

ИММУННАЯ РЕКОНСТИТУЦИЯ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ДЕТЕЙ С
ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Сабиров Джахонгир Рузиевич - д.м.н., доцент,

научный руководитель отделения детской онкологии, гематологии и клинической
иммунологии Национального детского медицинского центра,

профессор кафедры Ташкентского государственного медицинского университета;

Султон Шахзода Рустамжон кизи - клинический ординатор отделения детской
онкологии, гематологии и клинической иммунологии в Детском национальном
Медицинском центре.

Аннотация. Bolalarda o'tkir leykoz bo'yicha allogen gematopoetik hujayralar transplantatsiyasidan keyin immun tizimning tiklanishi bir vaqtda kechmaydigan, donor, graft manbai, konditsionerlash, seroterapiya, transplantatning xo'jayinga qarshi kasalligi va virus reaktivatsiyalariga bog'liq jarayondir.

Sharhning maqsadi T-, B- va NK-hujayra bo'g'inlari rekonstitutsiyasining biologik mexanizmlari hamda infeksiya, transplantatsiyaga bog'liq o'lim va retsidiv bilan klinik aloqalarini tahlil qilishdan iborat. 2015-yil yanvaridan 2026-yil iyuligacha PubMed/MEDLINE va Europe PMC bazalaridagi nashrlar, shuningdek avvalgi asosiy ishlar o'rganildi. Erta davrda NK-hujayralar va periferik kengayuvchi CD8+ T-hujayralar ustunlik qiladi; to'liq CD4+ va naiv T-hujayra repertuarining tiklanishi timusga bog'liq va ko'proq vaqt talab qiladi. 100-kungacha CD4+ hujayralarning 50/mkl dan yuqori barqaror tiklanishi amaliy mezon sifatida taklif etilgan, biroq yoshga mos ko'rsatkichlar va transplantatsiya kontekstidan ajratib qo'llanmasligi kerak. B-hujayralar sonining tiklanishi gumoral kompetentlikni, NK-hujayra miqdori esa sitotoksik yetuklikni avtomatik anglatmaydi. Immun monitoring OQK, donor ximerizmi, virus yuklamasi va immunosuppressiv ekspozitsiya bilan birgalikda baholanganda klinik qiymati oshadi. O'zbekiston uchun asosiy va kengaytirilgan immun panel, standart vaqt nuqtalari hamda prospektiv pediatrik registr taklif etiladi.

Kalit so'zlar: bolalar o'tkir leykozi; allogen transplantatsiya; immun rekonstitutsiya; CD4+ T-hujayralar; NK-hujayralar; virus reaktivatsiyasi; donor ximerizmi.

Аннотация. Иммунная реконституция после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток у детей представляет собой не линейное «восстановление лимфоцитов», а последовательную перестройку врождённого и адаптивного иммунитета.

Цель обзора — критически проанализировать механизмы восстановления T-, B- и NK-клеточных звеньев, факторы, изменяющие их кинетику, и клиническую связь с инфекциями, реакцией «трансплантат против хозяина», нерезидивной смертностью и противолейкозным контролем. Проведён целевой поиск публикаций в PubMed/MEDLINE и Europe PMC за январь 2015 — июль 2026 года с включением более ранних методологически значимых исследований. В раннем периоде преобладают NK-клетки и периферически экспандирующиеся CD8+ T-клетки; восстановление CD4+ и наивного T-клеточного репертуара требует тимического неогенеза и зависит от возраста. Международный консенсус 2025 года предложил устойчивое достижение CD4+ >50 клеток/мкл к 100-му дню как практический ориентир, но не как универсальный терапевтический порог. Численное восстановление B-клеток может опережать гуморальную компетентность, а раннее увеличение NK-клеток — их функциональную зрелость. Кинетика определяется типом донора и трансплантата, кондиционированием,

экспозицией антитимоцитарного или анти-Т-лимфоцитарного глобулина, посттрансплантационным циклофосфамидом, реакцией «трансплантат против хозяина», глюкокортикоидами и вирусными реактивациями. Наибольшую клиническую ценность имеет траектория восстановления, интерпретированная совместно с измеримой остаточной болезнью, линейно-специфическим донорским химеризмом, вирусной нагрузкой и иммуносупрессивной экспозицией. Предложена двухуровневая панель иммуномониторинга и программа проспективной валидации для детской трансплантационной практики Узбекистана.

Ключевые слова: острый лейкоз у детей; аллогенная трансплантация; иммунная реконституция; CD4+ Т-клетки; NK-клетки; вирусная реактивация; донорский химеризм.

Summary. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children is not a linear recovery of lymphocyte counts but a sequential rebuilding of innate and adaptive immunity. This analytical review examines T-cell, B-cell, and natural killer cell recovery, factors that modify their kinetics, and associations with infection, graft-versus-host disease, non-relapse mortality, and leukemia control. A targeted search of PubMed/MEDLINE and Europe PMC was performed for January 2015 through July 2026 and supplemented by earlier landmark studies. Natural killer cells and peripherally expanding CD8+ T cells dominate early recovery, whereas restoration of CD4+ and naive T-cell diversity requires thymic neogenesis and is age-dependent. A 2025 international consensus proposed sustained CD4+ recovery above 50 cells/ μ L by day 100 as a pragmatic benchmark, but not a universal treatment threshold. Numerical B-cell recovery may precede humoral competence, and early natural killer cell counts do not necessarily reflect cytotoxic maturation. Recovery trajectories are shaped by donor and graft type, conditioning, anti-thymocyte or anti-T-lymphocyte globulin exposure, post-transplant cyclophosphamide, graft-versus-host disease, corticosteroids, and viral reactivation. Clinical value is greatest when immune trajectories are interpreted together with measurable residual disease, lineage-specific donor chimerism, viral load, and immunosuppressive exposure. We propose a two-tier monitoring panel and a prospective validation agenda for pediatric transplantation in Uzbekistan.

Keywords: pediatric acute leukemia; allogeneic hematopoietic cell transplantation; immune reconstitution; CD4+ T cells; natural killer cells; viral reactivation; donor chimerism.

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) при высокорисковых и рецидивных острых лейкозах у детей одновременно решает две противоположные иммунологические задачи. Необходимо сформировать устойчивое донорское кроветворение и эффект «трансплантат против лейкоза», но ограничить отторжение, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и воспалительное повреждение. Кондиционирование, серотерапия и профилактика РТПХ уменьшают аллореактивность, одновременно задерживая восстановление противoinфекционного и противоопухолевого иммунитета.

В клинической практике иммунное восстановление нередко описывают абсолютным числом лимфоцитов или отношением CD4/CD8. Такой подход удобен, но чрезмерно упрощает биологию процесса. Ранняя численная экспансия определённой популяции не тождественна восстановлению разнообразного рецепторного репертуара, цитотоксической функции, гуморальной памяти и ответа на вакцинацию. Выраженное увеличение CD8+ Т-клеток при цитомегаловирусной реактивации, например, может отражать узкую антиген-специфическую экспансию, а не полноценную иммунную компетентность.

У детей проблема имеет особое значение. Тимус сохраняет значительно больший регенераторный потенциал, чем у взрослых, однако его функция различается у младенца,

школьника и подростка, а также повреждается предшествующей химиотерапией, кондиционированием и РТПХ. Следовательно, абсолютные пороги из смешанных возрастных когорт должны интерпретироваться с учётом возраста и конкретной трансплантационной платформы [18–20].

Цель обзора. Систематизировать современные представления о последовательности и механизмах иммунной реконституции после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами; оценить её связь с инфекционными осложнениями, РТПХ, нерезидивной смертностью и рецидивом; обосновать клинически выполнимую панель динамического иммуномониторинга с учётом измеримой остаточной болезни (МОБ) и донорского химеризма.

Материал и методы поиска. Выполнен целевой аналитический поиск в PubMed/MEDLINE и Europe PMC за период с 1 января 2015 года по 31 июля 2026 года. Использовали комбинации терминов “pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation”, “immune reconstitution”, “CD4 recovery”, “naive T cells”, “recent thymic emigrants”, “B-cell recovery”, “NK-cell recovery”, “gamma delta T cells”, “viral reactivation”, “graft-versus-host disease”, “relapse” и “donor chimerism”. Более ранние работы включали, если они определяли методологию мониторинга, пороговые значения или механистическую концепцию.

Приоритет отдавали педиатрическим и многоцентровым когортам, исследованиям с повторными измерениями и клиническими конечными точками, а также консенсусным документам. Работы, в которых иммунная реконституция оценивалась только процентным содержанием клеток без абсолютных чисел или без указания сроков, рассматривались как ограниченные. Обзор является аналитическим, а не формальным систематическим; выводы строились на согласованности механизмов, воспроизводимости ассоциаций и клинической применимости.

Иммунная реконституция как последовательность биологических фаз

НК-клетки: раннее численное восстановление и более позднее функциональное созревание. НК-клетки относятся к наиболее ранним лимфоидным популяциям, достигающим количественно значимых уровней в первые недели после алло-ТГСК. Это соответствует их роли в раннем противовирусном и потенциальном противолейкозном контроле. В ряде педиатрических исследований более быстрое восстановление НК-клеток ассоциировалось с благоприятными исходами [12,13,21]. Однако суммарный фенотип CD3–CD16+/CD56+ скрывает функционально различные субпопуляции. CD56bright-клетки обладают выраженной цитокин-продуцирующей активностью, тогда как CD56dim-клетки чаще демонстрируют зрелую цитотоксичность; их соотношение меняется в процессе реконституции [12].

Количество НК-клеток нельзя интерпретировать вне контекста серотерапии, KIR-лигандных взаимодействий, вирусных инфекций, источника трансплантата и посттрансплантационного циклофосфида. Для исследовательской панели целесообразно сочетать абсолютное число НК-клеток с CD56bright/CD56dim и маркерами созревания, а при наличии ресурсов — с функциональным тестом. В рутинной практике расширенная фенотипизация оправдана только тогда, когда результат способен изменить клиническую интерпретацию.

CD8+ Т-клетки: периферическая экспансия без гарантии широкого репертуара. На раннем этапе CD8+ Т-клетки восстанавливаются преимущественно за счёт периферической экспансии зрелых донорских клеток. Этот путь обеспечивает относительно быстрое увеличение абсолютного числа, но репертуар может оставаться олигоклональным и смещённым к антигенам, вызвавшим посттрансплантационную

стимуляцию. Особенно выраженная экспансия наблюдается при CMV-реактивации, что нередко поддерживает длительную инверсию отношения CD4/CD8.

Общий показатель CD8+ не раскрывает соотношение наивных, центральных клеток памяти, эффекторных клеток памяти и терминально дифференцированных эффекторов. Достижение возрастной нормы по CD8+ не гарантирует восстановления ответа на новые антигены и не исключает глубокого дефекта CD4-зависимой кооперации.

CD4+ Т-клетки и тимопоз: центральная ось позднего восстановления. CD4+ Т-клеточная реконституция является одним из наиболее устойчивых интегральных показателей восстановления адаптивного иммунитета. В многоцентровой когорте из 315 пациентов достижение более 50 CD4+ клеток/мкл в двух последовательных измерениях к 100-му дню было связано с лучшей общей выживаемостью и меньшей рецидивной смертностью [2]. В расширенной когорте из 503 пациентов ранняя CD4+ реконституция, а также восстановление В-клеток более 25/мкл ассоциировались с более благоприятными исходами [3]. Международная группа экспертов в 2025 году предложила использовать устойчивое достижение CD4+ >50/мкл к 100-му дню как практический ориентир гармонизированного мониторинга [1].

Сильная сторона этого показателя состоит не в “магическом” значении числа 50, а в его способности интегрировать влияние возраста, тимического резерва, серотерапии, РТПХ, инфекции и стероидной нагрузки. Его слабость — в риске превратить прогностический ориентир в универсальный лечебный порог. У ребёнка раннего возраста 60 CD4+/мкл может означать выраженное отставание от возрастной нормы, тогда как у подростка динамика 20→45→80/мкл может быть информативнее единичного значения.

Долговременное разнообразие Т-клеточного репертуара формируется тимус-зависимым путём. Наивные CD4+CD45RA+CCR7+ клетки и недавние тимические эмигранты, часто определяемые как CD4+CD45RA+CD31+, дают более прямое представление о тимопозе, чем общий CD4+ показатель [4,16,17]. Измерение T-cell receptor excision circles может дополнять фенотипирование, но не заменяет его: результат зависит от клеточной пролиферации и лабораторной методики.

В-клетки и гуморальный иммунитет: численное восстановление предшествует функции. В-клетки нередко достигают количественно приемлемых значений раньше, чем восстанавливаются классовое переключение, память, специфические антитела и ответ на вакцинацию. Поэтому абсолютное число CD19+ следует рассматривать вместе с IgG, IgA, IgM, потребностью во внутривенном иммуноглобулине, инфекционным анамнезом и, на поздних сроках, поствакцинальными титрами. Влияние ритуксимаба, РТПХ и длительной иммуносупрессии способно существенно отложить гуморальное восстановление.

Порог В-клеток >25/мкл к 100-му дню в многоцентровом анализе дополнял CD4+ реконституцию как прогностический признак [3]. Однако он также не идентичен функциональной компетентности. В клиническом алгоритме показатель полезен как характеристика траектории, но решение о прекращении заместительной иммуноглобулинотерапии или начале ревакцинации требует более широкого набора данных.

γδ Т-клетки и регуляторные Т-клетки. γδ Т-клетки соединяют свойства врождённого и адаптивного иммунитета, распознавая стресс-индуцированные антигены вне классической HLA-рестрикции. У детей после трансплантации по поводу лейкоза более выраженное восстановление γδ Т-клеток ассоциировалось с меньшим числом инфекций и лучшей бессобытийной выживаемостью [14]. К перспективным

дополнительным параметрам иммунного мониторинга относятся динамика $CD3^+TCR\gamma\delta^+$ лимфоцитов, включая $V\delta 1^+$ - и $V\delta 2^+$ -субпопуляции, отражающие раннее восстановление противои инфекционного и потенциального противолейкозного иммунитета, а также $CD4^+CD25^{high}CD127^{low}FOXP3^+$ регуляторные Т-клетки, характеризующие восстановление иммунной толерантности и контроль аллореактивности после алло-ТГСК. Эти данные биологически убедительны, но пока не определяют универсального клинического порога.

Регуляторные Т-клетки ограничивают аллореактивность и участвуют в формировании толерантности, но их роль в балансе РТПХ и эффекта «трансплантат против лейкоза» сложна. Фенотип $CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ повышает воспроизводимость определения, однако абсолютное число, супрессивная функция и тканевая миграция не тождественны. Treg целесообразно включать в расширенный исследовательский модуль, а не в обязательную панель каждого рутинного визита.

Таблица 1. Клиническая интерпретация основных клеточных траекторий

Популяция	Типичная ранняя кинетика	Биологический смысл	Ключевое ограничение
NK-клетки	Численно восстанавливаются в первые недели	Ранний противовирусный и потенциальный противолейкозный контур	Количество не равно цитотоксической зрелости; важны субпопуляции
CD8+ Т-клетки	Периферическая экспансия раньше CD4+	Вирус-специфический и эффекторный контроль	Олигоклональная экспансия может имитировать полноценное восстановление
CD4+ Т-клетки	Более медленное, тимус-зависимое восстановление	Кооперация адаптивного иммунитета; интегральный маркер риска	Порог 50/мкл требует возрастного и клинического контекста
Наивные Т-клетки / RTE	Поздняя и возраст-зависимая динамика	Тимопоэз и формирование нового репертуара	Фенотипические определения различаются между лабораториями
В-клетки	Число может нормализоваться раньше функции	Гуморальная реконституция и готовность к вакцинации	CD19+ не отражает память, классовое переключение и специфические антитела
$\gamma\delta$ Т-клетки / Treg	Вариабельная динамика	Инфекционный контроль, толерантность и аллореактивность	Недостаточно валидированных клинических порогов

Данные показатели рассматриваются как перспективные исследовательские биомаркеры, а не как уже утверждённые критерии изменения лечения.

Факторы, модифицирующие иммунную реконституцию

Возраст, донор и источник трансплантата. Возраст является биологическим модификатором, а не просто ковариатой. У младших детей тимус-зависимый путь обычно обладает более высоким потенциалом, но предшествующая терапия и кондиционирование могут нивелировать преимущество. У подростков восстановление часто приближается к взрослому типу. Следовательно, референсы должны быть возраст-адаптированными, а статистический анализ — учитывать нелинейную связь возраста с клеточными траекториями.

Костный мозг, периферические гемопоэтические клетки и пуповинная кровь различаются по дозе Т-клеток, доле наивных клеток и скорости приживления. HLA-совместимость и методы *ex vivo* или *in vivo* Т-клеточной деплеции дополнительно меняют раннюю реконституцию. Одинаковое число CD4+ на 60-й день может иметь разный биологический смысл при пуповинной крови и Т-клеточно насыщенном периферическом трансплантате [5].

ATG/ATLG: экспозиция важнее номинальной дозы. Антитимоцитарный и анти-Т-лимфоцитарный глобулин уменьшают риск отторжения и РТПХ, но сохраняющаяся после инфузии трансплантата лимфолитическая активность способна элиминировать донорские Т-клетки и отсрочить CD4+ реконституцию. Фармакокинетические исследования показали, что одинаковая доза в мг/кг создаёт неодинаковую экспозицию, особенно у детей; на клиренс влияют масса тела, исходное число лимфоцитов и источник трансплантата [6,10,11].

В многонациональном проспективном исследовании детей с ОЛЛ длительная активная экспозиция ATLG была связана с меньшей частотой РТПХ II–IV степени, более медленным ранним восстановлением CD4+/CD8+ и большей EBV-реактивацией; у пациентов, трансплантированных во второй или третьей ремиссии, высокая экспозиция ассоциировалась с повышенным риском рецидива [9]. Цель серотерапии, следовательно, состоит не в максимальной иммуносупрессии, а в экспозиции, достаточной для контроля аллореактивности без чрезмерного подавления эффекта «трансплантат против лейкоза».

РТПХ, глюкокортикоиды и порочный круг иммунодефицита. Острая РТПХ и её лечение повреждают иммунную реконституцию несколькими путями: воспалительная травма тимуса и слизистых барьеров сочетается с системной иммуносупрессией, потерей лимфоцитов и повышенной микробной транслокацией. CD4+ восстановление после начала РТПХ сохраняет прогностическое значение: в двухцентровой валидации оно было связано с выживаемостью [8]. Поэтому иммуномониторинг не теряет смысла при развитии РТПХ, но временную шкалу следует привязывать не только ко дню трансплантации, но и к началу стероидов и последующих линий терапии.

Высокие дозы глюкокортикоидов создают особый фенотип: абсолютные числа быстро меняются вследствие перераспределения и апоптоза, а риск вирусной, грибковой и бактериальной инфекции возрастает раньше, чем лабораторные траектории стабилизируются. В модели риска необходимы текущая и кумулятивная стероидная экспозиция, а не только факт наличия РТПХ.

Вирусные реактивации: причина и маркер иммунной недостаточности. CMV, EBV и аденовирусные реактивации находятся в двунаправленной связи с иммунной реконституцией. Недостаточность вирус-специфического контроля повышает риск реактивации, а антигенная стимуляция, противовирусная терапия и системное воспаление, в свою очередь, изменяют клеточные профили. В педиатрическом исследовании множественные вирусные реактивации были тесно связаны с неблагоприятными исходами в контексте замедленного иммунного восстановления [7].

Изолированное повышение CD8+ или NK-клеток во время CMV-реактивации нельзя автоматически считать благоприятной реконституцией. Необходимо анализировать вирусную нагрузку, длительность виремии, специфичность клеток, CD4-помощь и токсичность терапии. Практически это означает, что иммунограмма и количественная вирусная ПЦР должны рассматриваться в одной временной шкале.

Таблица 2. Двухуровневая панель посттрансплантационного иммуномониторинга

Уровень	Показатели	Рекомендуемые точки	Назначение
Базовый	Абсолютные CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+/CD56+; CD4/CD8; IgG, IgA, IgM; общий анализ крови	До кондиционирования; +30, +60, +100, +180, +365; дополнительно при осложнениях	Рутинная оценка траектории и инфекционного риска
Вирусологический контур	Количественная ПЦР CMV, EBV, аденовируса по локальному протоколу	Чаше в ранний период; далее по риску	Интерпретация клеточных изменений в антигенном контексте
Расширенный Т-клеточный	Наивные/память; RTE CD4+CD45RA+CD31+; Treg CD4+CD25highCD127low	+60, +100, +180, +365 либо исследовательские окна	Тимопоз, рецепторный репертуар и толерантность
Расширенный NK/B-клеточный	CD56bright/CD56dim; маркеры созревания; В-клетки памяти; поствакцинальные антитела	+30/+60 для NK; +180/+365 для В-функции	Функциональная зрелость и готовность к ревакцинации
Интеграционный	МОБ, общий и линейно-специфический химеризм, иммуносупрессия, РТПХ, вирусная нагрузка	Синхронно с ключевыми иммунными точками	Время-зависимое обновление риска и решение MDT

Иммунная реконституция и клинические исходы. Наиболее воспроизводима связь раннего CD4+ восстановления с инфекциями и нерезидивной смертностью. CD4+ Т-клетки координируют противовирусный ответ, поддерживают В-клеточную дифференцировку и функцию CD8+ Т-клеток, участвуют в контроле грибковых и оппортунистических инфекций. Устойчивость важнее единичного анализа: два последовательных значения выше выбранного порога надёжнее результата, полученного во время острого события [1–3]. Вместе с тем прогностический маркер не является заместительной конечной точкой: не доказано, что любое вмешательство, повышающее абсолютное число CD4+, автоматически улучшает выживаемость.

Связь быстрого Т-клеточного восстановления с РТПХ нелинейна. Ранняя экспансия аллореактивных эффекторов может повышать риск РТПХ, тогда как последующее эффективное восстановление регуляторного и наивного пула способствует толерантности. Общий CD3+ или CD4+ показатель не раскрывает баланс эффекторов и регуляторов; клиническая оценка РТПХ остаётся определяющей.

Доказательства связи иммунной реконституции с рецидивом менее однородны, чем с инфекциями и нерецидивной смертностью. Быстрое восстановление некоторых Т-или НК-популяций может отражать эффект «трансплантат против лейкоза», но одновременно зависит от серотерапии, вирусных событий, РТПХ и ранних вмешательств. Педиатрические работы предложили многопараметрические оценки иммунной реконституции и риска рецидива [3,15], однако они требуют внешней валидации.

Интеграция с МОБ и донорским химеризмом. МОБ имеет наибольшую лейкоз-специфичность, но зависит от чувствительности метода, качества образца и стабильности молекулярной мишени [22–26]. Линейно-специфический химеризм может выявлять расширение реципиентского кроветворения раньше общего химеризма, однако сам по себе не доказывает рецидив [27–29]. Иммунная реконституция добавляет третье измерение — способность донорского иммунитета контролировать инфекцию и потенциально минимальный лейкозный клон.

Практически полезна не сумма разрозненных результатов, а согласованность траекторий. Устойчивая отрицательная МОБ, стабильный донорский химеризм и нарастающие CD4+/наивные Т-клетки формируют профиль низкого риска. Конверсия МОБ в положительную, снижение миелоидного или CD3+ донорского химеризма и сохраняющаяся глубокая CD4-лимфопения образуют конвергентный профиль высокого риска. Дискордантные комбинации требуют повторной МОБ другим методом, анализа отдельной клеточной фракции, оценки вирусной нагрузки, лекарственной экспозиции и качества образца.

Ни одна комбинация не должна автоматически запускать отмену иммуносупрессии, инфузию донорских лимфоцитов или таргетную терапию: эти вмешательства имеют риск тяжёлой РТПХ и иной токсичности. Задача мониторинга — своевременно вывести пациента на трансплантационный консилиум и сделать логику решения воспроизводимой.

Методологическая основа будущего исследования. Проспективная когорта должна включать последовательных детей с ОЛЛ и ОМЛ после первой алло-ТГСК, но анализировать нозологии отдельно или с заранее заданной стратификацией. Для иммунологической статьи обоснованной первичной точкой является клинически значимая вирусная реактивация или тяжёлая инфекция к дню +180; рецидив следует сохранить как ключевую, но более редкую конечную точку. Рецидив и нерецидивная смерть требуют моделей конкурирующих рисков.

Повторные измерения нельзя сводить к сравнению средних в отдельные дни. Смешанные модели оценивают индивидуальные траектории; landmark-анализ на днях +60 и +100 — связь уже достигнутого восстановления с последующими событиями; при достаточном числе событий совместные модели могут связать продольную динамику со временем до исхода. Пороговые значения следует валидировать, а не выбирать по максимальному индексу Youden в той же небольшой выборке.

Главный статистический риск — переобучение. Модель должна включать ограниченный набор биологически обоснованных предикторов, penalized regression и bootstrap-валидацию. Помимо С-индекса необходимы калибровка, клиническая полезность и доля ложных сигналов. Преаналитика фиксируется столь же строго: временное окно, время от забора до анализа, метод абсолютного подсчёта, панель антител, прибор, стратегия гейтирования и контроль качества.

Перспективы для клинической иммунологии в Узбекистане. Формирование педиатрической программы алло-ТГСК создаёт возможность не переносить готовые взрослые пороги механически, а получить национальные возраст-адаптированные траектории. На первом этапе необходимо обеспечить полноту базовой панели и синхронность с МОБ, химеризмом и вирусной ПЦР. На втором этапе биобанк периферической крови и плазмы позволит исследовать TCR-репертуар, цитокиновый профиль, функциональную активность НК-клеток и иммунные фенотипы, не перегружая первичный клинический протокол.

Практическими продуктами должны стать стандарт операционной процедуры, электронный регистр, карта иммунного риска и алгоритм MDT. Для каждого сигнала заранее определяется действие: повторить анализ, подтвердить другим методом, оценить вирусную нагрузку, пересмотреть лекарственную экспозицию или провести консилиум. Такая система уменьшает зависимость решения от случайного единичного результата.

В дальнейшем единая платформа создаст основу для исследований вирус-специфических Т-клеток, донорских лимфоцитов, клеточной терапии, ревакцинации, микробиома и персонализированного дозирования серотерапии. Научная устойчивость такой программы начинается с простого требования: каждый показатель должен иметь биологически понятный вопрос, стандартное время измерения и заранее определённую клиническую интерпретацию.

Заключение. Иммунная реконституция после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами является многофазным процессом: раннее численное восстановление НК- и CD8+ клеток не эквивалентно полноценной адаптивной компетентности, а CD4+ и наивная Т-клеточная реконституция в значительной степени отражают сохранность тимопоэза. Устойчивое достижение CD4+ >50 клеток/мкл к 100-му дню представляет полезный международный ориентир, который следует интерпретировать с учётом возраста, донорской платформы, ATG/ATLG, РТПХ, стероидов и вирусных событий. Число В-клеток необходимо дополнять оценкой гуморальной функции, количество НК-клеток — по возможности фенотипом созревания. Наиболее обоснован траекторный подход, объединяющий иммунные показатели с МОБ, линейно-специфическим донорским химеризмом, вирусной нагрузкой и иммуносупрессивной экспозицией. Проспективная валидация двухуровневой панели в национальной педиатрической когорте способна сформировать научную основу риск-адаптированной посттрансплантационной помощи и дальнейшего развития клинической иммунологии в Узбекистане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hammoudi T, Nucera S, Troullioud Lucas AG, et al. Harmonized immune recovery monitoring after hematopoietic cell transplantation: evidence and practical guidance. *Blood Adv.* 2025;9(23):6141–6157. doi:10.1182/bloodadvances.2025016915.
2. van Roessel I, Prockop S, Klein E, et al. Early CD4+ T cell reconstitution as predictor of outcomes after allogeneic HCT. *Cytotherapy.* 2020;22(9):503–510. doi:10.1016/j.jcyt.2020.05.005.
3. Troullioud Lucas AG, Lindemans CA, Bhoopalan SV, et al. Early immune reconstitution as predictor of outcomes after allogeneic HCT. *Cytotherapy.* 2023;25(9):977–985. doi:10.1016/j.jcyt.2023.05.012.
4. Justus JLP, Beltrame MP, de Azambuja AP, et al. Immune recovery and recent thymic emigrated T lymphocytes after pediatric HCT. *Cytotherapy.* 2024;26(9):980–987. doi:10.1016/j.jcyt.2024.04.073.

5. Bartelink IH, Belitser SV, Knibbe CA, et al. Immune reconstitution kinetics as an early predictor for mortality using various stem cell sources in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):305–313. doi:10.1016/j.bbmt.2012.10.010.
6. Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM, et al. Association between ATG exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric HCT. *Lancet Haematol*. 2015;2(5):e194–e203. doi:10.1016/S2352-3026(15)00045-9.
7. Admiraal R, de Koning CCH, Lindemans CA, et al. Viral reactivations and outcomes in the context of immune reconstitution after pediatric HCT. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1643–1650.e9. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.992.
8. de Koning C, Prockop S, van Roessel I, et al. CD4+ T-cell reconstitution predicts survival after acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2021;137(6):848–855. doi:10.1182/blood.2020007905.
9. Oostenbrink LVE, von Asmuth EGJ, Jol-van der Zijde CM, et al. ATLG exposure is associated with acute graft-versus-host disease and relapse in pediatric ALL. *Haematologica*. 2024;109(9):2854–2863. doi:10.3324/haematol.2023.284632.
10. Barriga F, et al. Individualized anti-thymocyte globulin dosing in pediatric allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59(4):473–478. doi:10.1038/s41409-024-02206-5.
11. Lakkaraja M, et al. Anti-thymocyte globulin exposure in CD34+ T-cell-depleted allogeneic HCT. *Blood Adv*. 2022;6:1054–1063. doi:10.1182/bloodadvances.2021005584.
12. Huenecke S, Cappel C, Esser R, et al. Development of NK-cell subpopulations during immune reconstitution after pediatric allo-HSCT. *Front Immunol*. 2017;8:109. doi:10.3389/fimmu.2017.00109.
13. Huttunen P, Taskinen M, Siitonen S, Saarinen-Pihkala UM. Very early T-cell and NK-cell recovery after pediatric allogeneic HSCT. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):522–528. doi:10.1002/pbc.25347.
14. Perko R, Kang G, Sunkara A, et al. Gamma delta T cell reconstitution, infections and event-free survival after pediatric leukemia HCT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):130–136. doi:10.1016/j.bbmt.2014.09.027.
15. Spadea M, Saglio F, Tripodi SI, et al. Immune reconstitution and relapse risk scoring in children receiving allogeneic SCT for acute leukemias. *Transplant Direct*. 2021;7(11):e774. doi:10.1097/TXD.0000000000001226.
16. Drozdov D, Petermann K, Dougoud S, et al. Dynamics of recent thymic emigrants in pediatric patients after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(4):620–626. doi:10.1038/s41409-022-01594-w.
17. Krenger W, Blazar BR, Holländer GA. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(25):6768–6776. doi:10.1182/blood-2011-02-334623.
18. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:507. doi:10.3389/fimmu.2016.00507.
19. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(4):324–335. doi:10.1097/MOH.0b013e328353bc7d.
20. Mouton W, Aguilhon L, Alcazer V, et al. Temporal evolution of functional immune reconstitution after allogeneic HSCT. *Transplant Cell Ther*. 2025;31(6):367–381.