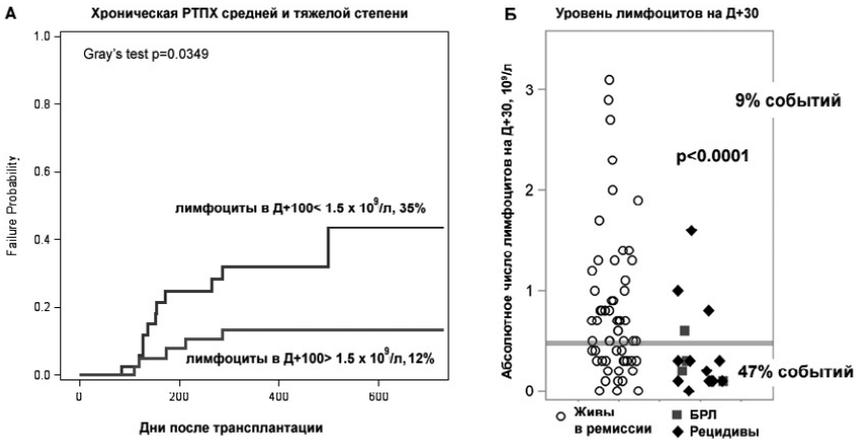


Рисунок 15. Влияние иммунологического восстановления на развитие хронической РТПХ (А) и неблагоприятных исходов аллотГСК (Б). БРЛ = безрецидивная летальность

Таким образом, выявлено, что ИЛ-8 при измерении на Д+7 после аллотГСК является наиболее надежным маркером острой РТПХ. VEGF A при измерении в Д0 и ST2 при измерении в Д+30 является эффективным методом прогнозирования инфекционной летальности после аллотГСК. Наиболее простым и информативным признаком иммунологического восстановления и благоприятного исхода аллотГСК с ППЦф является общий уровень лимфоцитов. Отдельные субпопуляции повторяют динамику их общего количества. Ключевым значением является восстановление лимфоцитов выше

Выводы

1. Частота острой реакции «трансплантат против хозяина» составляет 44%, хронической 32%. Факторами риска при классической профилактике являются трансплантация от неродственного донора (ОР 1,861, 95%ДИ 1,106–3,189, $p=0,0219$), возраст реципиента (ОР 0,981, 95%ДИ 0,964–0,997, $p=0,0261$) и раннее приживление трансплантата (ОР 1,553, 95%ДИ 1,079–2,22, $p=0,0169$). Для профилактики с посттрансплантационным циклофосфаном единственным фактором риска является цитомегаловирусный серостатус донора и реципиента (ОР 0,707, 95%ДИ 0,535–0,952, $p=0,0251$).

2. Такролимус обладает преимуществом в отношении эффективности профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» по сравнению с циклоспорином А в группе высокого фармакокинетического риска (ОР=0,377, 95%ДИ 0,191–0,747, $p=0,005$), но не промежуточного (ОР=0,498, 95%ДИ 0,215–1,153, $p=0,104$) и низкого (ОР 0,523, 95%ДИ 0,120–2,942, $p=0,523$). Микофенолата мофетил обладает одинаковой эффективностью профилактики острой (ОР 1,297, 95%ДИ 0,931–1,795, $p=0,122$) и хронической (ОР 0,978, 95% ДИ 0,951–1,406, $p=0,91$) реакции «трансплантат против хозяина» по сравнению с метотрексатом в качестве второго компонента профилактики.

3. Разработанная риск-адаптированная профилактика на основе посттрансплантационного циклофосфана позволяет добиваться эквивалентных результатов в отношении

острой реакции «трансплантат против хозяина» (non-inferiority $p=0,0084$, $0,0245$ и $0,0054$, и глобальная достоверность superiority $p=0,4596$), хронической ($p=0,2382$) и безрецидивной летальности ($p=0,7520$) при использовании костного мозга от родственного совместимого донора, неродственных периферических стволовых клеток и трансплантата от частично совместимого донора.

4. Посттрансплантационный циклофосфан в монорежиме при родственной трансплантации эффективнее профилактирует острую реакцию «трансплантат против хозяина», чем профилактика на основе ингибиторов кальциневрина (ОР $0,239$, 95%ДИ $0,099-0,58$, $p=0,0016$), и вызывает меньше токсических осложнений (2% против 20% нефротоксичности 2–4-й степени, $p=0,0079$ и 48% против 60% мукозитов 2–4-й степени, $p=0,0059$), но не снижает риск хронической реакции «трансплантат против хозяина» (ОР $0,898$, 95%ДИ $0,477-1,690$, $p=0,7388$) и безрецидивной летальности (ОР $0,384$, 95%ДИ $0,089-1,437$, $p=0,1768$).

5. Профилактика с посттрансплантационным циклофосфаном по сравнению с антигемоцитарным глобулином при неродственных трансплантациях значительно снижает вероятность острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОР $0,320$, 95%ДИ $0,212-0,475$, $p<0,0001$), безрецидивной летальности (ОР $0,461$, 95%ДИ $0,258-0,820$, $p=0,0082$) и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (ОР $0,399$, 95%ДИ $0,261-0,600$, $p<0,0001$).

6. Система стадирования острой реакции «трансплантат против хозяина» по Glucksberg лучше прогнозирует выживаемость пациентов, чем другие системы стадирования. При отсутствии реакции «трансплантат против хозяина» выживаемость составляет 59%, при I степени тяжести 69%, при II — 66%, при III — 33%, при IV — 14% ($p<0,0001$). Ответ на терапию 1-й линии на 7-й и 28-й день достоверно влиял на общую выживаемость (66% для полного ответа и 49% для частичного на 7-й день лечения, 39% для частичного ответа и 27% для стероид-рефрактерности на 28-й день лечения, $p<0,0001$). Доза глюкокортикостероидов 1 мг/кг была достоверно не хуже, чем доза 2 мг/кг в 1-й линии терапии (non-inferiority $p=0,0178$).

7. Эффективность терапии острой реакции «трансплантат против хозяина» второй линии с использованием экстракорпорального фотофереза, ингибитора Янус-киназ, руксолитиниба и антицитоклиновых моноклональных антител была сравнима (ОР $1,044$, 95%ДИ $0,844-1,291$, $p=0,6945$). Выживаемость в первую очередь определялась степенью тяжести поражения кишечника (ОР $1,425$, 95%ДИ, $1,188-1,709$, $p=0,0001$). Пациенты с частичным ответом после 56 дней терапии имели сопоставимую выживаемость с пациентами, достигшими полного ответа (42% против 52%, $p=0,5190$).

7. Целью терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина» должен быть либо полный ответ, который достигается у небольшого процента пациентов (24%), либо полная отмена системной иммуносупрессивной терапии. Безрецидивная летальность при успешной отмене иммуносупрессии минимальна (2% против 28%, $p=0,0008$). Стартовая терапия глюкокортикостероидами была ассоциирована с повышенной безрецидивной летальностью (30% против 7%, ОР $2,535$, 95%ДИ $1,063-7,056$, $p=0,0535$). Необходимо исследование альтернативных подходов.

8. Терапия второй линии хронической реакции «трансплантат против хозяина» с использованием ингибитора Янус-киназ сопровождалась значительно большей вероятностью

отменить системную иммуносупрессию, чем экстракорпоральный фотоферез и малые дозы интерлейкина-2 (41% против 22% против 0%, $p=0,012$, соответственно).

9. Использование посттрансплантационного циклофосфана сопровождается обратной динамикой биомаркеров по сравнению с классической профилактикой реакции «трансплантат против хозяина». Низкие, а не высокие концентрации интерлейкина-8 ($p=0,04$) и интерферона гамма ($p=0,03$) после трансплантации были ассоциированы с развитием острой реакции «трансплантат против хозяина». Также высокий, а не низкий процент CD3+, CD4+, CD8+, NK, NKT, iNKT, TCR альфа/бета+, TCR V β 11+ и CD4+CD8+ клеток ассоциирован с замедленным иммунологическим восстановлением и риском рецидива после трансплантации (ОР 8,067, 95%ДИ 2,381–36,843, $p=0,0023$). Не связанную с реакцией «трансплантат против хозяина» летальность прогнозирует уровень ST2 при измерении на 30-й день после трансплантации (0% против 11%, ОР 1,007, 95% ДИ 0,998–1,013, $p=0,0041$) и VEGF A при измерении в день 0 (0% против 16%, ОР 1,003, 95% ДИ 0,999–1,006, $p=0,0458$).

Практические рекомендации

1. Пациенты молодого возраста с неродственным донором, миелоаблативным кондиционированием и стволовыми клетками периферической крови в качестве источника трансплантата имеют повышенный риск реакции «трансплантат против хозяина», поэтому у них целесообразно использовать более эффективные режимы профилактики.
2. Вариабельность концентрации ингибиторов кальциневрина имеет большую значимость, чем использование конкретного препарата. В случаях невозможности жесткого фармакокинетического контроля такролимус является препаратом выбора, особенно при неродственных трансплантациях.
3. Микофенолата мофетил является предпочтительным вторым компонентом профилактики реакции «трансплантат против хозяина», учитывая его сравнимую эффективность с метотрексатом и лучший профиль безопасности.
4. Профилактика с посттрансплантационным циклофосфаном в качестве единственного компонента профилактики является эффективной и менее токсичной альтернативой сочетанию ингибитора кальциневрина и метотрексата или микофенолата мофетила при родственной совместимой трансплантации костного мозга.
5. При неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с любым источником трансплантата и родственной трансплантации стволовых клеток периферической крови предпочтительным режимом профилактики является сочетание посттрансплантационного циклофосфана, ингибитора кальциневрина и микофенолата мофетила, так как она ассоциирована со значимым снижением вероятности реакции «трансплантат против хозяина» и летальности по сравнению с другими режимами профилактики.
6. Доза глюкокортикостероидов в терапии первой линии острой реакции «трансплантат против хозяина» не должна превышать 1 мг/кг в сутки, так как увеличение дозы не приводит к снижению летальности.
7. В случае наличия частичного ответа, также как и при отсутствии ответа, на седьмой день терапии при острой реакции «трансплантат против хозяина» не-

обходим переход на вторую линию терапии и ступенчатая отмена глюкокортикостероидов.

8. Острая реакция «трансплантат против хозяина» III и IV степени имеет крайне низкую вероятность ответа на глюкокортикостероиды вне зависимости от дозы. У этой группы пациентов возможно рассматривать сочетание глюкокортикостероидов и/или методов терапии второй линии в начале лечения, не дожидаясь седьмого дня неэффективности терапии глюкокортикостероидами.
9. Методы терапии стероид-рефрактерной острой реакции «трансплантат против хозяина», включая экстракорпоральный фотоферез, руксолитиниб, антитела к фактору некроза опухоли альфа и другие антицитокиновые антитела, сравнимы по своей эффективности. Любой из этих методов может быть использован в зависимости от опыта клиники.
10. Отсутствие полного ответа на терапию острой реакции «трансплантат против хозяина» второй линии даже через два месяца не является основанием для смены терапии. Пациенты с полным и частичным ответом имеют близкие показатели общей выживаемости.
11. Целью терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина» является отмена системной иммуносупрессивной терапии на фоне достижения полного или частичного ответа.
12. Первым этапом лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» может быть назначение ингибиторов кальциневрина или mTOR, если пациент не получает этот вариант терапии на момент появления показаний к системной терапии. Часть таких пациентов может не потребовать другой системной терапии, и у этой группы пациентов ожидается крайне низкая вероятность летальных осложнений. Прогрессирование реакции «трансплантат против хозяина» в течение двух недель или отсутствие ответа в течение трех месяцев является основанием для усиления иммуносупрессии.
13. Стандартом терапии остается лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки. Однако при наличии тяжелой склеродермы, поражения желудочно-кишечного тракта или легких вероятность ответа на глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина является крайне низкой. В данной группе пациентов необходимо рассматривать методы второй линии вместо или вместе с глюкокортикостероидами в начале терапии.
14. Терапия второй линии стероид-рефрактерной хронической реакции «трансплантат против хозяина» предпочтительно должна проводиться новыми таргетными препаратами, включая ингибиторы янус-киназ и брутон-киназы. Экстракорпоральный фотоферез является альтернативным методом, однако приводит к достижению целей терапии у меньшей доли пациентов. Малые дозы интерлейкина-2 могут использоваться как временный этап терапии для контроля проявлений хронической реакции «трансплантат против хозяина» при отсутствии доступа к вышеперечисленным методам.
15. Основной риск летальности при терапии стероид-рефрактерной хронической реакции «трансплантат против хозяина» наблюдается в первые три месяца терапии, поэтому в этот период необходимо наблюдение за пациентом в трансплантационной клинике.

16. В случае использования профилактики реакции «трансплантат против хозяина» с посттрансплантационным циклофосфаном для прогнозирования реакции «трансплантат против хозяина» может использоваться измерение интерлейкина-8 в Д+7 после трансплантации, для прогнозирования летальности — VEGF А в Д0 и ST2 в Д+30.
17. При использовании посттрансплантационного циклофосфана необходимо оценивать общий уровень лимфоцитов в периферической крови. При уровне менее $0,4 \times 10^9/\text{л}$ в Д+30 целесообразно проведение профилактики рецидива и тщательного мониторинга инфекционных осложнений, а при уровне лимфоцитов менее $1,5$ в Д+100 целесообразно продление иммуносупрессивной терапии для профилактики хронической реакции «трансплантат против хозяина». Тем не менее, клиническая эффективность данных интервенций должна быть проверена в проспективных исследованиях.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 16-34-60142 мол_а_дк.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Moiseev, I.S. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil / I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, A.L. Alyanski, E.V. Babenko, T.L. Gindina et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2016 Jun. — Vol. 22 (6). — P. 1037–1042.
2. Pirogova, O.V. Profiles of pro-inflammatory cytokines in allogenic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide / O.V. Pirogova, I.S. Moiseev, E.A. Surkova, S.V. Lapin, S.N. Bondarenko et al. // *Cytokine.* — 2017 Nov. — Vol. 99. — P. 148–153.
3. Moiseev, I.S. Pharmacokinetic comparison of cyclosporin A and tacrolimus in graft-versus-host disease prophylaxis / I.S. Moiseev, E.A. Burmina, A.R. Muslimov, O.V. Pirogova, S.N. Bondarenko et al. // *Ann. Hematol.* — 2017 Jun. — Vol. 96 (6). — P. 935–942.
4. Moiseev, I.S. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations / I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, A.L. Alyanski, E.V. Babenko, T.L. Gindina et al. // *Eur. J. Haematol.* — 2018 May. — Vol. 100 (5). — P. 395–402.
5. Моисеев, И.С. Постановка экспериментальной модели аллогенной трансплантации костного мозга и реакции «трансплантат против хозяина» / И.С. Моисеев, Е.А. Бурмина, А.В. Ботина, М.О. Попова, А.Р. Муслимов и др. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* — 2016. — Т. 23, № 4. — С. 35–40.
6. Single-agent post-transplantation cyclophosphamide versus calcineurin-based graft-versus-host disease prophylaxis in matched related bone marrow transplantation / I.S. Moiseev, O.V. Pirogova, E.V. Babenko, T.L. Gindina, E.I. Darskaya et al. // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT).* — 2017. — Vol. 6 (4). — P. 52–59.
7. Моисеев, И.С. Фармакоэкономика различных методов лечения стероид-рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина»: анализ результатов лечения

- в одноцентровом исследовании / И. С. Моисеев, Т. Л. Галанкин, А. А. Доценко, Е. А. Бурмина, Ю. Г. Федюкова и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2018. — Т. 25, № 1. — С. 35–44.
8. Moiseev, I.S. Clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: A study on behalf of Transplant Complications Working Party of the EBMT / I. S. Moiseev, T. Tsvetkova, M. Aljurf, R. M. Alnounou, J. Bogardt et al. // *Bone Marrow Transplant*. — 2018 Oct 25. doi: 10.1038/s41409-018-0374-3. [Epub ahead of print].
 9. Моисеев, И. С. Сравнительное исследование микофенолата мофетила и метотрексата в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» при родственных и неродственных аллотГСК у взрослых / И. С. Моисеев, Ю. А. Тараканова, А. Л. Алянский, Е. В. Бабенко, М. М. Канунников и др. // *Клиническая онкогематология*. — 2019. — № 12 (1). — С. 43–50.
 10. Babenko, E.V. Pair-matched study of cryopreserved versus native graft in adult and pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / E. V. Babenko, I. S. Moiseev, M. M. Kanunnikov, A. L. Alyanskiy, D. E. Pevcov et al. // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. — 2018. — Vol. 7 (2). — P. 45–53.
 11. Shaheen, M. Impact of initial serum ferritin on early post-HSCT complications: A single-center study / M. Shaheen, M. O. Ivanova, I. S. Moiseev, S. V. Bondarchuk, B. V. Afanasyev // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (2). — P. 40–49.
 12. Moiseev, I. S. Treatment of steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease with ruxolitinib: a single-center study / I. S. Moiseev, E. V. Morozova, M. V. Barabanshikova, T. A. Rudakova, O. U. Klimova et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (3). — P. 60–61.
 13. Пирогова, О. В. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антиtimoцитарного глобулина или циклофосфида. *Клиническая онкогематология* / О. В. Пирогова, И. С. Моисеев, Е. В. Бабенко, О. А. Слесарчук, О. В. Паина и др. // *Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2016. — Т. 9, № 4. — С. 391–397.
 14. Голощанов, О. В. Посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина / О. В. Голощанов, И. С. Моисеев, Д. Э. Певцов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2016. — Т. 13, № 5. — С. 58–65.
 15. Голощанов, О. В. Фатальная посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина у пациента после аортокоронарного шунтирования / О. В. Голощанов, М. А. Эстрина, Н. Е. Иванова, И. М. Бархатов, А. Д. Кулагин и др. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2016. — Т. 13, № 5. — С. 50–57.
 16. Козлов, А. В. Экстракорпоральный фотоферез и антицитокиневая терапия в лечении стероид-рефрактерной острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей / А. В. Козлов, Ю. Г. Федюкова, Т. А. Быкова, И. С. Моисеев, Эстрина М. А. и др. // *Педиатр*. — 2016. — Т. 7, № 1. — С. 58–64.
 17. Криволапова, А. Ю. Клинико-морфологическая диагностика кожных проявлений реакции «трансплантат против хозяина» / А. Ю. Криволапова, И. О. Смирнова,

- Е. В. Лисукова, И. С. Моисеев, И. Э. Белоусова, В. В. Байков // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2015. — № 3. — С. 96–103.
18. Моисеев, И. С. Лечение хронической рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с помощью низких доз интерлейкина-2 / И. С. Моисеев, Е. А. Бурмина, Ю. А. Тараканова, Ю. Р. Залялов, А. Г. Смирнова и др. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. — 2015. — Т. 22, № 4. — С. 44–48.
 19. Байков, В. В. Бета-герпесвирусные инфекции у пациентов с кожной формой острой реакции «трансплантат против хозяина» / В. В. Байков, И. С. Моисеев, А. Ю. Петрова, Е. В. Лисукова, И. Э. Белоусова и др. // *Журнал инфектологии*. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 65–69.
 20. Слесарчук, О. А. Адаптивная иммунотерапия после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей / О. А. Слесарчук, И. С. Моисеев, О. В. Паина, А. В. Козлов, Е. В. Бабенко и др. // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т. 2, № 3. — С. 337–338.
 21. Афанасьев, Б. В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы / Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2015. — № 2. — С. 28–42.
 22. Михайлова, Н. Б. Эффективность и безопасность брентуксимаба как препарата «спасения» для подготовки к алло-тгск больных CD30+-лимфопролиферативными заболеваниями / Н. Б. Михайлова, Е. С. Борзенкова, М. О. Иванова, Е. В. Кондакова, М. О. Попова, И. С. Моисеев // *Гематология и трансфузиология*. — 2014. — Т. 59, № S1. — С. 105.
 23. Moiseev, I. Presence of circulating endothelial progenitor cells in peripheral blood before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased risk of relapse / I. Moiseev, E. V. Babenko, S. V. Lapin, E. A. Surkova, M. U. Lerner, V. N. Vavilov, B. V. Afanasyev // *Bone Marrow Transplant*. — 2014. — Vol. 49. — S438–S559, PH-AB257.
 24. Shaheen, M. Prognosis of Elevated Serum Ferritin in Allogeneic-HCT / M. Shaheen, I. S. Moiseev, M. O. Ivanova, S. V. Bondarenko, A. B. Chukhlovina, B. V. Afanasyev // *Global Journal of Hematology and Blood Transfusion*. — 2015. — Vol. 2. — P. 1–10.
 25. Pirogova, O. Graft-versus-host disease prophylaxis with high-dose post-transplantation cyclophosphamide in unrelated hematopoietic stem cell transplantation / O. Pirogova, I. Moiseev, V. Vavilov, O. Slesarchuk, S. Bondarenko, B. Afanasyev // *Bone Marrow Transplant*. — 2015. — Vol. 50. — S117–S311; P096.
 26. Moiseev I. Association of tacrolimus concentrations with incidence of acute graft-versus-host disease and relapse after matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients / I. Moiseev, N. Senina, V. Vavilov, O. Slesarchuk, S. Bondarenko, B. Afanasyev // *Bone Marrow Transplant*. — 2015. — Vol. 50. — S117–S311; P123.
 27. Mikhaylova, N. A bendamustine containing fludarabine-based reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in refractory/relapsed classical Hodgkin lymphoma / N. Mikhaylova, M. O. Popova, Y. Osipov, E. Borzenkova, E. Kondakova, M. Ivanova, A. Kozlov, V. Vavilov, O. Slesarchuk, I. Moiseev et al. // *Hematologica*. — 2015 June, 2015. — Vol. 100 (S1). — P. 609, E1524.

28. Moiseev, I. S. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and circulating endothelial cells for early and late outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / I. S. Moiseev, S. V. Lapin, E. A. Surkova, M. Y. Lerner, E. V. Babenko et al. // Cellular Therapy and Transplantation. — 2015. — Vol. 4 (1–2). — P. 38–46.
29. Зубаровская, Л. С. Эффективность применения посттрансплантационного циклофосфана в режиме профилактики РТПХ у детей / Л. С. Зубаровская, П. В. Кожокар, А. В. Козлов, И. С. Моисеев, О. В. Паина и др. // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61, № 1, приложение 1. — С. 61.
30. Моисеев, И. С. Риск-адаптированная стратегия профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфана при родственных, неродственных и гаплоидентичных трансплантациях / И. С. Моисеев, О. В. Пирогова, А. Л. Алянский, О. А. Слесарчук, С. Н. Бондаренко // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61, № 1, приложение 1. — С. 24.
31. Пирогова, О. В. Сравнение посттрансплантационного циклофосфида и анти-тимоцитарного глобулина в профилактике реакции трансплантат против хозяина после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / О. В. Пирогова, И. С. Моисеев, Е. И. Дарская, О. А. Слесарчук, С. Н. Бондаренко и др. // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61, № 1, приложение 1. — С. 159.
32. Овечкина, В. Н. Эффективность и безопасность применения 5-азацитина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелобластным лейкозом и миелодиспластическим синдромом / В. Н. Овечкина, С. Н. Бондаренко, Е. В. Морозова, И. С. Моисеев, О. А. Слесарчук и др. // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61, № 1, приложение 1. — С. 155.
33. Лепик, К. В. Многослойные полиэлектролитные микрокапсулы как средство внутриклеточной доставки лекарственных средств с помощью мезенхимных стволовых клеток / К. В. Лепик, А. Р. Муслимов, Е. В. Попова, Д. С. Романюк, В. С. Сергеев, Р. Т. Михелашвили, И. С. Моисеев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61, № 1, приложение 1. — С. 137.
34. Самородова, И. А. Эффективность высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при остром миелобластном лейкозе у взрослых / И. А. Самородова, С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев, Н. В. Медведева, Е. В. Бабенко и др. // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61, № 1, приложение 1. — С. 66.
35. Шахин, М. Уровень сывороточного ферритина как прогностический маркер ранних осложнений трансплантации гемопоэтических клеток / М. Шахин, М. О. Иванова, И. С. Моисеев, С. Н. Бондарчук, Ю. А. Эйсмонт, А. Б. Чухловин // Гематология и трансфузиология. — 2016. — Т. 61, № 1, приложение 1. — С. 195.
36. Моисеев, И. С. Паллиативная терапия интерлейкином-2 химиорезистентных рецидивов лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И. С. Моисеев, С. Н. Бондаренко, О. А. Слесарчук, Е. В. Морозова, Е. И. Дарская и др. // Евразийский онкологический журнал. — 2016. — Т. 4, № 2. — С. 659–660.
37. Моисеев, И. С. Риск-адаптированная стратегия профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфана / И. С. Моисеев, О. В. Пирогова, А. Л. Алянский, Е. В. Бабенко, Е. И. Дарская и др. // Евразийский онкологический журнал. — 2016. — Т. 4, № 2. — С. 660.

38. Gindina, T. Impact of Cytogenetics on Outcome of AML after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / T. Gindina, N. Mamaev, S. Bondarenko, A. Alyansky, O. Slesarchuk, I. Moiseev et al. // *Blood*. — 2015. — Vol. 126 (23). — P. 4951–4951.
39. Бондаренко, С. Н. Сравнение эффективности химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии у взрослых / С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев, И. А. Самородова, Т. Л. Гиндина, М. А. Кучер и др. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. — 2015. — Т. 22, № 3. — С. 66–72.
40. Pirogova, O.V. Predictive value of cytokine levels for acute graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide / O.V. Pirogova, I. S. Moiseev, V.V. Beklenishev, E.A. Surkova, S.V. Lapin et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (3). — P. 64–66.
41. Moiseev, I.S. Update on the randomized trial of post-transplantation cyclophosphamide and rabbit ATG for graft-versus-host disease prophylaxis in chronic myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndrome / I. S. Moiseev, E. V. Morozova, Y. V. Rudnizkaya, Y. U. Vlasova, E. I. Darskaya et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (3). — P. 49–50.
42. Pirogova, O.V. Risk-adapted graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in related, unrelated and haploidentical stem cell transplantations / O.V. Pirogova, I. S. Moiseev, A. L. Alyanski, E. V. Babenko, E. I. Darskaya et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (3). — P. 54–56.
43. Rudakova, T.A. Role of polyomavirus in emerging secondary hypofunction of marrow graft following allogeneic bone marrow transplantation in adults / T.A. Rudakova, Y.A. Eismont, I. S. Moiseev, L. S. Zubarovskaya, A. D. Kulagin et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (3). — P. 79–82.
44. Vlasova, Y.Y. Role of allo-HSCT in the treatment of patients with T315I mutation in the TKI era / Y.Y. Vlasova, E. V. Morozova, I. S. Moiseev, A. L. Alyanski, T. L. Gindina, B. V. Afanasyev // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (3). — P. 86–87.
45. Barabanshikova, M. V. Posttransplant ruxolitinib combined with cyclophosphamide for graft versus host disease prophylaxis and relapse prevention in patients with myelofibrosis / M.V. Barabanshikova, I. S. Moiseev, E. V. Morozova, J. J. Vlasova, V. V. Baykov et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (3). — P. 15–17.
46. Bondarenko, S. N. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults with acute lymphoblastic leukemia / S.N. Bondarenko, I. S. Moiseev, O. A. Slesarchuk, E. I. Darskaya, K. A. Ekushev et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — Vol. 5 (2). — P. 12–20.
47. Lepik, K. V. Mesenchymal Stem Cell Magnetization: Magnetic Multilayer Microcapsule Uptake, Toxicity, Impact on Functional Properties, and Perspectives for Magnetic Delivery. 2016 / K. V. Lepik, A. R. Muslimov, A. S. Timin, V. S. Sergeev, D. S. Romanyuk, I. S. Moiseev et al. // *Advanced Healthcare Materials*. — Vol. 5 (24). — P. 3182–3190.
48. Moiseev, I. S. Treatment of relapsed or refractory chronic graft-versus-host disease in adults with extracorporeal photopheresis or IL-2 / I. S. Moiseev, A. Kozlov, M. Estrina, I. Kulagina, S. Guntur et al. // *Bone Marrow Transplant*. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S185–186, P140.

49. Pirogova, O. Risk-adapted graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in related, unrelated and haploidentical stem cell transplantation / O. Pirogova, I. Moiseev, A. Alyanski, E. Babenko, E. Darskaya et al. // Bone Marrow Transplant. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S185–186, P139.
50. Kozlov, A. Extracorporeal photopheresis in the management of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease / A. Kozlov, S. Guntur, J. Fedukova, T. Bykova, I. Moiseev et al. // Bone Marrow Transplant. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S168, P111.
51. Kozlov, A. Comparison of extracorporeal photopheresis and anticytokine therapy in the treatment of steroid-refractory acute graft versus host disease / A. Kozlov, J. Fedukova, T. Bykova, S. Guntur, I. Moiseev et al. // Bone Marrow Transplant. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S168, P110.
52. Ovechkina, V. Efficiency of 5-azacytidine administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome / V. Ovechkina, S. Bondarenko, E. Morozova, I. Moiseev, O. Slesarchuk et al. // Bone Marrow Transplant. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S484, P693.
53. Shaheen, M. Clinical associations between pre-transplant serum ferritin, red blood cell indexes and early post-HSCT complications / M. Shaheen, M. Ivanova, I. Moiseev, A. Chukhlovina, Y. Eismont, S. Bondarchuk // Bone Marrow Transplant. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S399, P538.
54. Pirogova, O. Plasma levels of IL-17, IL-6, INF-alpha, TNF-beta after hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide / O. Pirogova, E. Surkova, S. Lapin, I. Moiseev, E. Babenko, A. Alyanskiy, B. Afanasyev // Bone Marrow Transplant. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S376, P496.
55. Paina, O. V. Unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with post-transplant cyclophosphamide in advanced acute leukemia. Single center experience / O. V. Paina, A. Borovkova, N. Stancheva, P. Kozhokar, S. Razumova, K. Ekushov, I. Moiseev, O. Pirogova, E. Babenko, O. Slesarchuk, L. Zubarovskaya, B. Afanasyev // Bone Marrow Transplant. — Mar 2016. — Vol. 51 (Supplement 1s) 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. — S355, P453.
56. Моисеев, И. С. Новые горизонты цитогенетики при первичном миелофиброзе / И. С. Моисеев, Е. В. Морозова, Николаева Е. С., И. А. Петрова, С. Н. Бондаренко и др. // Клиническая онкогематология. — 2016. — Т. 9, № 1. — С. 61–69.
57. Овечкина, В. Н. Роль терапии гипометилирующими препаратами перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при острых миелоидных лейкозах и миелодиспластическом синдроме / В. Н. Овечкина, С. Н. Бондаренко, Е. В. Морозова, И. С. Моисеев, А. А. Осипова и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2017. — Т. 10, № 3. — С. 351–357.
58. Голощапов, О. В. Первый опыт терапии полирезистентных инфекционных осложнений, ассоциированных с *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae*, методом транспланта-

- ции фекальной микробиоты у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / О. В. Голощапов, М. А. Кучер, М. А. Суворова, Р. В. Клементьева, А. А. Щербаков, А. Н. Швецов, И. С. Моисеев и др. // Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15, № 3. — С. 65–74.
59. Бондаренко, С. Н. Эффективность и токсичность блинатумомаба у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза / С. Н. Бондаренко, А. А. Масчан, Т. В. Шелехова, В. А. Доронин, Н. В. Мякова, И. С. Моисеев и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2017. — Т. 10, № 4. — С. 528–529.
 60. Barabanshikova, M. V. Clinical correlates and prognostic significance of il-8, sil-2r, and immunoglobulin-free light chain levels in patients with myelofibrosis / M. V. Barabanshikova, E. V. Morozova, J. J. Vlasova, M. O. Ivanova, I. S. Moiseev, B. V. Afanasyev, I. A. Dubina, S. V. Lapin // *Oncology Research and Treatment*. — 2017. — Vol. 40 (10). — P. 574–578.
 61. Moiseev, I. S. Evaluation of clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: a study on behalf of the complications and quality of life working party of the EBMT / I. S. Moiseev, T. Tsvetkova, M. Aljurf, R. M. Alnounou, J. Bogardt et al. // *Blood*. — 2017. — Vol. 130. — P. 1958.
 62. Рогачева, Ю. А. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у онкогематологических больных на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии / Ю. А. Рогачева, М. О. Попова, А. Г. Волкова, К. А. Екушев, О. В. Пирогова, О. Н. Пинегина, С. М. Игнатьева, Т. С. Богомолова, О. В. Паина, Т. А. Быкова, Е. И. Дарская, М. Д. Владовская, Б. И. Смирнов, И. С. Моисеев, С. Н. Бондаренко, Л. С. Зубаровская, Н. Н. Клишко, Б. В. Афанасьев // *Проблемы медицинской микологии*. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 10–14.
 63. Kucher, M. A. Fecal microbiota transplantation as a method to treat complications after hematopoietic stem cell transplantation / M. A. Kucher, O. V. Goloshchapov, I. S. Moiseev, B. V. Afanasyev // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (1). — P. 20–29.
 64. Ayzsilnieks, O. V. Impact of prior invasive mycosis upon outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adults / O. V. Ayzsilnieks, M. O. Popova, A. G. Volkova, K. A. Ekushev, O. V. Pirogova, O. N. Pinegina, S. M. Ignatyeva, T. S. Bogomolova, O. V. Paina, T. A. Bykova, I. S. Moiseev et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (3). — P. 17–19.
 65. Barabanshikova, M. V. Allogeneic stem cell transplantation in patients with primary and secondary myelofibrosis: a single center experience / M. V. Barabanshikova, E. V. Morozova, I. S. Moiseev, Ju. J. Vlasova, V. V. Baykov et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (3). — P. 23–25.
 66. Dotsenko, A. A. Treatment of acute and chronic graftversushost disease after posttransplantation cyclophosphamide with calcineurin inhibitors monotherapy / A. A. Dotsenko, I. S. Moiseev, O. V. Pirogova, E. I. Darskaya, A. G. Smirnova et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (3). — P. 31–33.
 67. Pevtcov, D. E. Priming of the bone marrow grafts by filgrastim in related and haploidentical transplantations with posttransplantation cyclophosphamide / D. E. Pevtcov, I. S. Moiseev, V. A. Dubkova, E. V. Babenko, M. A. Estrina et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (3). — P. 68–69.

68. Rogacheva, Yu. A. First experience of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with lymphoma and HIV / Yu. A. Rogacheva, M. O. Popova, A. V. Nekrasova, I. V. Tsygankov, K. V. Lepik, O. V. Pirogova, E. I. Darskaya, L. V. Stelmakh, M. D. Vladovskaya, I. S. Moiseev et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (3). — P. 75–77.
69. Barabanshikova, M. V. Posttransplant ruxolitinib combined with cyclophosphamide for graft versus host disease prophylaxis and relapse prevention in patients with myelofibrosis / M. V. Barabanshikova, I. S. Moiseev, E. V. Morozova, Ju. J. Vlasova, V. V. Baykov et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2016. — T. 5, № 3. — P. 15–17.
70. Popova, M. O. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: Results of a single center (CIC725) matched case-control study / M. O. Popova, Y. A. Rogacheva, A. V. Nekrasova, I. V. Tsygankov, A. Basahel, K. V. Lepik, O. V. Pirogova, E. I. Darskaya, L. V. Stelmakh, Y. R. Zalyalov, I. S. Moiseev et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 6 (4). — P. 42–51.
71. Afanasyev, B. V. Multicenter prospective escalation-deescalation PET-guided clinical study in classical type Hodgkin disease in the north-west of Russian federation (RNWOHG-HD1): Rationale and design / B. V. Afanasyev, I. S. Moiseev, S. M. Alekseev, N. B. Mikhailova, E. V. Kondakova et al. // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2017. — Vol. 6 (4). — P. 76–81.
72. Pevtcov, D. Priming with G-CSF of the bone marrow grafts in related and haploidentical stem cell transplantations / D. Pevtcov, I. Moiseev, V. Dubkova, E. Babenko, M. Estrina et al. // *Bone Marrow Transplantation*. — 2017. — Vol. 52. — P. S124–S516: A111.
73. Moiseev, I. 2-year results of prospective trial of risk-adapted graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in related, unrelated and haploidentical stem cell transplantations / I. Moiseev, O. Pirogova, A. Alyanski, E. Babenko, E. Darskaya et al. // *Bone Marrow Transplantation*. — 2017. — Vol. 52. — P. S124–S516: A220.
74. Moiseev, I. Pharmacokinetic comparison of cyclosporin A and tacrolimus in graft-versus-host disease prophylaxis / I. Moiseev, E. Burmina, A. Muslimov, O. Pirogova, S. Bondarenko et al. // *Bone Marrow Transplantation*. — 2017. — Vol. 52. — P. S124–S516: A271.
75. Pirogova, O. Profiles of IL-17, IL-6, IL-8, IFN- γ , and TNF- α in allogeneic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide / O. Pirogova, I. Moiseev, E. Surkova, S. Lapin, S. Bondarenko, A. Kulagin, B. Afanasyev // *Bone Marrow Transplantation*. — Vol. 52. — P. S124–S516: A274.
76. Bondarenko, S. The efficacy and toxicity of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Russian multicenter experience / S. Bondarenko, A. Maschan, T. Shelehova, V. Doronin, N. Myakova, O. Slesarchuk, E. Darskaya, I. Samorodova, A. Smirnova, O. Paina, I. Mihailova, B. Ayubova, E. Babenko, I. Barkhatov, T. Gindina, A. Alyanskiy, A. Kulagin, I. Moiseev, L. Zubarovskaya, B. Afanasyev // *Bone Marrow Transplantation*. — 2017. — Vol. 52. — P. S124–S516: B239.
77. Vlasova, J. Role of allo-HSCT in the treatment of patients with T315I mutation in the TKI era / J. Vlasova, E. Morozova, I. Moiseev, A. Alyansky, T. Gindina, B. Afanasyev // *Bone Marrow Transplantation*. — 2017. — Vol. 52. — P. S124–S516: B269.
78. Bondarenko, S. Efficacy of hypomethylating agents administration before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome,

- juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia / S. Bondarenko, V. Ovechkina, E. Morozova, A. Osipova, A. Smirnova, I. Samorodova, T. Gindina, I. Barhatov, A. Alyansky, A. Kulagin, I. Moiseev, L. Zubarovskaya, B. Afanasyev // Bone Marrow Transplantation. — 2017. — Vol. 52. — P. S124–S516: B369.
79. Morozova, E. V. Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis with Posttransplantation Cyclophosphamide and Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis / E. V. Morozova, I. S. Moiseev, M. V. Barabanshikova, E. I. Darskaya, S. N. Bondarenko et al. // Blood. — 2017. — Vol. 130. — P. 4492.
 80. Барабанщикова, М. В. Роль таргетной терапии в качестве подготовки к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови при VCR-ABL-негативных миелопролиферативных новообразованиях / М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова, И. С. Моисеев, Ю. Ю. Власова, В. В. Байков и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 16.
 81. Бондаренко, С. Н. Эффективность и токсичность блинатумомаба при остром В-лимфобластном лейкозе / С. Н. Бондаренко, Е. Н. Паровичникова, А. А. Масчан, О. Ю. Баранова, Т. В. Шелехова, В. А. Доронин, В. Я. Мельниченко, К. Д. Капланов, О. С. Успенская, А. Н. Соколов, Н. В. Мякова, И. С. Моисеев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 17.
 82. Попова, М. О. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами: результаты одноцентрового (CIC725) сравнительного исследования / М. О. Попова, Ю. А. Рогачева, А. В. Некрасова, И. В. Циганков, Али Базахел, К. В. Лепик, О. В. Пирогова, Е. И. Дарская, Л. В. Стельмах, Ю. Р. Залялов, И. С. Моисеев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 29.
 83. Рудакова, Т. А. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток: частота, факторы риска и исходы у взрослых больных / Т. А. Рудакова, А. Д. Кулагин, О. У. Климова, Т. А. Быкова, Е. И. Дарская, А. Г. Смирнова, С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 30.
 84. Борзенкова, Е. С. Стратегия увеличения безопасности и эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина / Е. С. Борзенкова, К. В. Лепик, Е. И. Дарская, О. В. Пирогова, И. С. Моисеев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 45.
 85. Моисеев, И. С. Сравнение монопрофилактики реакции «трансплантат против хозяина» с использованием пост-трансплантационного циклофосфана и профилактики на основе ингибиторов кальциневрина при аллогенной родственной трансплантации костного мозга / И. С. Моисеев, О. В. Пирогова, Е. В. Бабенко, Е. И. Дарская, Е. В. Морозова и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 82.
 86. Овечкина, В. Н. Роль гипометилирующей терапии у пациентов с миелодиспластическим синдромом перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / В. Н. Овечкина, Е. В. Морозова, С. Н. Бондаренко, Т. Л. Гиндина, И. С. Моисеев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 88.
 87. Пирогова, О. В. Исследование применения ингибитора PD-1 (ниволумаб) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной

- миеломой / О. В. Пирогова, Е. И. Дарская, В. В. Порунова, Е. Е. Давыдова, А. В. Бейнарович, О. В. Кудяшева, С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев, Б. В. Афанасьев // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 92.
88. Бондаренко, С. Н. Сочетание гемтузумаб озогамидина и химиотерапии у больных резистентным острым миелоидным лейкозом / С. Н. Бондаренко, О. С. Успенская, Е. В. Карягина, Н. В. Архипова, Е. И. Желнова, И. С. Моисеев и др. // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63, № S1. — С. 117.
 89. Moiseev, I. S. Schistocyte quantification for the diagnosis of transplant-associated microangiopathy (TAM) / I. S. Moiseev, T. Tsvetkova, M. Aljurf, R. M. Alnounou, J. Bogardt et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — WP2–3. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 90. Moiseev, I. S. Comparison of the GVHD prophylaxis with single-agent post-transplantation cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in matched related bone marrow transplantation / I. S. Moiseev, O. V. Pirogova, E. V. Babenko, T. L. Gindina, E. I. Darskaya et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — O078. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 91. Moiseev, I. S. Treatment of steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease with ruxolitinib in adults and children / I. S. Moiseev, E. V. Morozova, M. V. Barabanshikova, A. Kozlov, T. A. Rudakova et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — A425. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 92. Barabanshikova, M. Impact of target therapy on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms: a single center experience / M. Barabanshikova, E. Morozova, I. Moiseev, Ju. Vlasova, V. Baikov et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — A136. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 93. Vlasova, Ju. Patients with t315i mutation cml: characteristics and outcomes of the treatment / Ju. Vlasova, E. Morozova, M. Barabanshchikova, T. Gindina, I. Barhatov, I. Moiseev et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — A142. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 94. Rudakova, T. Incidence, pre-transplant risk factors and outcomes of severe poor graft function after allogeneic hsc t in adult patients / T. Rudakova, A. Kulagin, O. Klimova, T. Bykova, I. Moiseev et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — A261. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 95. Popova, M. First experience of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma / M. Popova, Yu. Rogacheva, A. Nekrasova, I. Tsygankov, A. Basahel, K. Lepik, O. Pirogova, E. Darskaya, Yu. Zalylov, L. Stelmah, I. Moiseev et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — B167. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 96. Afanasyev, B. Improving the outcome in patients with relapsed/refractory classical hodgkin lymphoma undergoing allogeneic stem cells transplantation / B. Afanasyev, E. Borzenkova, K. Lepik, E. Darskaya, O. Pirogova, I. Moiseev et al. // Bone Marrow Transplantation. — 24 September 2018. — B171. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 97. Pirogova, O. Study of PD-1 inhibitor (nivolumab) with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma patients / O. Pirogova, E. Darskaya, V. Porunova, E. Davidova, O. Kudyasheva, S. Bondarenko, I. Moiseev, B. Afanasyev. // Bone Marrow

- Transplantation. — 24 September 2018. — B233. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
98. Ovechkina, V. Role of hypomethylating therapy in patients with myelodysplastic syndrome before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / V. Ovechkina, E. Morozova, S. Bondarenko, T. Gindina, I. Moiseev et al. // *Bone Marrow Transplantation*. — 24 September 2018. — B245. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0318-y>.
 99. Moiseev, I. S. Screening for predictive biomarkers after related and unrelated grafts with posttransplantation cyclophosphamide in adult patients / Babenko E. V., Epifanovskaya O. S., Dotsenko A. A., Sergeev V. S., Surkova E. A., Kuznetcova D. A., Lapin S. V., Darskaya E. I., Morozova E. V., Bondarenko S. N., Afanasyev B. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 86–88.
 100. Yakimovich, K. P. Case report: effect of Jak-2 kinase inhibitor discontinuation on chronic steroid-refractory graft-versus-host disease in liver / Pirogova O. V., Goloshchapov O. V., Darskaya E. I., Bondarenko S. N., Moiseev I. S., Afanasyev B. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 132–134.
 101. Churakina, D. V. The role of histopathological, virological and bacteriological findings in the diagnostics of acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract / Shvetsov A. N., Karev V. E., Karabak I. A., Chukhlovina A. B., Eismont Y. A., Pirogova O. V., Zhrebchenko P. S., Goloshchapov O. V., Darskaya E. I., Bykova T. A., Paina O. V., Zubarovskaya L. S., Moiseev I. S., Afanasyev B. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 37–39.
 102. Rogacheva, Y. A. Nivolumab treatment in patients with relapsed/refractory HIV-related lymphomas / Popova M. O., Nekrasova A. V., Tsygankov I. V., Lepik K. V., Stelmakh L. V., Moiseev I. S., Bondarenko S. N., Mikhaylova N. B., Baykov V. V., Afanasyev B. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 106–109.
 103. Barabanshikova, M. V. A pilot study of ruxolitinib combined with cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis and relapse prevention in patients with myelofibrosis: a prospective study / Moiseev I. S., Morozova E. V., Vlasova J. J., Baykov V. V., Barkhatov I. M., Afanasyev B. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 22–24.
 104. Goloshchapov, O. V. Fecal microbiota transplantation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Kucher M. A., Moiseev I. S., Shvetsov A. N., Klementeva R. V., Shcherbakov A. A., Sidorenko S. V., Gostev V. A., Suvorova M. A., Stanevich O. V., Bakin E. A., Chukhlovina A. B., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 56–57.
 105. Bondarenko, S. N. I. Significance of minimal residual disease before allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia / Moiseev I. S., Darskaya E. I., Smirnova A. G., Samorodova I. A., Uspenskaya O. S., Babenko E. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 26–27.
 106. Dotsenko, A. A. Cytokine release syndrome after GVHD prophylaxis with posttransplant bendamustine / Moiseev I. S., Surkova E. A., Kuznetcova D. A., Lapin S. V., Ovechkina V. N., Darskaya E. I., Morozova E. V., Bondarenko S. N., Afanasyev B. V. // *Cellular Therapy and Transplantation*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 42–44.

Список сокращений

| | | |
|----------|---|--|
| АА | — | апластическая анемия |
| АллоТГСК | — | Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| АТГ | — | антитимоцитарный глобулин |
| ВОб | — | веноокклюзионная болезнь |
| ГКС | — | глюкокортикостероиды |
| ДИ | — | доверительный интервал |
| ИНК | — | ингибиторы кальциневрина |
| ИСТ | — | иммуносупрессивная терапия |
| КМ | — | костный мозг |
| ЛХ | — | лимфома Ходжкина |
| МАК | — | миелоаблативное кондиционирование |
| МДС | — | миелодиспластический синдром |
| ММФ | — | микофенолата мофетил |
| моноПТЦф | — | монопрофилактика посттрансплантационным циклофосфаном |
| МТ | — | метотрексат |
| НХЛ | — | неходжкинская лимфома |
| ОВ | — | общая выживаемость |
| ОЛЛ | — | острый лимфобластный лейкоз |
| ОМЛ | — | острый миелобластный лейкоз |
| ОР | — | отношение рисков |
| ПО | — | полный ответ |
| ПТЦф | — | посттрансплантационный циклофосфан |
| РИК | — | кондиционирование с редуцированной интенсивностью |
| РТПХ | — | реакция «трансплантат против хозяина» |
| СКПК | — | стволовые клетки периферической крови |
| ТАК | — | такролимус |
| ТМА | — | тромботическая микроангиопатия |
| ФНО | — | фактор некроза опухоли |
| ХЛЛ | — | хронический лимфолейкоз |
| ХМЛ | — | хронический миелолейкоз |
| ХМПЗ | — | хроническое миелопролиферативное заболевание |
| ЦМВ | — | цитомегаловирус |
| ЦсА | — | циклоспорин А |
| ЧО | — | частичный ответ |
| ЭКФ | — | экстракорпоральный фотоферез |
| iNKT | — | инвариантные NKT клетки |
| ST2 | — | рецептор к интерлейкину-2 L1 |
| VEGF A | — | сосудистый эндотелиальный ростовой фактор А |

