

ABO-несовместимость при аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток: анализ 15-летнего опыта НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой

М.А. Кучер, Д.Э. Певцов, О.А. Макаренко, А.Л. Алянский, Н.Е. Иванова, М.А. Эстрина, Е.В. Бабенко, Б.Б. Баховадинов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт 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. Рентгена, 12

Контакты: Максим Анатольевич Кучер doctorkucher@yandex.ru

Введение. Наличие несовместимости по антигенам эритроцитов системы ABO при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) может являться провоцирующим фактором в развитии иммунологических осложнений, снижать эффективность лечения.

Материалы и методы. В исследование, проводившееся с мая 1999 г. по декабрь 2015 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, включен 1131 пациент с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями, которым было выполнено 1428 аллоТГСК: от неродственного донора – 814 (57,0 %), от родственного – 344 (24,1 %); от гаплоидентичного – 267 (18,7 %), из пуповинной крови – у 3 (0,2 %). Возраст больных составил 0–76 лет, медиана – 25 лет.

Результаты. В 52,6 % случаев ($n = 780$) определялась ABO-несовместимость: большая – в 37,8 % ($n = 295$); малая – в 45,4 % ($n = 354$); комбинированная – в 16,8 % ($n = 131$). Наличие ABO-несовместимости при аллоТГСК не оказывало влияния на общую выживаемость ($p = 0,56$) и увеличение частоты острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) ($p = 0,2$). Выявлено увеличение частоты острой РТПХ при комбинации немиелоаблативного режима кондиционирования и ABO-несовместимости – 30,8 % по сравнению с миелоаблативным – 15,3 % ($p = 0,002$).

Заключение. Наличие ABO-несовместимости не является лимитирующим фактором при проведении аллоТГСК, однако предъявляет высокие требования к профилактике иммунных осложнений и гемотрансфузионной сопроводительной терапии.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ABO-несовместимость

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-49-55

ABO-incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 15-years experience of R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation

M.A. Kucher, D.E. Pevtsov, O.A. Makarenko, A.L. Alyanskiy, N.E. Ivanova, M.A. Estrina, E.V. Babenko, B.B. Bakhovadinov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev

R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation,
Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St.,
Saint Petersburg, 197022, Russia

Introduction. ABO-incompatibility in different types of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) may be an additional aggravating factor for the development of immunological complications and decrease treatment efficacy.

Materials and methods. From May 1999 to December 2015 in R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation 1131 patients with malignancies and hereditary diseases were included to the study, which were performed 1428 allogeneic HSCT: allogeneic unrelated – 814 (57.0 %), allogeneic related – 344 (24.1 %), haploidentical – 267 (18.7 %), umbilical cord blood in 3 patients (0.2 %). Age was 0–76 years, median – 25 years.

Results. In 54.6 % of cases ($n = 780$) ABO-incompatibility was determined: major – 37.8 % ($n = 295$); minor – 45.4 % ($n = 354$); combined – 16.8 % ($n = 131$). ABO-incompatibility in allogeneic HSCT did not influence overall survival ($p = 0.56$), frequency of acute graft-versus-host disease (GVHD) ($p = 0.2$). There was an increased frequency of acute GVHD in combination with reduced intensity conditioning regimens and ABO-incompatibility (30.8 %) compared with myeloablative regimens (15.3 %; $p = 0.002$).

Conclusion. The presence of ABO-incompatibility is not a limiting factor to perform allogeneic HSCT, however, it demands high quality prophylaxis and sophisticated transfusion therapy to prevent immune complications.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, ABO-incompatibility

Введение

В последние годы аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) стала рутинным методом лечения целого ряда онкологических, гематологических и наследственных заболеваний [1]. К 2012 г. общее число выполненных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у взрослых и детей превысило 1 млн [2].

Наиболее важным фактором успеха при проведении аллоТГСК является совместимость по HLA-системе тканевых антигенов между донором и реципиентом гемопоэтических стволовых клеток. От степени совместимости во многом зависит вероятность приживления трансплантата, развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

На сегодняшний день недостаточно точно определена роль АВ0-несовместимости, которая встречается в 25–50 % случаев, в качестве прогностического фактора развития осложнений при проведении аллоТГСК [3, 4]. Результаты исследований указывают на то, что АВ0-несовместимость способствует росту частоты осложнений, таких как острая РТПХ [5], острый и отсроченный гемолиз, парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) [6], аутоиммунная гемолитическая анемия [7]; уменьшает эффективность лечения за счет удлинения сроков приживления трансплантата [8], увеличения риска его неприживления [9], повышения летальности и снижения качества жизни [10, 11]. В то же время исследования, посвященные АВ0-несовместимости, часто имеют прямо противоположные результаты и не выявляют ее негативного влияния на исход лечения [5, 12, 13]. Неоднозначность выводов свидетельствует о необходимости проведения исследований в этой области.

Существует 3 варианта АВ0-несовместимости: малая (20–25 % всех случаев ТГСК), большая (20–25 %) и комбинированная (5 %) (табл. 1).

Материалы и методы

В исследование, проводившееся с мая 1999 г. по декабрь 2015 г. в НИИ детской онкологии, гематологии

и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, включен 1131 пациент с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями, которым было выполнено 1428 аллоТГСК: от неродственного донора – 814 (57 %), от родственного – 344 (24,1 %), от гаплоидентичного – 267 (18,7 %), из пуповинной крови – 3 (0,2 %). Возраст больных составил 0–76 лет, медиана – 25 лет. Преобладали пациенты с лейкозами: острый миелобластный лейкоз – 37 % ($n = 602$), острый лимфобластный лейкоз – 30 % ($n = 501$), хронический миелолейкоз – 6 % ($n = 94$). Пациенты с лимфомой Ходжкина ($n = 70$) и неходжкинскими лимфомами ($n = 42$) составили 7 %, миелодиспластическим синдромом – 2 % ($n = 77$), апластической анемией – 1,5 % ($n = 57$), врожденными заболеваниями – 1,5 % ($n = 54$).

При анализе полученных данных использовали общепринятые определения и классификации осложнений после ТГСК [15]. Приживлением трансплантата считали 1-й день повышения абсолютного числа нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови в течение 3 последовательных дней без дополнительной стимуляции гемопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Приживлением эритроидного ростка считали уровень ретикулоцитов $> 1\%$ ($30 \times 10^{12}/\text{л}$) в периферической крови, 100 % донорский химеризм, отсутствие или снижение изогемагглютининов реципиента, независимость от гемотрансфузий. Приживлением мегакариоцитарного ростка считали стойкое повышение уровня тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней и более без трансфузий тромбоцитного концентрата.

ПККА определялась при обнаружении в аспирате костного мозга миелоидного, лимфоидного и мегакариоцитарного ростков, при отсутствии предшественников эритропоэза (эритробластов) и ретикулоцитопении в периферической крови. Диагностику и стадирование острой РТПХ проводили, ориентируясь на общепринятые критерии согласительной конференции по проблемам РТПХ [16].

Определение группы крови осуществляли с помощью стандартных методик в геле (Bio-Rad Laboratories). Для

Таблица 1. Виды несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0 [14]

Реципиент	Донор			
	0 (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
0 (I)	–	Большая	Большая	Большая
A (II)	Малая	–	Комбинированная	Большая
B (III)	Малая	Комбинированная	–	Большая
AB (IV)	Малая	Малая	Малая	–

Примечание. Малая АВ0-несовместимость определяется при трансфузии реципиенту донорского трансплантата с изоагглютинами α и β (группа донора 0 (I) реципиенту с групповой принадлежностью A (II) или B (III) или группа донора A (II) или B (III) реципиенту с группой AB (IV)); большая АВ0-несовместимость характеризуется наличием в плазме реципиента изоагглютининов к антигенам эритроцитов системы АВ0 донора; при комбинированной АВ0-несовместимости антигены и изоагглютинины присутствуют как в донорском трансплантате, так и у реципиента.

выполнения прямого антиглобулинового теста использовали стандартную гелевую методику (IDLiss Coombs, DC-Screening I, Bio-Rad Laboratories).

В качестве профилактики трансфузионных и иммунных осложнений при большой АВ0-несовместимости перед инфузией трансплантата проводили удаление несовместимых эритроцитов (седиментация с 6 % гидроксипроксиэтилкрахмалом), при малой – удаление плазмы путем центрифугирования, при комбинированной применяли сочетание методов.

В случае проведения ТГСК при наличии групповой несовместимости между донором и реципиентом заместительную гемотрансфузионную терапию осуществляли согласно общепринятым рекомендациям [17].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью приложения Microsoft Excel 2007 и программы IBM SPSS Statistics v. 13.0, с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, критерия Стьюдента, таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона, непараметрического метода сравнения выборок – критерия Манна–Уитни, многофакторного анализа – регрессии Кокса. Общую выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Майера с log-rank-тестом, для сравнения выживаемости в группах использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Различия между отдельными показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении аллоТГСК от родственного, неродственного и гаплоидентичного доноров ($n = 1428$) в 52,6 % случаев ($n = 780$) определялась АВ0-несовместимость, что является несколько более высокой частотой по сравнению с данными мировой литературы в результате вариативности полиморфизма генов у многонационального населения граждан Российской Федерации и значимого числа неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток из международных регистров. Распределение вариантов АВ0-несовместимости соответствовало общим тенденциям: большая – 37,8 % ($n = 295$), малая – 45,4 % ($n = 354$), комбинированная – 16,8 % ($n = 131$). Анализ эффективности аллоТГСК и течения посттрансплантационного периода проводили в зависимости от варианта АВ0-несовместимости. В 4 группах реципиентов гемопоэтических стволовых клеток различия в равной доле отмечали в степени HLA-совместимости, количестве CD34⁺ и источнике трансплантата, что указывает на однородность групп сравнения (табл. 2).

При анализе влияния АВ0-несовместимости на общую выживаемость в зависимости от вида аллоТГСК – от родственного, неродственного, гаплоидентичного доноров, из пуповинной крови – не было получено данных, указывающих на увеличение летальности ($p = 0,56$; $\chi^2 = 2$). Пятилетняя общая выживаемость составила

Таблица 2. Характеристика пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного и родственного доноров в зависимости от варианта АВ0-несовместимости

Характеристика	Число пациентов					p
	Всего (n = 1158)	АВ0-несовместимость				
		совместимы (n = 510)	большая (n = 237)	малая (n = 294)	комбинированная (n = 117)	
Возраст (медиана), лет	24 (0–68)	24 (1–67)	26 (0–62)	26 (0–68)	25 (2–64)	0,4
Пол, мужской/женский	642/516	294/216	126/111	164/130	58/59	0,37
Пол донора, мужской/женский	722/398	318/177	144/83	187/83	73/39	0,97
Статус заболевания до ТГСК: ремиссия рецидив/прогрессирование	836 306	362 143	168 64	222 68	84 31	0,5
Режим кондиционирования: миелоаблативный немиелоаблативный без режима	329 815 14	149 352 9	62 172 3	85 207 2	33 84 0	0,63
HLA-совместимость: полная неполная	977 169	448 55	196 39	232 59	101 16	0,003
Источник трансплантата: КМ ПСКК КМ + ПСКК	497 650 11	253 251 6	93 144 0	108 183 3	43 72 2	0,002
CD34 ⁺ × 10 ⁶ /кг, медиана	5,40	5,24	5,25	5,84	5,66	0,02

Примечание. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КМ – костный мозг; ПСКК – периферические стволовые клетки крови.

в случае АВ0-совместимых ТГСК 53,4 %, при большой АВ0-несовместимости – 49,2 %, малой – 51,1 %, комбинированной – 49,6 % (рис. 1).

Наличие АВ0-несовместимости при отдельных видах аллоТГСК в контрольных точках Д+100, Д+365, Д+1000 не влияло на общую выживаемость ($p = 0,8$; $\chi^2 = 0,6$ – на примере аллоТГСК от неродственного донора). Мнение и данные авторов относительно негативного эффекта АВ0-несовместимости на общую выживаемость носят противоречивый характер – большинство из них не отмечают ее снижения. Результаты 10-летнего опыта работы ($n = 1108$) французской группы указывают на влияние малой АВ0-несовместимости на общую выживаемость при немиелоаблативных режимах кондиционирования наряду с отсутствием ремиссии и включением антитимоцитарного глобулина (тимоглобулина) > 10 мг/кг в схемы профилактики РТПХ [18].

В настоящем исследовании только малая АВ0-несовместимость при аллоТГСК от родственного ($n = 157$) и гаплоидентичного донора ($n = 79$) являлась фактором риска, оказывающим влияние на 3-летнюю выживаемость ($p = 0,01$; $\chi^2 = 10,3$ и $p = 0,002$; $\chi^2 = 15,3$ соответственно) (рис. 2). Однако стоит отметить небольшую группу наблюдения в данном случае, что требует анализа большей по численности когорты пациентов.

Важный вопрос о влиянии АВ0-несовместимости на частоту возникновения и степень тяжести острой РТПХ остается спорным: в ряде публикаций отмечена более высокая частота острой РТПХ III–IV степени при большой и малой АВ0-несовместимости [8]. С другой

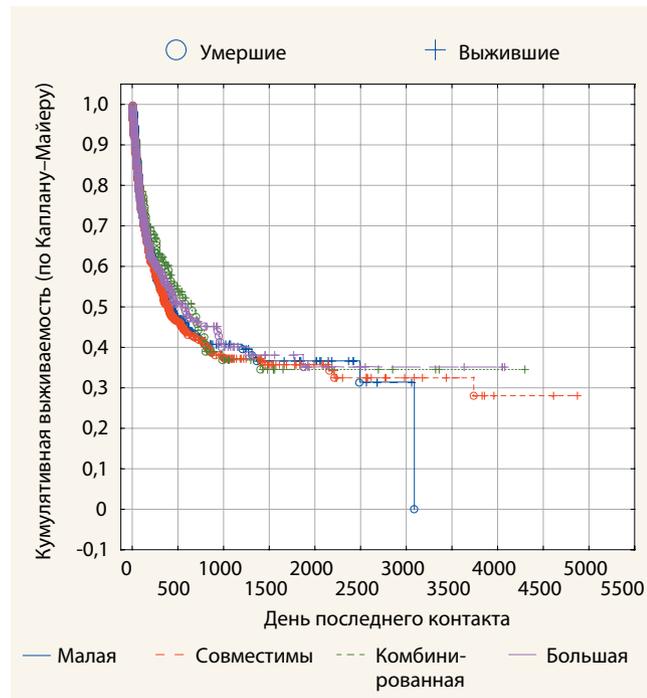


Рис. 1. Общая выживаемость при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от варианта АВ0-несовместимости

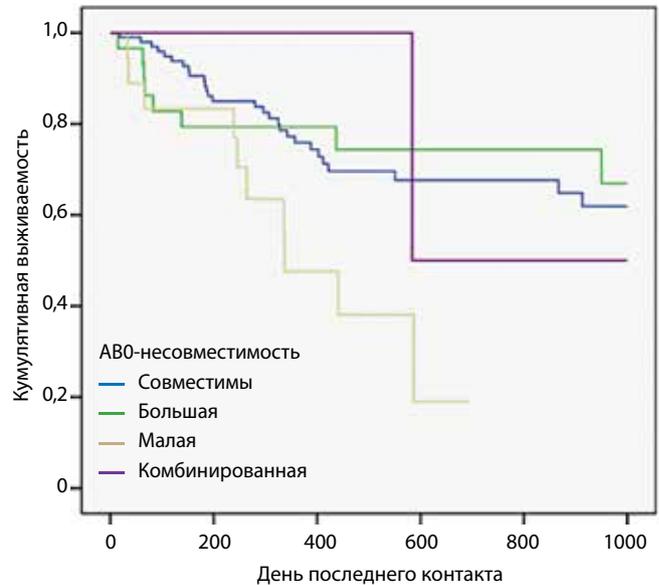


Рис. 2. Общая 3-летняя выживаемость при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от родственного донора в зависимости от АВ0-несовместимости ($p = 0,01$; $\chi^2 = 10,3$)

стороны, группа ученых из Сиэтла по данным Национальной программы доноров костного мозга США не выявила существенной разницы в частоте развития острой РТПХ в зависимости от АВ0-несовместимости [19].

В нашем исследовании у пациентов с аллоТГСК от неродственного, родственного и гаплоидентичного доноров при наличии АВ0-несовместимости не отмечалось увеличения частоты развития острой РТПХ ($p = 0,2$; $\chi^2 = 4,3$ и $p = 0,37$; $\chi^2 = 3,0$ соответственно).

Однако с учетом вероятности персистенции клеток иммунной системы реципиента при использовании немиелоаблативных режимов кондиционирования и возможности потенцирования иммунологического конфликта проводили анализ совместного влияния АВ0-несовместимости и вида схемы кондиционирования на течение посттрансплантационного периода. Полученные данные указывают на отсутствие различий в увеличении летальности при АВ0-несовместимости как при миелоаблативных, так и при немиелоаблативных режимах кондиционирования в 3 контрольных точках: Д+100, Д+365, Д+1000 ($p = 0,7$ и $p = 0,1$ соответственно).

В ходе оценки влияния режима кондиционирования на развитие острой РТПХ выявлено увеличение частоты при использовании немиелоаблативных режимов кондиционирования (30,8 %) по сравнению с миелоаблативными (15,3 %; $p = 0,002$; $\chi^2 = 12,8$) вне зависимости от степени совместимости по системе АВ0.

Ключевым аспектом ТГСК, от которого во многом зависит исход лечения, является факт и сроки приживления трансплантата. По результатам проведенной работы восстановление лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9$ /л фиксировалось на $(20,0 \pm 10,4)$ -е сутки (медиана 18 сут) после ТГСК; нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9$ /л – на $(20,7 \pm 9,6)$ -е

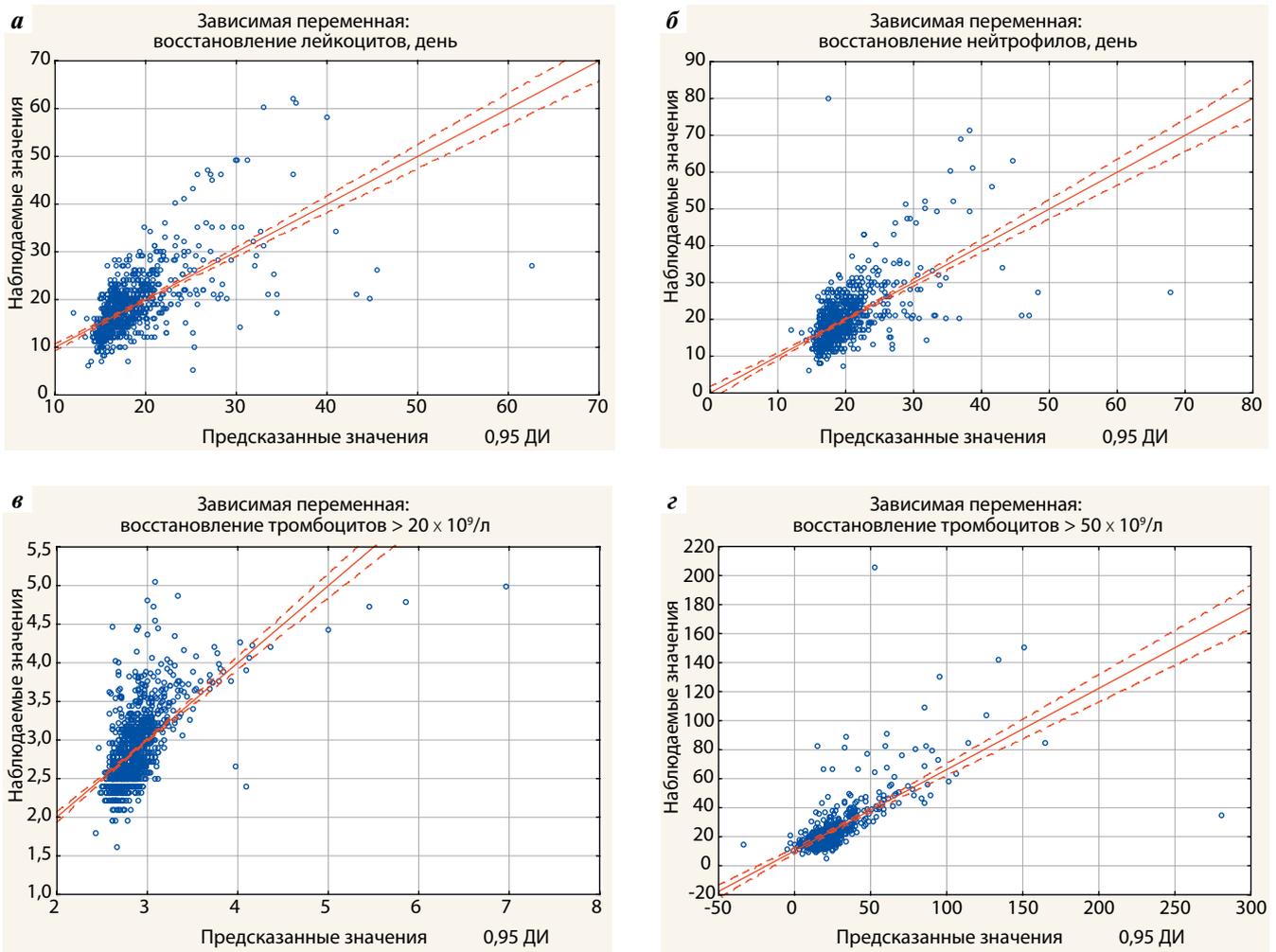


Рис. 3. Сроки приживления трансплантата при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (данные регрессионного анализа): а – восстановление лейкоцитов > $1,0 \times 10^9/\text{л}$; б – восстановление нейтрофилов > $0,5 \times 10^9/\text{л}$; в – восстановление тромбоцитов > $20 \times 10^9/\text{л}$; г – восстановление тромбоцитов > $50 \times 10^9/\text{л}$. ДИ – доверительный интервал

сутки (медиана 19 сут); тромбоцитов > $20 \times 10^9/\text{л}$ – на ($20,2 \pm 13,6$)-е сутки (медиана 16 сут); тромбоцитов > $50 \times 10^9/\text{л}$ – на ($24,0 \pm 17,1$)-е сутки (медиана 19 сут) (рис. 3). Наиболее значимыми факторами, влияющими на сроки приживления трансплантата, по данным регрессионного анализа, были степень HLA-совместимости (log worth 15,10), источник трансплантата (7,05), вид ТГСК (6,40), режим кондиционирования (4,05). В свою очередь, АВ0-несовместимость не имела определяющего влияния (0,87) на сроки приживления нейтрофилов и мегакариоцитарного роста.

Однако на примере 240 реципиентов аллоТГСК отмечено удлинение сроков восстановления эритроидного роста (Д+50) в группе пациентов с АВ0-несовместимым источником донорского трансплантата по сравнению с совместимым: 23,8 и 10,0 % соответственно ($p = 0,01$). Влияние варианта АВ0-несовместимости на сроки приживления трансплантата, в частности эритроидного роста, находит отражение в увеличении объема и интенсивности гемотрансфузионной терапии в посттрансплантационном периоде ($p = 0,003$). Среднее число трансфузий компонентов крови составило 25,0

при большой АВ0-несовместимости ($p = 0,001$), 16,5 – при малой ($p = 0,006$), 13,6 – при комбинированной ($p = 0,005$), 15,1 – при совместимых ТГСК ($p = 0,001$).

Особое внимание ученые уделяют вопросам развития осложнений, связанных с АВ0-несовместимостью. Клинические проявления в данном случае могут быть обусловлены локализацией иммуноактивных антигенов системы АВ0, которые представлены не только на эритроцитах, но и на других клетках и тканях организма: тромбоцитах, лимфоцитах, эндотелии сосудов и органов (почек, печени, сердца); циркулируют в плазме [20]. Эта особенность определяет системность наблюдаемых реакций.

По нашим данным выявлена вероятность развития иммунных осложнений при наличии АВ0-несовместимости, таких как острый и отсроченный гемолиз, ПККА, иммунная тромбоцитопения ($p = 0,022$) (табл. 3). Невысокое число случаев и низкая летальность ($n = 3$) могут указывать на адекватную профилактику, своевременное и эффективное лечение. Однако стоит отметить, что из-за трудностей в разграничении симптомов и критериев в диагностике иммунных осложнений

Таблица 3. Развитие иммунных осложнений при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от родственного и неродственного доноров в зависимости от варианта АВ0-несовместимости

Осложнение	Число пациентов					p
	Всего (n = 1158)	АВ0-несовместимость				
		совместимы (n = 510)	большая (n = 237)	малая (n = 294)	комбинированная (n = 117)	
Иммунные осложнения: иммунный гемолиз парциальная красноклеточная аплазия иммунная тромбоцитопения	19 9 5	4 1 2	7 8 2	6 0 1	2 0 0	0,022
Острая РТПХ	543 (47 %)	229 (45 %)	109 (46,2 %)	140 (47,6 %)	65 (55,6 %)	0,22
Хроническая РТПХ	260 (22,6 %)	114 (9,9 %)	46 (4,0 %)	62 (5,4 %)	38 (3,3 %)	0,037

Примечание. РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

некоторые лабораторные синдромокомплексы могли быть перекрестными, что затрудняло выявление вышеуказанных осложнений.

Заключение

Представленные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что наличие АВ0-несовместимости не является определяющим фактором при оценке общей выживаемости в случае аллотГСК, однако может приводить к развитию иммунных осложнений, таких как острый и отсроченный гемолиз,

ПККА, иммунная тромбоцитопения. Основанная на варианте АВ0-несовместимости заместительная гемотранфузионная терапия и методы модификации донорского трансплантата (седиментация с 6 % гидроксипропилкрахмалом, удаление плазмы или сочетание технологий) позволяют добиться низкой частоты и степени выраженности иммунных осложнений.

Для получения убедительных данных о влиянии АВ0-несовместимости на развитие острой РТПХ и других ассоциированных с ней осложнений требуется большее количество наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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. [Afanas'ev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2015;2(2):28–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42.
- Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. Bone Marrow Transplant 2015;50(4):476–82. DOI: 10.1038/bmt.2014.312. PMID: 25642761.
- Rowley S.D., Donato M.L., Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2011;46(9):1167–85. DOI: 10.1038/bmt.2011.135. PMID: 21897398.
- Worel N. АВ0-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Med Hemother 2016;43(1):3–12. DOI: 10.1159/000441507. PMID: 27022317.
- Seebach J.D., Stussi G., Passweg J.R. et al. АВ0 blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11(12):1006–13. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.07.015. PMID: 16338623.
- Worel N., Greinix H.T., Schneider B. et al. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major АВ0 mismatch means problems. Transfusion 2000;40(5):543–50. PMID: 10827256.
- Ahmed I., Teruya J., Murray-Krezan C., Krance R. The incidence of autoimmune hemolytic anemia in pediatric hematopoietic stem cell recipients post-first and post-second hematopoietic stem cell transplant. Pediatr Transplant 2015;19(4):391–8. DOI: 10.1111/ptr.12455. PMID: 25809012.
- Kimura F., Sato K., Kobayashi S. et al. Impact of АВ0-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. Haematologica 2008;93(11):1686–93. DOI: 10.3324/haematol.12933. PMID: 18835834.
- Remberger M., Watz E., Ringden O. et al. Major АВ0 blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13(6):675–82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.01.084. PMID: 17531777.
- Jagasia M., Arora M., Flowers M.E. et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood 2012;119(1):296–307. DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265. PMID: 22010102.
- Inamoto Y., Storer B.E., Petersdorf E.W. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. Blood 2013;121(25):5098–103. DOI: 10.1182/blood-2012-10-464198. PMID: 23547053.
- Atay D., Erbey F., Akcay A., Ozturk G. Is АВ0 mismatch another risk factor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric thalassemic patients? Pediatr Transplant 2015;19(6):645–51. DOI: 10.1111/ptr.12552. PMID: 26156679.

13. Gutiérrez-Aguirre C.H., Gómez-De-León A., Alatorre-Ricardo J. et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion* 2014;54(5): 1269–77. DOI: 10.1111/trf.12466. PMID: 24898453.
14. Worel N., Kalhs P. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2008;93(11):1605–7. DOI: 10.3324/haematol.2008.001057. PMID: 18978296.
15. Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. II Конгресс гематологов России, 2014. [The National Society of Hematology. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia of adults. II Congress of Russian Hematologists, 2014. (In Russ.)].
16. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P. et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(6):825–8. PMID: 7581076.
17. Booth G.S., Gehrie E.A., Bolan C.D., Savani B.N. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1152–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.03.018. PMID: 23571461.
18. Michallet M., Le Q.H., Mohty M. et al. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Exp Hematol* 2008;36(5):535–44. DOI: 10.1016/j.exphem.2008.01.017. PMID: 18346838.
19. Goldman J., Liesveld J., Nichols D. et al. ABO incompatibility between donor and recipient and clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2003;27(6):489–91. PMID: 12648507.
20. Gehrie E.A., Cates J.M., Nian H. et al. Blood group A antigen expression on cardiac endothelium is highly individualized: possible implications for transplantation. *Cardiovasc Pathol* 2013;22(4):251–6. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.10.007. PMID: 23290353.