

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА**
**Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы**

*Т.А. Рудакова, А.Д. Кулагин, О.У. Климова, И.К. Голубовская, Е.И. Дарская, Т.А. Быкова, А.Г. Смирнова, Е.В. Морозова, С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, А.В. Бейнарович, Д.Э. Певцов, А.Л. Алянский, Е.В. Бабенко, И.М. Бархатов, Б.В. Афанасьев*

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

**РЕФЕРАТ**

**Цель.** Оценить в соответствии со строгими критериями частоту возникновения, предтрансплантационные факторы риска и исходы тяжелой гипофункции трансплантата (тГФТ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) у взрослых.

**Материалы и методы.** В исследование включено 710 взрослых пациентов (медиана возраста 31 год, диапазон 18–70 лет; 55 % мужчин, 45 % женщин) с различными гематологическими заболеваниями и документированным приживлением трансплантата после аллоТГСК от совместимого сиблинга (20 %), неродственного (67 %) и гаплоидентичного (13 %) доноров в период с 2008 по 2016 г. Миелоаблативное кондиционирование и режимы со сниженной интенсивностью использовались у 30 и 70 % больных соответственно. Критерии тГФТ: цитопения в 2 линиях и более (тромбоциты  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное число нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $< 70 \text{ г/л}$  в любой момент времени после документированного приживления), полный или стабильный смешанный донорский химеризм  $> 90 \%$  и отсутствие признаков рецидива, отторжения и тяжелой острой реакции «трансплантат против хозяина». Анализировались следующие факторы: возраст, пол, диагноз, наличие/отсутствие ремиссии при острых лейкозах, уровень ферритина крови, тип донора, HLA-совместимость, совместимость по группе крови и полу, источник трансплантата, число трансплантированных клеток CD34+, режим кондиционирования. Многофакторный анализ включал параметры со значением  $p < 0,05$  в однофакторном анализе.

**Результаты.** тГФТ после аллоТГСК диагностирована у 103 пациентов с 2-летней кумулятивной частотой 15 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 12–18 %).

**BONE MARROW TRANSPLANTATION**
**Severe "Poor Graft Function" after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients: Incidence, Risk Factors, and Outcomes**

*TA Rudakova, AD Kulagin, OU Klimova, IK Golubovskaya, EI Darskaya, TA Bykova, AG Smirnova, EV Morozova, SN Bondarenko, IS Moiseev, AV Beynarovich, DE Pevtsov, AL Alyanskii, EV Babenko, IM Barkhatov, BV Afanas'ev*

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

**ABSTRACT**

**Aim.** Using strict criteria, to assess incidence, pretransplant risk factors, and outcomes of severe "poor graft function" (sPGF), following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in adults.

**Materials & Methods.** The study included 710 adult patients (median age was 31 years, range 18–70 years; 55 % male and 45 % female patients) with different hematological diseases and documented transplant engraftment after allo-HSCT from matched sibling (20 %), unrelated (67 %) and haploidentical (13 %) donors in the period from 2008 to 2016. Myeloablative and reduced-intensity conditioning regimens were administered in 30 % and 70 % of patients, respectively. The analysis was based on the following sPGF criteria: 2 or more lines of cytopenia (platelets  $< 20 \times 10^9/\text{L}$ , absolute neutrophil count  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ , and hemoglobin  $< 70 \text{ g/L}$  at any time after documented engraftment), complete or stable mixed donor chimerism  $> 90 \%$ , and absence of relapse signs, rejection, and severe acute graft-versus-host reaction. The following factors were analyzed: age, sex, diagnosis, presence/absence of remission in acute leukemias, ferritin level, type of donor, HLA-match, blood group and sex match, graft source, number of transplanted CD34+ cells, and conditioning regimen. Multivariate analysis included parameters of univariate analysis with  $p < 0.05$ .

**Results.** After allo-HSCT sPGF was identified in 103 patients with 2-year cumulative incidence of 15 % (95% confidence interval [95% CI] 12–18 %). In most cases sPGF developed during the 1<sup>st</sup> year after allo-HSCT (median 50 days). Bi- and trilineage cytopenia was found in 59 % and 41 % of cases, respectively. In multivariate analysis sPGF risk was associated with myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorders (hazard ratio [HR] 3.403; 95% CI 1.972–5.606;

В большинстве случаев тГФТ развивалась в 1-й год после аллотГСК (медиана 50 дней). Двух- и трехростковая цитопения имели место в 59 и 41 % случаев соответственно. В многофакторном анализе риск развития тГФТ был связан с миелодиспластическим синдромом, миелопролиферативными заболеваниями (отношение рисков [ОР] 3,403; 95% ДИ 1,972–5,606;  $p < 0,0001$ ) и гаплоидентичным донором (ОР 3,830; 95% ДИ 1,545–8,828;  $p = 0,001$ ). Отсутствие ремиссии на момент аллотГСК при острых лейкозах и несовместимость по группе крови имели пограничное значение. Почти в половине случаев тГФТ имела неблагоприятный исход, в т. ч. смерть от осложнений цитопении, последующие рецидивы и отторжение трансплантата. Прогноз двухростковой тГФТ был лучше, чем трехростковой.

**Заключение.** В настоящем крупном когортном исследовании у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями установлена частота и проанализирована структура тГФТ. Кроме того, определены ключевые предтрансплантационные факторы повышенного риска тГФТ. Результаты исследования могут позволить оптимизировать выбор тактики лечения после аллотГСК.

**Ключевые слова:** трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, гипофункция трансплантата.

**Получено:** 6 марта 2018 г.

**Принято в печать:** 20 июня 2019 г.

*Для переписки:* Татьяна Александровна Рудакова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: t\_a\_rudakova@mail.ru

*Для цитирования:* Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У. и др. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы. 2019;12(3):309–18.

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318

$p < 0.0001$ ), and haploidentical donors (HR 3.830; 95% CI 1.545–8.828;  $p = 0.001$ ). The absence of remission at the time of allo-HSCT in acute leukemias and blood group incompatibility were of borderline significance. In almost half of the cases, sPGF had a poor outcome, including death from cytopenia-related complications, further relapses, and graft rejection. Prognosis of bilineage sPGF was more favorable than that of trilineage sPGF.

**Conclusion.** The present large cohort study yielded the incidence and analyzed the structure of sPGF in adult patients with oncohematological diseases. In addition, the key pre-transplant sPGF risk factors were identified. The results of the trial can serve to optimize the choice of therapy after allo-HSCT.

**Keywords:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, poor graft function.

**Received:** March 6, 2018

**Accepted:** June 20, 2019

*For correspondence:* Tat'yana Aleksandrovna Rudakova, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: t\_a\_rudakova@mail.ru

*For citation:* Rudakova TA, Kulagin AD, Klimova OU, et al. Severe "Poor Graft Function" after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. Clinical oncohematology. 2019;12(3):309–18 (In Russ).

doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) является эффективным методом лечения широкого спектра злокачественных и неопухолевых заболеваний [1–5]. Однако, несмотря на совершенствование технологии и улучшение результатов аллотГСК, остается целый ряд нерешенных проблем, которые определяют неудачные исходы процедуры: тяжелая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), отторжение трансплантата, рецидив основного заболевания и др.

Особое место среди осложнений аллотГСК занимают различные нарушения функционирования трансплантата, в т. ч. первичная недостаточность (неприживление), вторичная недостаточность после начального приживления (без признаков рецидива, инфекции и лекарственной токсичности), иммунное отторжение трансплантата клетками реципиента. Однако наименее изучены посттрансплантационные цитопении различного генеза

с сохранением донорского химеризма, которые часто объединяются терминами «плохая функция трансплантата» или «гипофункция трансплантата» [6, 7]. Так, в отношении тяжелой гипофункции трансплантата (тГФТ) отсутствуют общепринятая терминология, критерии диагноза, устоявшиеся представления о частоте, факторах риска и исходах, а терапевтическая тактика практически не разработана [8–10]. Частично это объясняется наличием множества пред- и посттрансплантационных факторов, которые могут негативно влиять на функцию трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Значительные затраты на лечение и нередкие неблагоприятные исходы тГФТ, включая летальность от инфекционных и геморрагических осложнений глубокой цитопении, диктуют необходимость дальнейшего изучения проблемы.

В настоящем исследовании впервые в крупной когорте взрослых пациентов с использованием унифицированных критериев оценены частота возникновения, структура, предтрансплантационные факторы риска и исходы тГФТ после аллотГСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены ретроспективное и проспективное исследование функционирования трансплантата у взрослых пациентов, которым выполнена аллотГСК по поводу различных заболеваний в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова в период с 2008 по 2017 г.

В анализ включались пациенты с документированным приживлением трансплантата, определяемым как минимум восстановлением уровня нейтрофильных гранулоцитов более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и достижением более 95 % донорского химеризма. Критериями исключения были отсутствие восстановления нейтрофильного ростка, реконституция аутологичного кроветворения, раннее прогрессирование основного заболевания и смерть до 30-го дня после аллотГСК.

Использованы жесткие критерии диагностики тГФТ: 1) цитопения как минимум в 2 из 3 линий гемопоэза: нейтрофильные гранулоциты менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  или гемоглобин менее 70 г/л в любой срок после достижения приживления; 2) полный или стабильный смешанный донорский химеризм более 90 %; 3) отсутствие рецидива заболевания, отторжения трансплантата и острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) III–IV степени.

Исходами тГФТ считались: 1) восстановление уровня нейтрофильных гранулоцитов более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , и/или тромбоцитов более  $20 \times 10^9/\text{л}$ , и/или гемоглобина более 70 г/л; 2) отторжение трансплантата с восстановлением аутологичного гемопоэза или аплазия с донорским химеризмом менее 5 %; 3) рецидив основного заболевания; 3) смерть.

Оценка HLA-совместимости реципиента и донора проводилась с помощью стандартных молекулярно-генетических методов HLA-генотипирования низкого и высокого разрешения [11, 12].

Режим кондиционирования считался миелоаблативным ( $n = 215$ ; 30 %) при использовании дозы перорального бусульфана 10 мг/кг и более ( $n = 211$ ), в 4 случаях применялись другие алкилирующие агенты. К режимам кондиционирования со сниженной интенсивностью ( $n = 495$ ; 70 %) относились следующие: бусульфан-содержащие с дозой бусульфана менее 10 мг/кг ( $n = 391$ ; 55 %), мелфалан-содержащие с дозой мелфалана 120–140 мг/м<sup>2</sup> ( $n = 35$ ; 5 %), бендамустин-содержащие ( $n = 50$ ; 7 %), а также другие флударабин- и мелфалан-содержащие схемы ( $n = 19$ ; 3 %).

Донорский химеризм оценивался в стандартные сроки после аллотГСК (30, 60, 100, 180 и 365-й дни) методом анализа коротких tandemных повторов локусов с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции [13].

Среди параметров, характеризующих исследуемую группу, были выделены базовые факторы, определяемые до аллотГСК: 1) связанные с пациентом (пол, возраст, диагноз, статус заболевания, наличие перегрузки железом); 2) связанные с донором (родственный или неродственный, HLA-совместимость, пол, возраст, группа крови, беременность в анамнезе);

3) связанные с трансплантацией (режим кондиционирования, источник трансплантата, клеточность трансплантата, режим профилактики РТПХ).

### Статистический анализ

Анализ результатов проведен по состоянию на 1 января 2019 г. Описательная характеристика когорты включала число случаев и долю для дискретных факторов, медианы и диапазон — для непрерывных величин.

Различия между анализируемыми группами оценивались с помощью точного теста Фишера, критерия Пирсона  $\chi^2$  и *U*-теста Манна—Уитни для категориальных и количественных характеристик соответственно. Для установления пороговых значений клеточности трансплантата, уровня ферритина до аллотГСК применяли ROC-анализ.

Кумулятивная частота тГФТ рассчитывалась с учетом конкурирующих рисков (смерть, рецидив, тяжелая оРТПХ). Анализ независимых факторов риска тГФТ был проведен в регрессионной модели пропорциональных рисков для конкурирующих событий с помощью теста Вальда и пошагового регрессионного анализа с вычислением отношения рисков (ОР) и 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ). В многофакторный анализ включались параметры со значением  $p < 0,05$  в однофакторном анализе.

Общая выживаемость пациентов (ОВ) оценивалась по методу Каплана—Мейера с расчетом срока жизни от даты выполнения аллотГСК до даты последнего контакта или смерти. Сравнение выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста.

Тестирование альтернативной гипотезы было двусторонним, статистически значимым при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнен в программах SAS, версия 9.3 (Кэри, США), NCSS 2007 (Кейсвилл, США), свободной статистической среде EZR, версия 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 710 больных. Основные характеристики пациентов и проведенных трансплантаций представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов на момент аллотГСК составила 31 год (диапазон 18–70 лет). Наибольшую группу составляли больные с острыми лейкозами ( $n = 500$ ; 71 %), в  $1/4$  случаев аллотГСК была выполнена по поводу других злокачественных лимфо- и миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) ( $n = 185$ ; 25,5 %). Неопухолевые заболевания были представлены приобретенной тяжелой апластической анемией (тАА) ( $n = 25$ ; 3,5 %). Среди доноров преобладали HLA-совместимые и частично совместимые неродственные доноры (67 %). В 57 % случаев источником трансплантата служили стволовые клетки периферической крови (СКПК), в 40 % — костный мозг (КМ). Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз использованы в 70 % случаев.

Сформированная когорта пациентов отражает текущую трансплантационную активность нашего центра у взрослых пациентов и представляется репрезентативной.

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Показатель   | Значение       |
|--|----------------|
| Число пациентов, <i>n</i> (%)  | 710 (100)      |
| Медиана (диапазон) возраста, лет   | 31 (18–70)     |
| Пол, <i>n</i> (%)  |                |
| Мужчины  | 391 (55)       |
| Женщины  | 319 (45)       |
| Заболевание, <i>n</i> (%)  |                |
| тАА  | 25 (3,5)       |
| ОМЛ  | 318 (45)       |
| ОЛЛ  | 182 (26)       |
| ХМЛ  | 59 (8)         |
| МДС  | 35 (5)         |
| МПЗ  | 21 (2,5)       |
| Лимфомы  | 70 (10)        |
| Медиана (диапазон) времени до аллоТГСК, дни                              | 442 (8–7714)   |
| Донор, <i>n</i> (%)  |                |
| HLA-совместимый сиблинг  | 202 (20)       |
| Неродственный  | 475 (67)       |
| Гаплоидентичный  | 33 (13)        |
| Режим кондиционирования, <i>n</i> (%)                                    |                |
| Миелоаблативный  | 215 (30)       |
| Сниженной интенсивности  | 495 (70)       |
| Источник трансплантата, <i>n</i> (%)                                     |                |
| КМ   | 284 (40)       |
| СКПК   | 405 (57)       |
| КМ и СКПК  | 21 (3)         |
| Медиана (диапазон) клеток CD34+ в трансплантате, $\times 10^6/\text{кг}$ |                |
| КМ   | 3,2 (0,3–11,0) |
| СКПК   | 6,0 (0,9–17,0) |
| КМ и СКПК  | 5,1 (1,9–10,0) |

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелопролиферативные заболевания; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острые миелоидные лейкозы; СКПК — стволовые клетки периферической крови; тАА — тяжелая апластическая анемия; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

### Частота развития и характеристика тГФТ

Медиана наблюдения после аллоТГСК составила 410 дней (диапазон 16–2926 дней). тГФТ развилась у 103 (14 %) пациентов с кумулятивной частотой 11 (95% ДИ 9–14 %), 14 (95% ДИ 12–17 %) и 15 % (95% ДИ 12–18 %) на 100, 365 и 730-й дни соответственно (рис. 1). Конкурирующими рисками были смерть ( $n = 57$ ), тяжелая оРТПХ ( $n = 86$ ) и рецидив основного заболевания ( $n = 143$ ). Таким образом, функционирование трансплантата в отсутствие конкурирующих рисков было удовлетворительным у 321 (45 %) пациента.

Подавляющее число случаев развития тГФТ было документировано в 1-й год после аллоТГСК и только 4 — в более поздние сроки. Медиана времени до развития тГФТ составила 50 дней (диапазон 13–641 день). В 81 (79 %) из 103 случаев тГФТ дебютировала после периода нормального функционирования трансплантата. В остальных 22 (21 %) случаях тГФТ возникла и сохранялась с момента приживления трансплантата.

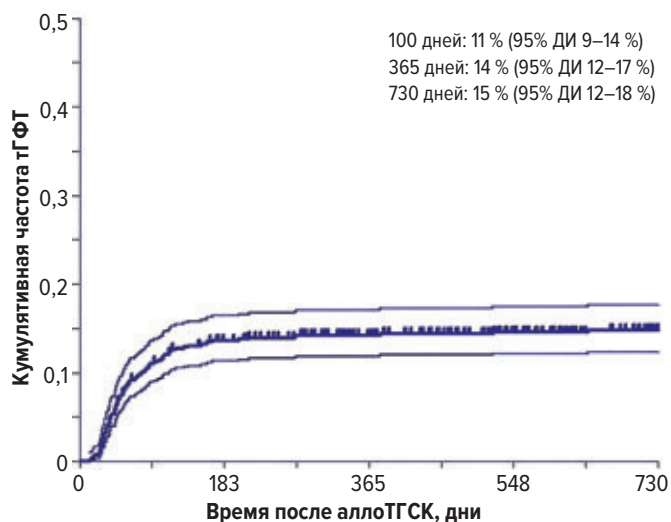


Рис. 1. Кумулятивная частота тяжелой гипофункции трансплантата 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; тГФТ — тяжелая гипофункция трансплантата.

Fig. 1. Cumulative incidence of sPGF 95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; тГФТ — sPGF.

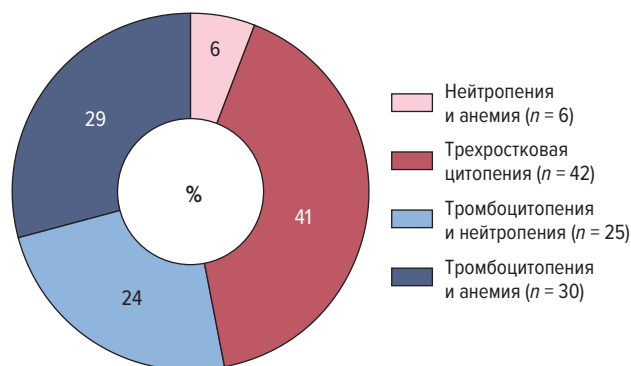


Рис. 2. Характеристика тяжелой гипофункции трансплантата: вовлеченные линии гемопоэза ( $n = 103$ )

Fig. 2. sPGF characteristics: hematopoietic cell lines involved ( $n = 103$ )

При установлении тГФТ 42 (41 %) пациента имели трехростковую цитопению. У 61 (59 %) больного имела место цитопения с вовлечением двух ростков гемопоэза: тромбоцитопения и нейтропения ( $n = 25$ ; 24 %), тромбоцитопения и анемия ( $n = 30$ ; 29 %). Только в 6 (6 %) случаях отсутствовала тромбоцитопения и документировано сочетание нейтропении и анемии (рис. 2).

### Факторы риска тяжелой гипофункции трансплантата

На первом этапе анализа факторов риска тГФТ сравнивали группы пациентов с наличием или отсутствием данного осложнения (табл. 2). Группы не различались по полу, возрасту на момент аллоТГСК, медиане времени от постановки диагноза до проведения трансплантации, режимам кондиционирования, клеточности трансплантата. Сроки приживления трансплантата по медиане времени достижения абсолютного числа нейтрофилов ( $\text{АЧН}$ )  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов с тГФТ не отличались от

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с наличием тГФТ и без таковой

| Показатель  | тГФТ+<br>(n = 103) | тГФТ-<br>(n = 607) | p       |
|---|--------------------|--------------------|---------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет                                      | 31 (18–67)         | 31 (18–70)         | 0,949   |
| Медиана (диапазон) времени до аллотГСК, дни                           | 450 (8–6695)       | 439 (17–7714)      | 0,244   |
| Пол, n (%)  |                    |                    |         |
| Мужчины   | 59 (57)            | 332 (55)           | 0,669   |
| Женщины   | 44 (43)            | 275 (45)           |         |
| Заболевание, n (%)  |                    |                    |         |
| тАА   | 3 (3)              | 22 (4)             | < 0,001 |
| ОМЛ   | 45 (44)            | 273 (45)           |         |
| ОЛЛ   | 25 (24)            | 157 (26)           |         |
| ХМЛ   | 4 (4)              | 55 (9)             |         |
| МДС   | 11 (10)            | 24 (4)             |         |
| МПЗ   | 8 (8)              | 13 (2)             |         |
| Лимфомы   | 7 (7)              | 63 (10)            |         |
| Статус на момент аллотГСК при ОЛ, n (%)                               |                    |                    |         |
| Ремиссия  | 49 (70)            | 343 (80)           | 0,084   |
| Вне ремиссии  | 21 (30)            | 87 (20)            |         |
| Медиана (диапазон) ферритина*, мкг/л                                  | 929 (68–11 470)    | 574 (3–10 500)     | 0,002   |
| Донор, n (%)  |                    |                    |         |
| HLA-совместимый сиблинг   | 20 (18)            | 182 (30)           | < 0,001 |
| Неродственный   | 71 (70)            | 404 (67)           |         |
| Гаплоидентичный   | 12 (12)            | 21 (3)             |         |
| Режим кондиционирования, n (%)  |                    |                    |         |
| Миелоаблативный   | 30 (29)            | 185 (30)           | 0,818   |
| Сниженной интенсивности   | 73 (71)            | 422 (70)           |         |
| ABO-совместимость**, n (%)  |                    |                    |         |
| Совместимые   | 38 (37)            | 277 (47)           | 0,045   |
| Малая, большая, смешанная несовместимость                             | 65 (63)            | 313 (53)           |         |
| Источник трансплантата, n (%)   |                    |                    |         |
| КМ  | 38 (37)            | 245 (41)           | 0,043   |
| СКПК  | 58 (56)            | 348 (57)           |         |
| КМ и СКПК   | 7 (7)              | 14 (2)             |         |
| Медиана (диапазон) клеток CD34+ в трансплантате, ×10 <sup>6</sup> /кг |                    |                    |         |
| КМ  | 3,0 (1,2–10,0)     | 3,2 (0,3–11,0)     | 0,260   |
| СКПК  | 6,0 (1,5–17,0)     | 6,0 (0,9–12,0)     | 0,548   |
| КМ и СКПК   | 5,1 (2,8–7,0)      | 5,0 (2,9–10,0)     | 0,970   |

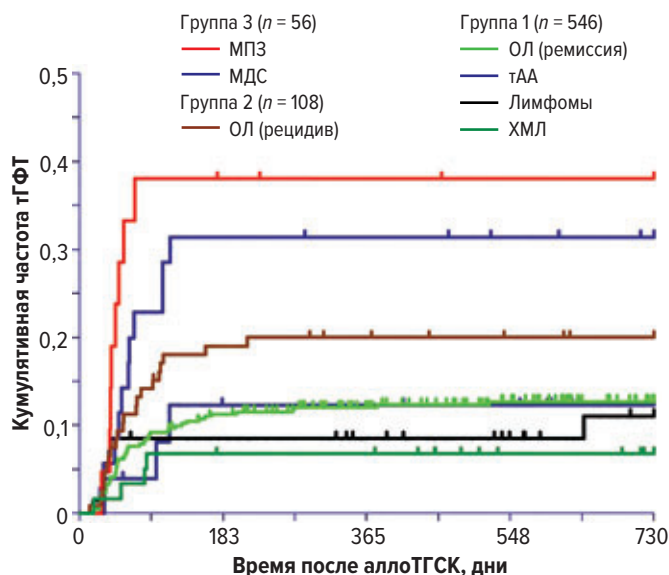
аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелопролиферативные заболевания; ОЛ — острые лейкозы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острые миелоидные лейкозы; СКПК — стволовые клетки периферической крови; тАА — тяжелая апластическая анемия; тГФТ — тяжелая гипофункция трансплантата; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

\* Анализ 351 случая.

\*\* Анализ 693 случаев.

таковых в группе с нормальной функцией и составили 19 дней (диапазон 1–42 дня).

Одновременно с этим были выявлены различия в спектре основных заболеваний, их фазе на момент



**Рис. 3.** Кумулятивная частота тГФТ в группах пациентов с разными диагнозами и фазой острых лейкозов (наличие/отсутствие ремиссии) (n = 710)

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; МДС — миелодиспластический синдром; МПЗ — миелопролиферативные заболевания; ОЛ — острые лейкозы; тАА — тяжелая апластическая анемия; тГФТ — тяжелая гипофункция трансплантата; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

**Fig. 3.** Cumulative incidence of sPGF in groups of patients with different diagnoses and stages of acute leukemias (presence/absence of remission) (n = 710)

аллотГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; МДС — myelodysplastic syndrome; МПЗ — myeloproliferative disorders; ОЛ — acute leukemias; тАА — severe aplastic anaemia; тГФТ — sPGF; ХМЛ — chronic myeloid leukemia.

аллотГСК и типе донора. Группа тГФТ характеризовалась большим числом пациентов с МПЗ и миелодиспластическим синдромом (МДС), а при острых лейкозах — проведением аллотГСК в активной фазе заболевания. Кроме того, частота тГФТ была выше после гаплоидентичной ТГСК и при сочетании КМ и СКПК в качестве источника трансплантата. Группа тГФТ также характеризовалась более высоким уровнем ферритина на момент аллотГСК.

С учетом наличия конкурирующих событий и зависимости тГФТ от времени после аллотГСК дальнейший анализ факторов риска был проведен при оценке кумулятивной частоты. В однофакторном анализе было выявлено различие кумулятивной частоты у пациентов с разными заболеваниями. В наиболее многочисленной группе с острыми лейкозами также имел значение статус заболевания на момент трансплантации (рис. 3).

Принимая во внимание гетерогенность анализируемой когорты и показаний к аллотГСК, а также необходимость базовой стратификации, мы выделили и в дальнейшем анализировали три группы пациентов, различающихся по кумулятивной частоте развития тГФТ: 1) тАА, острые лейкозы в ремиссии, хронический миелолейкоз (ХМЛ), лимфомы; 2) острые лейкозы вне ремиссии; 3) МДС, МПЗ. В этих группах 2-летняя кумулятивная частота составила 12 (95% ДИ 9–15 %), 20 (95% ДИ 14–29 %) и 34 % (95% ДИ 24–49 %) соответственно (p < 0,001).

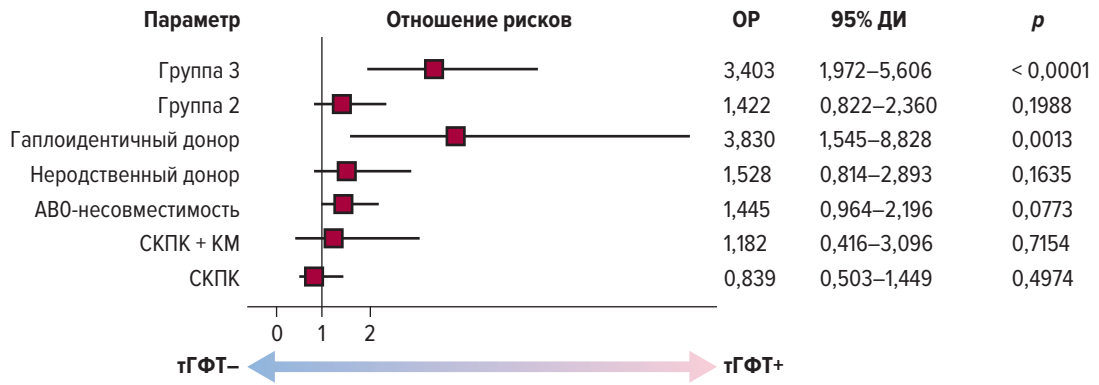


Рис. 4. Многофакторный анализ риска развития тГФТ (n = 710)

95% ДИ — 95-й доверительный интервал; КМ — костный мозг; ОР — отношение рисков; СКПК — стволовые клетки периферической крови; тГФТ — тяжелая гипофункция трансплантата.

Fig. 4. Multivariate analysis of sPGF risk (n = 710)

95% ДИ — 95% confidence interval; КМ — bone marrow; ОР — hazard ratio; СКПК — peripheral-blood stem cells; тГФТ — sPGF.

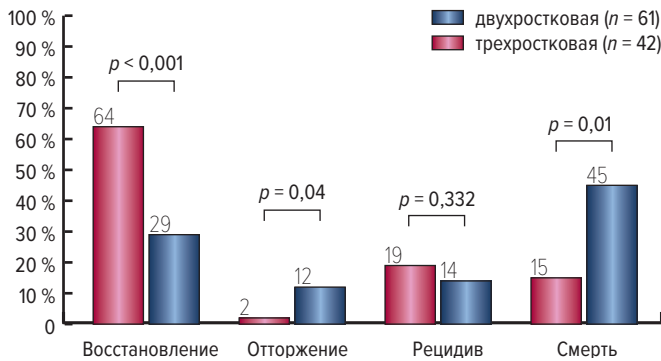


Рис. 5. Исходы тяжелой гипофункции трансплантата

Fig. 5. Outcomes of sPGF

Оценка уровня ферритина до аллотГСК в качестве фактора риска тГФТ была проведена у 351 пациента (49 % всей когорты) преимущественно в проспективной фазе исследования. В ROC-анализе был выявлен пороговый уровень ферритина более 650 мкг/л, связанный с риском развития тГФТ (AUC = 0,6; p = 0,007; чувствительность 60 %; специфичность 56 %; 95% ДИ 53–67). В результате кумулятивная частота тГФТ составила 22 (95 % ДИ 16–28 %) и 13 % (95% ДИ 9–19 %) при уровне ферритина на момент аллотГСК более и менее 650 мкг/л соответственно (p = 0,03).

Кумулятивная частота тГФТ различалась в зависимости от типа донора: 10 % (95% ДИ 6–15 %) у HLA-идентичных сиблингов, 15 % (95% ДИ 12–19 %) у неродственных доноров, 37 % (95% ДИ 21–54 %) у гаплоидентичных доноров (p = 0,0001). Кроме того, развитие тГФТ имело связь с источником трансплантата: КМ — 13 % (95% ДИ 10–18 %), СКПК — 15 % (95% ДИ 12–19 %) и их сочетание — 33 % (95% ДИ 14–54 %) (p = 0,05).

Анализ связи ABO-совместимости пациента и донора с развитием тГФТ не показал значения разных вариантов ABO-несовместимости: 12 % (95% ДИ 9–16 %) при ABO-совместимости, 18 % (95% ДИ 12–25 %) при малой несовместимости, 18 % (95% ДИ 12–25 %) — при большой и 16 % (95% ДИ 9–25 %) — при смешанной (p = 0,2). Тем не менее прослеживалось различие при сравнении ABO-совместимых аллотГСК

со всеми вариантами ABO-несовместимости — 12 (95% ДИ 9–16 %) vs 18 % (95% ДИ 14–22 %) (p = 0,04).

Риск развития тГФТ не был связан с количеством трансплантированных клеток CD34+. Интенсивность режима кондиционирования также не имела значения для кумулятивной частоты тГФТ: 15 % (95% ДИ 12–18 %) при режиме кондиционирования со сниженной интенсивностью и 14 % (95% ДИ 10–19 %) — при миелоаблативном (p = 0,867).

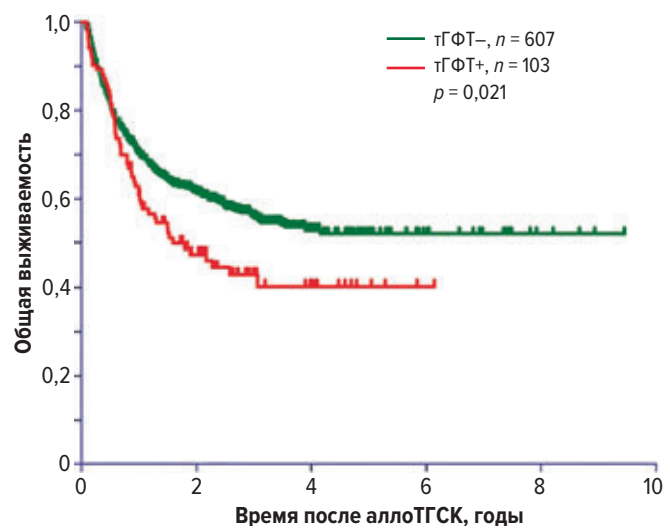
В многофакторном анализе в общей когорте сохраняли свое значение охарактеризованные выше группы риска, а именно группа 3 с МДС и МПЗ (ОР 3,403; 95% ДИ 1,972–5,606; p < 0,0001), и гаплоидентичный донор (ОР 3,830; 95% ДИ 1,545–8,828; p = 0,001). Отсутствие ремиссии на момент аллотГСК при острых лейкозах и несовместимость по группе крови имели лишь пограничное значение, тогда как источник трансплантата утратил свое значение (рис. 4). Уровень ферритина у пациентов перед аллотГСК не включался в модель в связи с охватом менее 50 % больных.

### Исходы тяжелой гипофункции трансплантата

Исходы тГФТ были проанализированы при медиане наблюдения 615 (диапазон 29–2240 дней) и 360 дней (диапазон 6–2134 дня) после аллотГСК и развития тГФТ соответственно. Медиана продолжительности тГФТ до известного исхода составила 39 дней (диапазон 7–147 дней).

Удовлетворительная функция трансплантата (отсутствие признаков тГФТ) восстановилась у 55 (53 %) пациентов, в т. ч. у 11 — после повторного введения ГСК на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии. В остальных случаях отмечались неблагоприятные исходы тГФТ: смерть (n = 28), рецидив (n = 14, медиана 73 дня от дебюта тГФТ) и отторжение трансплантата (n = 6, медиана 52 дня от дебюта тГФТ). Подавляющее число летальных исходов тГФТ было связано с тяжелыми инфекционными осложнениями (n = 25; 89 %) и только в 1 (4 %) случае — с кровотечением. В 2 случаях ретроспективной когорты причина смерти не уточнена.

Прогноз двухростковой тГФТ был более благоприятным по сравнению с трехростковой с восстановлением донорского гемопоэза у 39 (64 %) и 15 (29 %) пациентов.



**Рис. 6.** Общая выживаемость больных в группах с наличием или отсутствием тГФТ ( $n = 710$ )  
аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; тГФТ — тяжелая гипофункция трансплантата.

**Fig. 6.** Overall survival of patients with and without sPGF ( $n = 710$ )  
аллотГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation;  
тГФТ — sPGF.

пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 5). В противоположность этому отторжение трансплантата и летальные исходы чаще имели место при вовлечении всех трех ростков: 5 (12 %) vs 1 (2 %) ( $p = 0,04$ ) и 19 (45 %) vs 9 (15 %) ( $p = 0,01$ ) соответственно. При этом частота последующих рецидивов не зависела от числа вовлеченных ростков гемопоэза.

С учетом дизайна исследования, гетерогенного спектра диагнозов и фазы заболевания оценка ОВ во всей когорте отражает лишь потенциальное значение развития тГФТ, а не эффективность аллотГСК как таковой, которая традиционно рассматривается при отдельных нозологиях. К моменту проведения анализа умерло 308 (43 %) пациентов с 59 % (95% ДИ 56–63 %) вероятностной ОВ в течение 2 лет. Развитие тГФТ было сопряжено с существенным снижением ОВ до 48 % (95% ДИ 38–58 %) по сравнению с 61 % (95% ДИ 57–65 %) у пациентов без тГФТ ( $p = 0,021$ ) (рис. 6).

Данная закономерность подтвердилась при более прецизионной оценке в наиболее крупной и гомогенной группе больных с острыми лейкозами, которым аллотГСК проведена в ремиссии заболевания ( $n = 392$ ): 45 (95% ДИ 31–59 %) vs 67 % (95% ДИ 62–72 %) соответственно ( $p = 0,004$ ). При двухростковой тГФТ ОВ была в 2 раза выше, чем при трехростковой тГФТ, — 58 vs 29 % ( $p < 0,0001$ ).

Значение тГФТ для ОВ и бессобытийной выживаемости пациентов не сравнивалось с другими известными факторами риска в связи со спецификой дизайна исследования, в частности с включением разных нозологических форм и исходным отбором пациентов по факту приживления трансплантата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях улучшения технологий аллотГСК частота неприживления и отторжения трансплантата умень-

шается, однако все еще сохраняется проблема его недостаточного функционирования. тГФТ является не частым, но угрожающим жизни осложнением после аллотГСК. Разные авторы сообщают о частоте недостаточной функции трансплантата 3–27 %. Она включает в себя как первичное неприживление, так и разные формы вторичной дисфункции трансплантата [6–9]. Гипофункция трансплантата («poor graft function» в англоязычной литературе) обычно описывается как развитие неадекватного донорского гемопоэза после первичного приживления [14, 15]. И только в последнее время стало складываться определение тГФТ [8, 15, 16]. Важным критерием тГФТ является сохранение донорского химеризма, что отличает ее от вторичной недостаточности и отторжения трансплантата [14]. При этом критериальный уровень донорского химеризма сильно варьирует в разных исследованиях и определениях (от  $> 5$  % в последнем руководстве EBMT до полного). Наиболее крупные исследования недостаточности трансплантата суммированы в табл. 3 [16–20]. Однако до настоящего времени детальная клиническая характеристика строго очерченной тГФТ отсутствует, что и определило главную цель настоящего исследования.

В анализ включено 710 взрослых пациентов с приживлением трансплантата после первой аллотГСК. Для определения тГФТ были выбраны наиболее строгие критерии оценки цитопении при сохранении полного или стабильного смешанного донорского химеризма, отсутствии рецидива основного заболевания и тяжелой оРТПХ [8]. В результате тГФТ была документирована у 103 взрослых пациентов, что позволило провести всесторонний клинический анализ проблемы. С учетом конкурирующих рисков кумулятивная частота тГФТ составила 15 % в течение 2 лет, что укладывается в диапазон данных, представленных в литературе [16–20]. При этом было подтверждено, что максимум событий приходится на ранние сроки после аллотГСК [21].

В исследовании впервые тГФТ охарактеризована по количеству вовлеченных линий гемопоэза и их сочетаниям. Трехростковая цитопения развилась в 41 % случаев, в остальных — разные варианты двухростковой цитопении. В целом же глубокая тромбоцитопения была самым частым проявлением (94 % всех случаев тГФТ), тогда как анемия и нейтропения развивались у 75 и 71 % пациентов соответственно.

В литературе обсуждается широкий спектр пред- и посттрансплантационных факторов риска недостаточности трансплантата аллогенных ГСК (HLA-несовместимость, неопухолевые заболевания, фиброз костного мозга, спленомегалия, перегрузка железом, анти-HLA-антитела, возраст донора, режим кондиционирования, источник трансплантата, количество трансплантированных клеток CD34+, вирусные инфекции, РТПХ, лекарственные средства и др.) [14]. При этом тГФТ крайне редко анализируется отдельно, несмотря на сохранение донорского химеризма, в отличие от других вариантов недостаточности трансплантата.

В предшествующих исследованиях мы описали значение вирусных инфекций в развитии тГФТ как одного из ведущих посттрансплантационных факторов

Таблица 3. Сравнительная характеристика и результаты ключевых исследований гипофункции трансплантата аллогенных ГСК

| Автор, год                   | Число наблюдений (период) | Критерии  | Заболевания   | Факторы риска  | ГФТ, % |
|------------------------------|---------------------------|---|---|--|--------|
| Dominietto et al., 2001 [16] | 342 (1989–1999)           | Тромбоциты < 50 × 10 <sup>9</sup> /л  | ОЛЛ, ОМЛ, ЛХ, ММ, НХЛ, ХМЛ, МДС   | oРТПХ, тип донора, ЦМВ, низкая клеточность трансплантата               | 27,0   |
| Rondon et al., 2008 [17]     | 1726 (1990–2000)          | Первичная недостаточность трансплантата:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>● АЧН &lt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/л к Д+28 (КМ/СКПК) или Д+42 (пуповинная кровь)</li> <li>● восстановление аутологичного гемопоэза</li> <li>● донорский химеризм &lt; 5 %</li> </ul> Вторичная недостаточность трансплантата:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>● документированное приживление</li> <li>● АЧН &lt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>● нет рецидива основного заболевания</li> </ul>                      | ОЛЛ, ЛХ, НХЛ, ХЛЛ, ОМЛ, ХМЛ, МПЗ, тАА                                     | —  | 1,7    |
| Tamari et al., 2012 [18]     | 42 (2009–2012)            | ГФТ:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>● Двух- или трехростковая цитопения</li> <li>● АЧН &lt; 1 × 10<sup>9</sup>/л и назначение Г-КСФ, тромбоциты &lt; 50 × 10<sup>9</sup>/л, гемоглобин &lt; 80 г/л</li> <li>● полный донорский миелоидный химеризм</li> <li>● гипоклеточный КМ</li> </ul> Тяжелая ГФТ:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>● АЧН &lt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/л, гемоглобин &lt; 70 г/л (ретикулоциты &lt; 20 × 10<sup>9</sup>/л), тромбоциты &lt; 20 × 10<sup>9</sup>/л</li> </ul> | ОМЛ, МДС  | Вирусная инфекция  | 20,0   |
| Xiao et al., 2014 [19]       | 124 (2009–2012)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● АЧН &lt; 1 × 10<sup>9</sup>/л, тромбоциты &lt; 30 × 10<sup>9</sup>/л, гемоглобин &lt; 100 г/л</li> <li>● зависимость от трансфузий</li> <li>● полный донорский химеризм</li> <li>● гипоклеточный КМ</li> <li>● нет тяжелой РТПХ</li> <li>● нет рецидива основного заболевания</li> </ul>   | ОЛЛ, НХЛ, ОМЛ, ХМЛ, МДС, тАА, АА/ПНГ, талассемия, первичный иммунодефицит | Вирусная инфекция, АВО-несовместимость (кроме малой), возраст пациента | 12,1   |
| Askaa et al., 2014 [20]      | 563 (2002–2011)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● АЧН &lt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/л и/или зависимость от трансфузий тромбоконцентрата</li> <li>● нет лекарственной токсичности или инфекции</li> <li>● полный донорский химеризм в КМ/СКПК</li> <li>● гипоклеточный КМ с числом миелокариотитов ≤ 10 %</li> <li>● нет активной РТПХ</li> <li>● нет рецидива злокачественного заболевания</li> </ul>  | ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ, ПМФ, тАА   | Не оценивались   | 2,8    |
| Настоящее исследование, 2019 | 710 (2008–2017)           | Тяжелая ГФТ:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>● Документированное приживление по нейтрофильному росту</li> <li>● ≥ 2-ростковой цитопении: АЧН &lt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/л, тромбоциты &lt; 20 × 10<sup>9</sup>/л, гемоглобин &lt; 70 г/л</li> <li>● донорский химеризм &gt; 90 %</li> <li>● нет тяжелой РТПХ</li> <li>● нет рецидива злокачественной опухоли</li> </ul>  | ОЛЛ, ОМЛ, ЛХ, ХЛЛ, НХЛ, ХМЛ, МДС, МПЗ, тАА                                | Диагноз, тип донора, источник трансплантата, АВО-несовместимость       | 15,0   |

АА — апластическая анемия; АЧН — абсолютное число нейтрофилов; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ГФТ — гипофункция трансплантата; КМ — костный мозг; ЛХ — лимфома Ходжкина; МДС — миелодиспластический синдром; ММ — множественная миелома; МПЗ — миелопролиферативные заболевания; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острые миелоидные лейкозы; oРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; ПМФ — первичный миелофиброз; ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия; СКПК — стволовые клетки периферической крови; тАА — тяжелая апластическая анемия; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ЦМВ — цитомегаловирус.

[22]. Учитывая, что в реальной практике аллоТГСК проводится в крайне гетерогенной группе больных, в настоящем анализе мы сосредоточились на изучении предтрансплантационных факторов риска тГФТ, включая диагноз, наличие/отсутствие ремиссии, кондиционирование, характеристики донора и источник трансплантата.

Результаты исследования подтвердили значение первичного диагноза для развития тГФТ [6, 7]. Относительно низкая частота развития тГФТ наблюдалась

у пациентов с тАА, ХМЛ, лимфомами, острыми лейкозами в ремиссии. Промежуточный риск тГФТ выявлен у больных острыми лейкозами с трансплантацией вне ремиссии заболевания. Наибольшая кумулятивная частота тГФТ (до 34 %) была документирована у пациентов с МДС и МПЗ, что оказалось несколько выше по сравнению с данными Н. Alchalby и соавт. (17 %) [23]. Связь между недостаточным функционированием трансплантата и МПЗ широко постулируется в литературе [23–27]. Рассматривается ряд патогенетических



факторов: гибель стволовых клеток трансплантата в селезенке, аллоиммунизация после повторных переливаний компонентов крови, дефекты стромы костного мозга и др. [27–29].

При острых лейкозах ключевое значение имел статус заболевания на момент аллотГСК. Риск развития тГФТ оказался существенно выше у пациентов с трансплантацией в активной фазе заболевания. При этом обращает на себя внимание относительно высокая частота развивающихся вслед за ГФТ рецидивов основного заболевания ( $n = 14$ ; 14 % всех тГФТ), что может свидетельствовать о недостаточном иммунном контроле и персистенции лейкозного клона после аллотГСК.

Повышенный исходный уровень ферритина, будучи потенциальным отражением многих процессов (активности заболевания, множественных трансфузий, инфекций), представляется фактором риска смерти вне рецидивов и прогноза ОВ у пациентов после аллотГСК [30, 31]. В данной когорте уровень ферритина был проанализирован в проспективной части исследования и имел значение в отношении развития тГФТ. Однако этот показатель не был включен в многофакторный анализ в связи с тем, что данные охватывали менее половины исследуемой группы.

Риск развития тГФТ был связан с типом донора и оказался в 3 раза выше при использовании гаплоидентичных ГСК по сравнению с родственными и неродственными. Несмотря на очевидные теоретические предпосылки, связанные с уровнем HLA-совместимости, и подтверждение связи в многофакторном анализе, мы с осторожностью интерпретируем эти данные. В ретроспективном периоде исследования гаплотГСК преимущественно использовалась у пациентов с плохим прогнозом с трансплантацией в активной фазе заболевания. Кроме того, в нашем исследовании отсутствуют данные о донор-специфических анти-HLA-антителах, наличие которых связано с первичным неприживлением и недостаточной функцией трансплантата при использовании гаплоидентичных ГСК [32].

Влияние источника трансплантата на кумулятивную частоту тГФТ в однофакторном анализе имело место при использовании сочетания КМ и СКПК. Важно подчеркнуть, что в эту группу входили случаи гаплотГСК, а сама по себе клеточность трансплантата по количеству клеток CD34+ не влияла на риск развития тГФТ.

Отдельной задачей было изучение исходов и отдаленного прогноза тГФТ в связи с тем, что существуют лишь единичные исследования этого вопроса [17, 33, 34]. В отличие от работы G. Rondon и соавт., в которой были проанализированы как случаи первичного неприживления, так и ГФТ, в наше исследование включены только пациенты с четкими критериями тГФТ. Эти пациенты длительно наблюдались как для анализа исходов тГФТ, так и оценки эффективности аллотГСК.

В целом половина всех случаев тГФТ имела неблагоприятный исход. При этом наряду с инфекционной летальностью, непосредственно связанной с цитопенией, тГФТ в 46 % случаев предшествовала рецидиву основного заболевания и отторжению трансплантата.

По результатам однофакторного анализа развитие тГФТ было связано со статистически значимым ухудшением ОВ после аллотГСК, при этом двухростковая тГФТ имела лучший прогноз по сравнению с трехростковой.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование в крупной когорте взрослых пациентов с документированным приживлением трансплантата после аллотГСК с использованием строгих критериев позволило прецизионно оценить частоту, структуру, факторы риска, исходы и отдаленный прогноз тГФТ. Результаты исследования дают возможность обоснованно использовать критерии тГФТ, прогнозировать данное осложнение аллотГСК и могут служить основой для дальнейших исследований по его профилактике и лечению.

---

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

---

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

---

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Т.А. Рудакова, А.Д. Кулагин, Б.В. Афанасьев.

**Сбор и обработка данных:** Т.А. Рудакова.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Т.А. Рудакова, А.Д. Кулагин, Б.В. Афанасьев.

**Подготовка рукописи:** Т.А. Рудакова, А.Д. Кулагин.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

---

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–56. doi: 10.1038/bmt.2015.6.
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Семенова Е.В. и др. Опыт применения неродственной аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Терапевтический архив.* 2007;79(7):36–43.  
[Afanas'ev BV, Zubarovskaya LS, Semenova EV, et al. Experience of non-related allogeneic transplantation of stem hematopoietic cells in the Clinic of Bone Marrow Transplantation at I.P. Pavlov St. Petersburg Medical University. *Terapevticheskii arkhiv.* 2007;79(7):36–43. (In Russ)]
3. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015;2(2):28–42. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42.  
[Afanasiev BV, Zubarovskaya LS, Moiseev IS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology.* 2015;2(2):28–42. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42. (In Russ)]

4. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003. 912 с.  
[Rumyantsev AG, Maschan AA. Transplantatsiya gemo-poieticheskikh stvolovykh kletok u detei. (Hematopoietic stem cell transplantation in children.) Moscow: MIA Publ.; 2003. 912 p. (In Russ)]
5. Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н. и др. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив*. 2007;79(7):30–5.  
[Savchenko VG, Lyubimova LS, Parovichnikova EN, et al. Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemias (summary of 20-year experience). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007;79(7):30–5. (In Russ)]
6. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):537–43. doi: 10.1038/bmt.2012.239.
7. Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(1):23–36. doi: 10.1517/14656566.2014.852537.
8. Kong Y, Chang Y-J, Wang Y-Z, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironment with secondary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(10):1465–73. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.07.014.
9. Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1440–3. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.016.
10. Лисуков И.А., Успенская О.С., Кулагин А.Д. и др. Использование ромиплостима в терапии тромбоцитопений после аллогенной трансплантации костного мозга. *Онкогематология*. 2012;7(1):29–34. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-1-29-34.  
[Lisukov IA, Uspenskaya OS, Kulagin AD, et al. Romiplostim in thrombocytopenia treatment after allogeneic bone marrow transplantation. *Oncohematology*. 2012;7(1):29–34. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-1-29-34. (In Russ)]
11. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016;3(2):68–74. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74.  
[Alyanskiy AL, Makarenko OA, Ivanova NE, et al. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2016;3(2):68–74. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74. (In Russ)]
12. Serov YA, Barkhatov IM, Klimov AS, Berkos AS. Current methods and opportunities of next-generation sequencing (NGS) for HLA-typing. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016;5(4):63–70. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2016-5-4-63-70.
13. Бархатов И.М., Шакирова А.И., Евдокимов А.В. и др. InDel-полиморфизм в количественной оценке посттрансплантационного химеризма. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2016;23(4):40–5. doi: 10.24884/1607-4181-2016-23-4-40-45.  
[Barkhatov IM, Shakirova AI, Evdokimov AV, et al. InDel polymorphisms in quantitative posttransplant chimerism evaluation. *The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2016;23(4):40–5. doi: 10.24884/1607-4181-2016-23-4-40-45. (In Russ)]
14. Valcarcel D, Sureda A. Graft Failure. In: E Carreras, C Dufour, M Mohty, N Kroger, eds. *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer, Cham; 2019. pp. 314. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5.
15. Davies SM, Weisdorf DJ, Haake RJ, et al. Second infusion of bone marrow for treatment of graft failure after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14:73–7.
16. Dominietto A, Raiola AM, van Lint MT, et al. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose. *Br J Haematol*. 2001;112(1):219–27. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02468.x.
17. Rondon G, Saliba RM, Khouri I, et al. Long Term Follow Up Of Patients Who Experienced Graft failure Post Allogeneic Progenitor Cell Transplantation. Results of a Single Institution Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(8):859–66. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.05.005.
18. Tamari R, Ramnath Sh, Kuk D, et al. Poor graft function in recipients of T-cell depleted (TCD) allogeneic hematopoietic cell transplants (HSCT) is mostly related to viral infections and anti-viral therapy. *Blood*. 2012;120:3147.
19. Xiao Y, Song J, Jiang Z, et al. Risk-Factor Analysis of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Med Sci*. 2014;11(6):652–7. doi: 10.7150/ijms.6337.
20. Askaa B, Fischer-Nielsen A, Vindelov L, et al. Treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a booster of CD34-selected cells infused without conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(5):720–1. doi: 10.1038/bmt.2014.5.
21. Tang C, Chen F, Rong D, et al. Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):103. doi: 10.1186/s13045-018-0649-6.
22. Rudakova TA, Eismont YuA, Moiseev IS, et al. Role of polyomavirus in emerging secondary hypofunction of marrow graft following allogeneic bone marrow transplantation in adults. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016;5(3):79–82. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2016-5-3-79-82.
23. Alchalby H, Yunus D-R, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(9):1223–7. doi: 10.1038/bmt.2016.98.
24. Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputek A, et al. CD34(+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):382–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.034.
25. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114(26):5264–70. doi: 10.1182/blood-2009-07-234880.
26. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):458–63. doi: 10.1038/bmt.2009.188.
27. Akpek G, Pasquini MC, Logan B, et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(6):825–31. doi: 10.1038/bmt.2012.249.
28. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood*. 1989;73:606–13.
29. Shi M-M, Kong Y, Song Y, et al. Atorvastatin enhances endothelial cell function in posttransplant poor graft function. *Blood*. 2016;128(25):2988–99. doi: 10.1182/blood-2016-03-702803.
30. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pre-transplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586–8. doi: 10.1182/blood-2006-10-054924.
31. Shaheen M, Ivanova MO, Moiseev IS, et al. Impact of initial serum ferritin on early post-HSCT complications: a single-center study. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2016;5(2):40–9. doi: 10.18620/1866-8836-2016-5-2-40-49.
32. Chang Y-J, Zhao X-Y, Xu L-P, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol*. 2015;8(1):84. doi: 10.1186/s13045-015-0182-9.
33. Lee K-H, Lee J-H, Choi S-J et al. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation – frequency and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(7):729–34. doi: 10.1038/sj.bmt.1704428.
34. Larocca A, Piaggio G, Podesta M, et al. Boost of CD34+-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91:935–40