

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-114-121>

Как снизить риск первичного неприживления при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелоидным лейкозом?

Д. К. Жоголев, С. Н. Бондаренко, А. Г. Смирнова, Ю. Ю. Власова, Д. А. Чернышова,
И. С. Моисеев, А. Д. Кулагин

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Дмитрий Константинович Жоголев dr.zhogolev@gmail.com

Введение. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) является важной альтернативой для пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), не имеющих HLA-совместимого донора. Однако высокая частота первичного неприживления трансплантата остается актуальной проблемой. Оптимизация трансплантационных стратегий, включая выбор источника трансплантата и модификацию режимов кондиционирования (РК), может улучшить исходы гапло-ТГСК.

Цель исследования – оценить результаты гапло-ТГСК при ОМЛ в 1-й ремиссии с акцентом на частоте приживления трансплантата и факторах, влияющих на него.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с ОМЛ в 1-й ремиссии, перенесшие гапло-ТГСК в период с 2015 по 2024 г. Приживление трансплантата определяли по достижению абсолютного числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней и оценивали с использованием функции кумулятивной частоты с летальным исходом в качестве конкурирующего события.

Результаты. Частота приживления трансплантата составила 80,8 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 69,5–88,3) с медианой 20 (15–31) дней. Более высокая вероятность приживления ассоциировалась с использованием стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата (отношение рисков (ОР) 2,62; 95 % ДИ 1,5–4,58; $p < 0,001$), миелоаблативным кондиционированием (ОР 2,29; 95 % ДИ 1,17–4,45; $p = 0,015$), увеличением клеточности трансплантата (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,05–1,31; $p = 0,004$), биологической терапией перед аллогенной ТГСК (ОР 2,28; 95 % ДИ 1,33–3,91; $p = 0,003$) и включением бендамустина в РК (ОР 2,32; 95 % ДИ 1,33–4,03; $p = 0,003$). Миелоаблативное кондиционирование, бендамустин в РК и стволовые клетки периферической крови также снижали время до приживления трансплантата ($p = 0,017$; $p = 0,033$; $p = 0,016$ соответственно). При повышении уровня CD34⁺-клеток в трансплантате скорость приживления увеличивалась ($R = -0,34$; $p = 0,009$). Частота приживления после повторной трансплантации составила 55,6 % (95 % ДИ 16,9–82,3).

Заключение. Гапло-ТГСК остается важным методом терапии ОМЛ в 1-й ремиссии, однако ее эффективность ограничена риском первичного неприживления трансплантата. Использование стволовых клеток периферической крови, миелоаблативных РК и модифицированных схем с добавлением бендамустина повышает вероятность приживления. Дополнительный интерес представляет выявленный положительный эффект предшествующей биологической терапии на основе венетоклакса. Повторная трансплантация, несмотря на высокий риск трансплантационной летальности, является оптимальной стратегией при первичном неприживлении.

Ключевые слова: гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый миелоидный лейкоз, приживление трансплантата

Для цитирования: Жоголев Д. К., Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г. и др. Как снизить риск первичного неприживления при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелоидным лейкозом? Онкогематология 2025;20(1):114–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-114-121>

How to reduce the risk of primary engraftment failure after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia?

D. K. Zhogolev, S. N. Bondarenko, A. G. Smirnova, Yu. Yu. Vlasova, D. A. Chernyshova, I. S. Moiseev, A. D. Kulagin

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Dmitrii Konstantinovich Zhogolev dr.zhogolev@gmail.com

Background. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) represents an important alternative for patients with acute myeloid leukemia (AML) who lack an HLA-matched donor. However, the high incidence of primary graft failure remains a significant challenge. Optimizing transplantation strategies, including the selection of the graft source and modification of conditioning regimens, may improve haplo-HSCT outcomes.

Aim. To evaluate the results of haplo-HSCT in AML patients in first remission, focusing on engraftment rates and the factors influencing them.

Materials and methods. Seventy-three AML patients in first remission who underwent haplo-HSCT between 2015 and 2024 were included in the study. Engraftment was defined as achieving an absolute neutrophil count of $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and a leukocyte count of $\geq 1 \times 10^9/L$ for three consecutive days and was assessed using cumulative incidence functions with death as a competing event.

Results. The engraftment rate was 80.8 % (95 % confidence interval (CI) 69.5–88.3) with a median time of 20 (15–31) days. A higher probability of engraftment was associated with the use of peripheral blood stem cells as the graft source (hazard ratio (HR) 2.62; 95 % CI 1.5–4.58; $p < 0.001$), myeloablative conditioning (HR 2.29; 95 % CI 1.17–4.45; $p = 0.015$), a higher CD34⁺ cell count in the graft (HR 1.17; 95 % CI 1.05–1.31; $p = 0.004$), pre-transplant biological therapy (HR 2.28; 95 % CI 1.33–3.91; $p = 0.003$), and the inclusion of bendamustine in the conditioning regimen (HR 2.32; 95 % CI 1.33–4.03; $p = 0.003$). Moreover, the use of peripheral blood stem cells, myeloablative conditioning, and bendamustine significantly reduced the time to engraftment ($p = 0.016$; $p = 0.017$; and $p = 0.033$, respectively). An increased level of CD34⁺ cells in the graft correlated with faster engraftment ($R = -0.34$; $p = 0.009$). The engraftment rate after a second transplantation was 55.6 % (95 % CI 16.9–82.3).

Conclusion. Haplo-HSCT remains an important therapeutic option for AML patients in first remission, although its efficacy is limited by the risk of primary graft failure. The use of peripheral blood stem cells, myeloablative conditioning regimens, and modified protocols incorporating bendamustine enhances the probability of engraftment. Of additional interest is the observed positive effect of preceding venetoclax-based biological therapy. Despite the high risk of transplant-related mortality, a second transplantation appears to be an optimal strategy in cases of primary graft failure.

Keywords: haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia, engraftment

For citation: Zhogolev D.K., Bondarenko S.N., Smirnova A.G. et al. How to reduce the risk of primary engraftment failure after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia? *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):114–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-114-121>

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) неизменно сохраняет лидерство среди показаний для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1, 2]. При этом актуальной проблемой остается ограниченная доступность HLA-совместимого донора у значительной части пациентов: вероятность наличия совместимого сиблинга в среднем составляет 30 % [3], а успешный поиск совместимого неродственного донора возможен, по разным данным, в 16–75 % случаев и напрямую зависит от этнической принадлежности пациента и мощностей доступных регистров. Также поиск неродственного донора может быть затруднен существенными временными затратами на подбор и активацию [4–6]. В связи с этим использование HLA-гаплоидентичного донора, доступного у абсолютного большинства пациентов, является важной альтернативой при принятии решения о выполнении алло-ТГСК.

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) исторически сопровождалась высоким риском тяжелых иммунных осложнений и трансплантационной летальности [7–9]. Однако внедрение в практику режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на ос-

нове посттрансплантационного циклофосфида позволило существенно снизить данные риски и расширить возможность применения гаплоидентичного донора [10–11].

В то же время остается значительный потенциал для совершенствования технологии гапло-ТГСК. Так, процент первичного неприживания трансплантата в данной когорте пациентов остается заметно выше по сравнению с трансплантациями от HLA-совместимых доноров [12]. Единственная возможная тактика «спасения» в таких случаях — незамедлительная повторная ТГСК, долгосрочная выживаемость после которой не превышает 30 % [13].

Вопросы оптимизации гапло-ТГСК для улучшения приживания трансплантата включают использование стволовых клеток периферической крови (СКПК) в качестве источника трансплантата, а также интенсификации и модификации режимов кондиционирования (РК) с использованием тиотепы или бендамустина за счет более глубокой деплеции лимфоцитов реципиента [14–18]. Также важную роль играют определение донор-специфических антител и десенсибилизация пациентов с аллоиммунизацией — практика, являющаяся в настоящий момент стандартом при выполнении гаплоидентичных трансплантаций [19, 20].

Отсутствие антител при этом не гарантирует отсутствия риска первичного неприживания [21].

Цель исследования — проанализировать исходы гапло-ТГСК при ОМЛ в 1-й ремиссии с особым акцентом на частоте и факторах, влияющих на приживание трансплантата.

Материалы и методы

В ретро- и проспективное исследование включены все последовательные пациенты старше 18 лет с ОМЛ в 1-й ремиссии, получившие алло-ТГСК от гаплоидентичного донора в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Гаплоидентичных доноров определяли как родственников 1-й степени родства, имеющих 1 общий HLA-гаплотип и 1–5 несовпадений по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 на несовместимом гаплотипе.

Большинство пациентов получали РК на основе комбинации бусульфана с флударабином. Миелоаблативная доза бусульфана составляла 14 мг/кг. Включение бендамустина в РК подразумевало его двукратное введение в дозе 130 мг/м²/сут на –7-й и –6-й дни перед гапло-ТГСК. Всем пациентам проводили режимы профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосамида, который вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг/сут на 3-й и 4-й дни после трансплантации. Наличие антидонорских анти-HLA-антител >2000 MFI было критерием исключения из анализа.

Отсчет времени для всех конечных точек исследования начинали с дня проведения алло-ТГСК. Приживание трансплантата определяли по достижению абсолютного числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л и лейкоцитов $\geq 1 \times 10^9$ /л в течение 3 последовательных дней. Трехлетнюю общую, безрецидивную и выживаемость без рецидива и РТПХ проанализировали с использованием метода Каплана–Майера. Приживание трансплантата, частоту рецидивов, безрецидивную летальность, острую и хроническую РТПХ оценивали с использованием функций кумулятивной частоты для конкурирующих событий. Пациентов считали подвергнутыми цензурированию на момент их последнего наблюдения. Факторы, влияющие на кумулятивную частоту приживания, оценивали с помощью однофакторного анализа Файна–Грея. Для оценки влияния факторов на скорость приживания трансплантата использовали боксовые диаграммы с последующим сравнением групп с применением теста Вилкоксона, а взаимосвязь между количеством CD34⁺-клеток в трансплантате и скоростью приживания определяли с помощью диаграммы рассеяния и расчета коэффициента корреляции Спирмена. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения R версии 4.2.2.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включены 73 пациента с ОМЛ в 1-й ремиссии, которым выполнялась гапло-ТГСК

в период с 2015 по 2024 г. Медиана возраста составила 37 (18–75) лет. У значительной части пациентов выявлены факторы неблагоприятного прогноза: вторичный ОМЛ (28,8 %), наличие минимальной остаточной болезни на момент трансплантации (43,8 %), неблагоприятный цитогенетический риск (23,3 %).

Медиана времени от установления диагноза до выполнения алло-ТГСК составила 8,3 (3,5–32,3) мес, от достижения ремиссии до алло-ТГСК – 6,4 (1,5–29,6) мес. Последним курсом перед трансплантацией 89 % пациентов получили интенсивную химиотерапию согласно протоколам лечения ОМЛ; 11 % – биологическую терапию комбинацией венетоклакса с гипометилирующим агентом. В большинстве случаев (80,8 %) применялся РК со сниженной интенсивностью. В качестве источника трансплантата использовались СКПК в 67,1 % случаев и костный мозг – в 32,9 %. У 26 % пациентов использовали РК с включением бендамустина. Медиана клеточности трансплантата составила $5,8 \times 10^6$ CD34⁺/кг (диапазон 1,0–9,3). Все пациенты получали профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосамида: 83,6 % – в комбинации с ингибитором кальциневрина и микофенолата мофетилом, 16,4 % – с руксолитинибом. Подробная характеристика исследуемой когорты приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемой когорты

Table 1. Characteristics of the studied cohort

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	37 (18–75)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
женский female	37 (50,7)
мужской male	36 (49,3)
Медиана времени от постановки диагноза до выполнения ТГСК (диапазон), мес Median time from diagnosis to HSCT (range), months	8,3 (3,5–32,2)
Медиана времени от ремиссии до выполнения ТГСК (диапазон), мес Median time from remission to HSCT (range), months	6,4 (1,5–29,6)
Цитогенетический риск, n (%): Cytogenetic risk, n (%):	
благоприятный favorable	3 (4,1)
промежуточный intermediate	53 (72,6)
неблагоприятный adverse	17 (23,3)
Вторичный острый миелоидный лейкоз, n (%): Secondary acute myeloid leukemia, n (%):	
нет no	52 (71,2)
да yes	21 (28,8)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Значение Value
Последний курс терапии перед ТГСК, <i>n</i> (%): Last therapy before HSCT, <i>n</i> (%):	
химиотерапия chemotherapy	65 (89)
биологическая терапия biological therapy	8 (11)
МОБ-статус перед ТГСК, <i>n</i> (%): MRD status at HSCT, <i>n</i> (%):	
отрицательный negative	34 (46,6)
положительный positive	32 (43,8)
не определялся not assessed	7 (9,6)
Режим кондиционирования, <i>n</i> (%): Conditioning regimen, <i>n</i> (%):	
миелоаблативный myeloablative	14 (19,2)
со сниженной интенсивностью reduced-intensity	59 (80,8)
Бендамустин в режиме кондиционирования, <i>n</i> (%): Bendamustine in conditioning regimen, <i>n</i> (%):	
нет no	54 (74)
да yes	19 (26)
Профилактика РТПХ, <i>n</i> (%): GVHD prophylaxis, <i>n</i> (%):	
ПТЦф + ингибитор кальциневрина + микофенолата мофетил PTCy + calcineurin inhibitor + mycophenolate mofetil	61 (83,6)
ПТЦф + руколитиниб PTCy + ruxolitinib	12 (16,4)
Источник трансплантата, <i>n</i> (%): Graft source, <i>n</i> (%):	
стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells	49 (67,1)
костный мозг bone marrow	24 (32,9)
Медиана клеточности трансплантата (диапазон), CD34 ⁺ -клетки, ×10 ⁶ /кг Median graft cellularity (range), CD34 ⁺ cells, ×10 ⁶ /kg	5,8 (1,0–9,3)

Примечание. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ – минимальная остаточная болезнь; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ПТЦф – посттрансплантационный циклофосфамид.
Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; MRD – minimal residual disease; GVHD – graft versus host disease; PTCy – post-transplant cyclophosphamide.

Исходы гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Медиана наблюдения за пациентами составила 33,5 (9,1–89,2) мес. Трехлетняя общая выживаемость

составила 65,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55,2–78,7); безрецидивная – 59,5 % (95 % ДИ 48,8–72,6); без рецидива и РТПХ – 47,7 % (95 % ДИ 37,2–61,1). Медиана приживления трансплантата составила 20 (15–31) дней. Кумулятивная частота приживления трансплантата составила 80,8 % (95 % ДИ 69,5–88,3), что транслировалось в высокую частоту безрецидивной летальности – 18 % (95 % ДИ 10–28) (рис. 1), при этом частота рецидивов составила 23 % (95 % ДИ 13–33). Кумулятивная частота острой РТПХ I–IV степени составила 38,4 % (95 % ДИ 27,2–49,4); II–IV степени – 17,8 % (95 % ДИ 10–27,4); III–IV степени – 2,7 % (95 % ДИ 0,5–8,6). Частота хронической РТПХ составила 40 % (95 % ДИ 28–51), при этом хроническая РТПХ средней и тяжелой степени диагностирована у 24 % пациентов (95 % ДИ 15–34).

Факторы, влияющие на приживление трансплантата

При анализе факторов, влияющих на приживление трансплантата, установлено, что более высокая вероятность приживления ассоциировалась с использованием СКПК в качестве источника трансплантата (отношение рисков (ОР) 2,62; 95 % ДИ 1,5–4,58; $p < 0,001$), применением миелоаблативного РК (ОР 2,29; 95 % ДИ 1,17–4,45; $p = 0,015$), увеличением дозы CD34⁺-клеток (ОР 1,17; 95 % ДИ 1,05–1,31; $p = 0,004$), проведением биологической терапии в качестве последнего курса перед алло-ТГСК по сравнению с химиотерапией (ОР 2,28; 95 % ДИ 1,33–3,91; $p = 0,003$), а также включением бендамустина в РК (ОР 2,32; 95 % ДИ 1,33–4,03; $p = 0,003$). Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 2.

Также у пациентов, получавших миелоаблативное кондиционирование, бендамустин в составе РК или СКПК в качестве источника трансплантата, отмечено более быстрое приживление трансплантата ($p = 0,017$; $p = 0,033$; $p = 0,016$ соответственно) (рис. 2, а–в). Кроме того, отмечена обратная корреляция клеточности трансплантата с временем приживления: при повышении числа CD34⁺-клеток в трансплантате скорость приживления увеличивалась ($R = -0,34$; $p = 0,009$) (рис. 2, г).

Стратегии при первичном неприживлении

Повторная гапло-ТГСК выполнена 9 пациентам в связи с первичным неприживлением. В 8 случаях донор оставался тем же, в 1 – заменен. В 5 случаях источник трансплантата изменен с костного мозга на СКПК, в 4 случаях повторно использованы СКПК. Кумулятивная частота приживления после повторной гапло-ТГСК составила 55,6 % (95 % ДИ 16,9–82,3), 3-летняя общая выживаемость – 44,4 % (95 % ДИ 21,4–92,3).

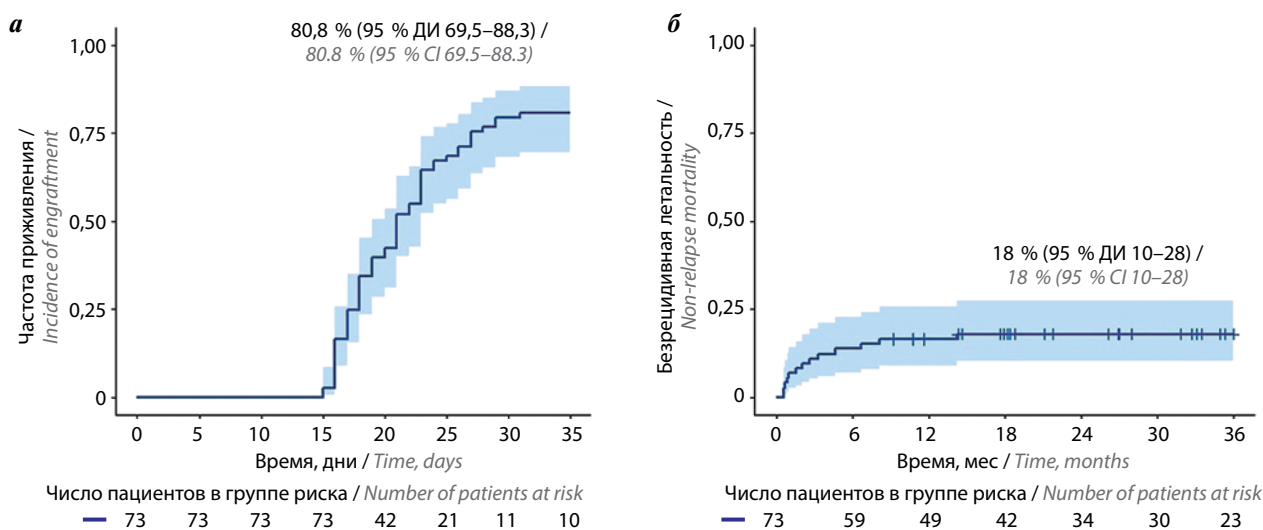


Рис. 1. Кумулятивная частота приживления трансплантата (а) и безрецидивной летальности (б). ДИ – доверительный интервал
Fig. 1. Cumulative incidence of engraftment (a) and non-relapse mortality (b). CI – confidence interval

Таблица 2. Результаты анализа факторов, влияющих на кумулятивную частоту приживления трансплантата
Table 2. Analysis of factors affecting the cumulative incidence of engraftment

Фактор Factor	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	p
Возраст Age	1	0,98–1,01	0,91
Вторичный ОМЛ Secondary AML	0,76	0,44–1,29	0,31
Биологическая терапия перед ТГСК Biological therapy before HSCT	2,28	1,33–3,91	0,003
МОБ ⁺ MRD ⁺	1,12	0,68–1,85	0,66
Неблагоприятный цитогенетический риск Adverse cytogenetic risk	1,46	0,75–2,81	0,26
Миелоаблативный режим кондиционирования Myeloablative conditioning regimen	2,29	1,17–4,45	0,015
Бендамустин в режиме кондиционирования Bendamustine in conditioning regimen	2,32	1,33–4,03	0,003
СКПК PBSC	2,62	1,5–4,58	<0,001
Количество CD34 ⁺ -клеток CD34 ⁺ cells count	1,17	1,05–1,31	0,004

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОБ – минимальная остаточная болезнь; СКПК – стволовые клетки периферической крови. Жирным выделены значения $p < 0,05$.
Note. HR – hazard ratio; CI – confidence interval; AML – acute myeloid leukemia HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; MRD – minimal residual disease; PBSC – peripheral blood stem cells. p -values $< 0,05$ are highlighted in bold.

Обсуждение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора, как правило, выполняется пациентам с ОМЛ, для которых показания к трансплантации не вызывают сомнений ввиду неблагоприятного прогноза основного заболевания. В связи с этим когорта пациентов, перенесших гапло-ТГСК, изначально характеризуется высоким

риском рецидива и общей неблагоприятной прогностической значимостью [12].

Одной из ключевых проблем гапло-ТГСК, подчеркнутых в настоящем исследовании, является высокая частота первичного неприживления трансплантата, что напрямую влияет на увеличение безрецидивной летальности и снижение общей выживаемости. С учетом важности полноценного восстановления донор-

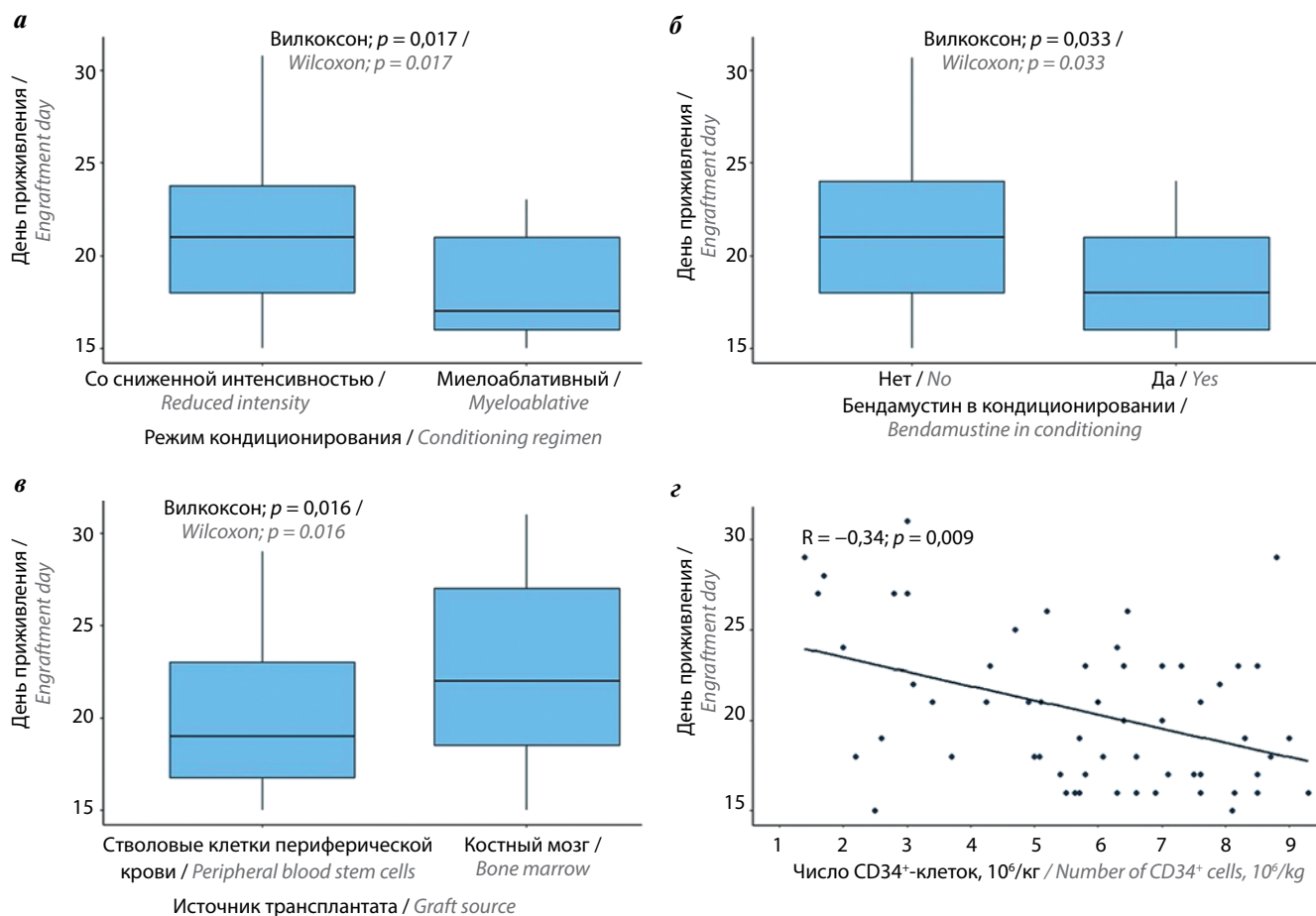


Рис. 2. Время до приживления трансплантата в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (а), включения бендамустина в режим кондиционирования (б), источника трансплантата (в) и количества CD34⁺-клеток (г)
Fig. 2. Time to engraftment depending on the intensity of the conditioning regimen (a), the inclusion of bendamustine in the conditioning regimen (б), the graft source (в), and the CD34⁺ cells count (г)

ского кроветворения крайне необходимы разработка и исследование подходов, направленных на увеличение частоты приживления.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что использование СКПК в качестве источника трансплантата, а также миелоаблативных РК ассоциировано с лучшими показателями приживления трансплантата, что соотносится с опубликованными данными литературы [14–16].

Дополнительный интерес представляет экспериментальный метод, предполагающий включение бендамустина в РК. В настоящем исследовании применение данной стратегии ассоциировалось с повышением вероятности приживления трансплантата, что соотносится с результатами исследования, проведенного на большей когорте пациентов с острыми лейкозами после гапло-ТГСК [18].

Примечательно, что вероятность приживления трансплантата оказалась выше у пациентов, получавших биологическую терапию на основе венетоклакса в качестве последнего курса перед трансплантацией, по сравнению с пациентами, получавшими стандартные химиотерапевтические протоколы. Данный эффект может быть обусловлен как меньшим повреждением

гемопоэтических ниш, так и действием венетоклакса в качестве анти-В-клеточной терапии, модулирующей Т-клеточный компартмент, участвующий в отторжении, что требует дополнительного изучения [22, 23]. В настоящий момент разрабатываются стратегии включения венетоклакса, в том числе в РК [24].

Первичное неприживление трансплантата остается крайне неблагоприятным прогностическим фактором, однако современные трансплантационные технологии, усовершенствованные схемы инфекционного контроля и сопроводительной терапии позволяют предпринимать попытки повторной трансплантации и добиваться успешного восстановления донорского кроветворения у значительной части пациентов [13].

Основным ограничением настоящего исследования является относительно небольшой размер выборки, что не позволяет провести полноценный многофакторный анализ влияния отдельных факторов на вероятность приживления трансплантата и отдаленные исходы. Расширение когорты пациентов в дальнейших исследованиях позволит уточнить полученные результаты и разработать более точные прогностические модели и стратегии предотвращения потери трансплантата при гапло-ТГСК.

Заключение

Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается терапевтической опцией для пациентов с ОМЛ в 1-й ремиссии, не имеющих полностью совместимого донора, однако ее эффективность во многом определяется риском первичного неприживания трансплантата. Показано, что использование СКПК, миелоаблативного кондиционирования и включение бендамустина в РК ассоциировались с более высокой вероятностью приживания. Дополни-

тельный интерес представляет выявленный положительный эффект предшествующей биологической терапии на основе венетоклакса. Несмотря на высокий риск трансплантационной летальности, повторная трансплантация остается возможным терапевтическим подходом, позволяющим достичь приживания у части пациентов. Необходимы дальнейшие исследования с расширенной выборкой для уточнения факторов, влияющих на исходы гаплоидентичной трансплантации, и оптимизации стратегии ее проведения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Ciceri F. et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2024;59(6):803–12. DOI: 10.1038/s41409-024-02248-9
2. Cusatis R., Litovich C., Feng Z. et al. Current trends and outcomes in cellular therapy activity in the United States, including prospective Patient Reported Outcomes data collection within the CIBMTR registry. *Transplant Cell Ther* 2024;30(9):917.e1–7. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.06.021
3. Kindwall-Keller T.L., Ballen K.K. Alternative donor graft sources for adults with hematologic malignancies: a donor for all patients in 2017! *Oncologist* 2017;22(9):1125–34. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0009
4. Gragert L., Eapen M., Williams E. et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371(4):339–48. DOI: 10.1056/NEJMs1311707
5. Dehn J., Buck K., Maers M. et al. 8/8 and 10/10 high-resolution match rate for the be the match unrelated donor registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(1):137–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.002
6. Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А. и др. Фактор времени и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2024;69(3):276–84. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284
7. Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Vasilyeva V.A. et al. The time factor and the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2024;69(3):276–84. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-276-284
7. Anasetti C., Beatty P.G., Storb R. et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol* 1990;29(2):79–91. DOI: 10.1016/0198-8859(90)90071-v
8. Dey B.R., Spitzer T.R. Current status of haploidentical stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006;135(4):423–37. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06300.x
9. Beynarovich A.V., Babenko E.V., Moiseev I.S. et al. Haploidentical stem cell transplantation in adults for the treatment of hematologic diseases: results of a single center (CIC725). *Cell Ther Transplant* 2019;8(1):26–35. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-1-26-35
10. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(6):641–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005
11. Phelan R., Chen M., Bupp C. et al. Updated trends in hematopoietic cell transplantation in the United States with an additional focus on adolescent and young adult transplantation activity and outcomes. *Transplant Cell Ther* 2022;28(7):409.e1–10. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.04.012
12. Zhogolev D.K., Bondarenko S.N., Smirnova A.G. et al. Role of haploidentical donor in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with cyclophosphamide-based GvHD prophylaxis regimens in first remission of acute myeloid leukemia. *Cell Ther Transplant* 2024;13(3):20–30. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-3-20-30
13. Rudakova T.A., Yakimenko E.S., Volkov N.P. et al. Salvage second allogeneic stem cell transplantation for primary and secondary graft failure in adult patients. *Cell Ther Transplant* 2023;12(2):15–22. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2023-12-2-15-22
14. Ruggeri A., Labopin M., Bacigalupo A. et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer* 2018;124(7):1428–37. DOI: 10.1002/cncr.31228
15. Jiménez-Antolínez V., Colunga-Pedraza J., Gómez-De León A. et al. Lesson learned in pediatric haploidentical transplantation in a low-resource environment: delivering melphalan IV and using low dose radiation reduce graft failure. *Hematology* 2024;29(1):2335417. DOI: 10.1080/16078454.2024.2335417
16. Kharya G., Jaiswal S.R., Bhat S. et al. Impact of conditioning regimen and graft-versus-host disease prophylaxis on the outcome of haploidentical peripheral blood stem cell transplantation for high-risk severe aplastic anemia in children and young adults: a report from the Pediatric Severe Aplastic Anemia Consortium of India. *Transplant Cell Ther* 2023;29(3):199.e1–10. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.12.010
17. Alessandrino E.P., Bernasconi P., Colombo A.A. et al. Thiotepa and fludarabine (TT-FLUDA) as conditioning regimen in poor candidates for conventional allogeneic hemopoietic stem cell transplant. *Ann Hematol* 2001;80(9):521–4. DOI: 10.1007/s002770100344
18. Moiseev I.S., Cherkashina A.N., Rudakova T.A. et al. Low incidence of primary graft failure with bendamustine, fludarabine, and busulfan conditioning prior to haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2024;17(4):219–26. DOI: 10.4103/hemoncstem.HEMONCSTEM-D-24-00026
19. Ciurea S.O., Thall P.F., Milton D.R. et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1392–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.001
20. Ciurea S.O., Cao K., Fernandez-Vina M. et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(5):521–34. DOI: 10.1038/s41409-017-0062-8

21. Ciurea S.O., Al Malki M.M., Kongtim P. et al. Treatment of all sensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv* 2021;5(20):4031–43. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004862
22. 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
23. Vlachonikola E., Sofou E., Gerousi M. et al. Longitudinal profiling of the T cell compartment in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. *Blood* 2022;140(Suppl 1):9891–2. DOI: 10.1182/blood-2022-162173
24. Cao X.Y., Chen J.Q., Wang H. et al. Addition of venetoclax to myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in high-risk AML. *Ann Med* 2023;55(1):388–400. DOI: 10.1080/07853890.2022.2164610

Вклад авторов

Д.К. Жоголев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;
С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин: окончательное одобрение статьи, административная поддержка;
А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова: предоставление материалов исследования;
Д.А. Чернышова: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

D.K. Zhogolev: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
S.N. Bondarenko, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin: final article approval, administrative support;
A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova: provision of research materials;
D.A. Chernyshova: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.К. Жоголев / D.K. Zhogolev: <https://orcid.org/0000-0002-6715-0340>
С.Н. Бондаренко / S.N. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>
А.Г. Смирнова / A.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>
Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>
Д.А. Чернышова / D.A. Chernyshova: <https://orcid.org/0009-0007-0506-6438>
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local biomedical ethics committee of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.