

РОЛЬ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Щекина А. Е.^{*}, Галстян Г. М., Дроков М.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) нередко сопровождается возникновением угрожающих жизни осложнений.

Цель — анализ причин возникновения и эффективности лечения угрожающих жизни осложнений, возникающих у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК).

Основные сведения. В связи с развитием угрожающих жизни осложнений от 10 до 50% реципиентов алло-ГСК нуждаются в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Причинами госпитализации в ОРИТ являются острая дыхательная недостаточность, сепсис, реакция «трансплантат против хозяина», веноокклюзионная болезнь, тромботическая микроангиопатия, синдром высвобождения цитокинов, синдром приживления и др. Риск развития угрожающих жизни состояний зависит от режима кондиционирования, типа донора, источника трансплантата, гематологического статуса и коморбидности больных. Основными прогностическими факторами, определяющими неблагоприятный исход реципиентов алло-ГСК в ОРИТ, являются выраженность полиорганной дисфункции, потребность в проведении методов жизнеобеспечения.

Ключевые слова: интенсивная терапия, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, критические состояния, ИВЛ, исходы лечения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Щекина А.Е., Галстян Г.М., Дроков М.Ю. Роль интенсивной терапии при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(2): 216–239. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-216-239>

ROLE OF THE INTENSIVE CARE IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Shchekina A. E., Galstyan G. M., Drokov M.Y.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is often complicated by life-threatening conditions.

Aim — an analysis of the life-threatening complications in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCs)

Main findings. From 10 to 50 % of allo-HSC recipients need to be admitted to the intensive care unit (ICU) due to the development of life-threatening complications. The reasons for ICU admission are acute respiratory failure, sepsis, graft-versus-host disease, veno-occlusive disease, thrombotic microangiopathy, cytokine release syndrome, engraftment syndrome, etc. Conditioning regimen, donor type, stem cell source, underlying disease state and patient comorbidity are the risk factors associated with development of life-threatening conditions. The main prognostic factors of unfavorable ICU outcomes in allo-HSC recipients are the severity of multiple organ dysfunction and the need for organ support.

Keywords: intensive care, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, critical illness, mechanical ventilation, outcomes

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shchekina A.E., Galstyan G.M., Drokov M.Y. Role of the intensive care in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2022; 67(2): 216–239 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-216-239>

Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет добиться длительных ремиссий или даже полного излечения при многих онкогематологических заболеваниях [1]. Сам по себе трансплантационный процесс и последующий посттрансплантационный период сопряжены с высоким риском трансплантат-ассоциированных осложнений, включающих токсические эффекты кондиционирования [2], инфекции [3], реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [4], которые являются основными причинами летальности, связанной с алло-ТГСК. По данным Центра международных исследований трансплантации костного мозга (КМ) [5], среди причин смерти в первые 100 дней после алло-ТГСК органная недостаточность составляет от 24 до 32%. Для лечения острых органных дисфункций и жизнеугрожающих осложнений требуется проведение методов жизнеобеспечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным различных авторов, от 10 до 50% больных

в посттрансплантационном периоде нуждаются в переводе в ОРИТ, а исходы их лечения являются неоднозначными [6–10].

Цель настоящей работы — анализ причин возникновения и эффективности лечения угрожающих жизни осложнений, возникающих у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК).

Эволюция взглядов на интенсивную терапию при алло-ТГСК

Первые исследования, посвященные анализу результатов лечения жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК, были выполнены в 1980-х гг. В госпитализации в ОРИТ тогда нуждались от 33 до 40% больных, летальность в ОРИТ достигала 80%, а при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) летальность составляла 100% [11, 12]. В 1990-х гг. увеличилось количество исследований, посвященных оценке результатов лечения реципиентов алло-

ГСК, у которых развились критические состояния [8, 13–18]. Однако большинство этих исследований были одноцентровыми ретроспективными, включали реципиентов как аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК), так и алло-ГСК [8, 13, 14, 17]. На частоту госпитализации в ОРИТ влияли критерии перевода, принятые в разных трансплантационных центрах [19].

В 1992 г. В. Afessa и соавт. [13] проанализировали результаты лечения 35 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) ($n = 23$ — алло-ГСК, $n = 12$ — ауто-ГСК), которым потребовался перевод в ОРИТ. Общая внутрибольничная летальность составила 87%, внутрибольничная летальность после проведения ИВЛ — 93%, внутрибольничная летальность у больных с полиорганной недостаточностью — 100%. Трое выживших в ОРИТ больных умерли в течение года после выписки из ОРИТ. В 1998 г. сообщено о 19% общей выживаемости (ОВ) среди реципиентов ГСК, которым проводилась ИВЛ, по сравнению с 66% ОВ среди реципиентов ГСК, которым ИВЛ не приводили ($p < 0,001$) [20]. В систематическом обзоре 2001 г. [21], выполненном на основе 15 исследований, включавших суммарно 226 больных, из которых 71% были реципиенты алло-ГСК, сообщено о 82–95% вероятности смерти среди тех, кому потребовалось проведение ИВЛ, и 98–100% вероятности смерти в краткосрочном периоде при проведении ИВЛ у больных с печеночной и почечной недостаточностью. Учитывая неблагоприятный прогноз, в 1990–2000 гг. многими авторами был поднят вопрос о нецелесообразности применения методов жизнеобеспечения, и прежде всего ИВЛ, у реципиентов алло-ГСК [12, 21, 22].

В 2006 г. F. Penne и соавт. [16] среди включенных в исследование 122 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, которым проводили ИВЛ, выделили группу больных с наиболее удовлетворительным прогнозом — больных, нуждавшихся в проведении ИВЛ в период до приживления, без РТПХ, которые не получали глюкокортикостероиды: внутрибольничная летальность среди них составила 78%. Эта летальность оказалась сопоставима с летальностью при проведении ИВЛ онкологических больных, но выше, чем в общей популяции больных в ОРИТ (75 и 39% соответственно) [23, 24]. Результаты лечения реципиентов алло-ГСК, нуждавшихся в ИВЛ спустя 30 дней после алло-ТГСК, у которых развитие органной недостаточности явилось следствием РТПХ и длительного пребывания в иммунодефицитном состоянии, были значительно хуже. Авторы [16] сделали выводы о целесообразности проведения интенсивной терапии у реципиентов алло-ГСК с угрожающими жизни осложнениями, возникшими в период приживления трансплантата, но не у больных с РТПХ, получающих терапию глюкокортикостероидами и нуждающихся в проведении ИВЛ.

С внедрением режимов кондиционирования пониженной интенсивности (Reduced intensity conditioning, RIC) [25], более широким использованием гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСКК) в качестве источника трансплантата, совершенствованием сопроводительной терапии, уменьшением вероятности развития острой формы РТПХ (ОРТПХ) уменьшилась и летальность, связанная с лечением реципиентов алло-ГСК [26].

В ряде исследований было показано, что результаты лечения реципиентов алло-ГСК, находившихся в критических состояниях, спустя 10–15 лет после 1990-х — начала 2000-х годов улучшились [9, 27, 28]. E. Lengline и соавт. сравнили результаты лечения двух исторических когорт реципиентов алло-ГСК ($n = 497$), которые поступили в ОРИТ в периоды с 1997 г. по 2003 г. и с 2004 г. по 2011 г.: летальность в ОРИТ уменьшилась с 52 до 30%, внутрибольничная летальность — с 67 до 48% [27]. Значимым оказалось уменьшение 90-дневной летальности больных без РТПХ, которым проводили ИВЛ (84% против 66%), в то время как летальность больных с РТПХ, которым проводили ИВЛ, не изменилась (85% против 82%). В исследовании S. Luesck и соавт. [9] летальность в ОРИТ и внутрибольничная летальность больных, которым алло-ТГСК была выполнена с 2000 г. по 2006 г., была выше, чем больных, которым алло-ТГСК была выполнена с 2007 г. по 2013 г. (56 и 74% против 40 и 57% соответственно). Кроме того, краткосрочная летальность была ниже на 25% среди тех больных, которым потребовалось проведение одного или двух методов жизнеобеспечения (внутрибольничная летальность при проведении одного метода жизнеобеспечения уменьшилась с 57 до 33%, при проведении двух методов — с 88 до 64%), а долгосрочная 5-летняя ОВ выписанных из ОРИТ больных ($n = 162$) стала сравнима с таковой больных, которым госпитализация в ОРИТ не потребовалась ($n = 612$) (48% против 60%, $p > 0,05$). Авторы сделали вывод, что проведение интенсивной терапии в полном объеме является целесообразным у большинства реципиентов алло-ГСК [9]. Менее обнадеживающие результаты получены в исследовании D. Mokart и соавт. [29]: ОВ реципиентов алло-ГСК, выписанных из ОРИТ ($n = 62$), была значимо меньше, чем ОВ реципиентов алло-ГСК, которые не госпитализировались в ОРИТ ($n = 499$) (отношение рисков (ОР) = 3,61, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 2,18–4,59; $p < 0,001$). Медиана ОВ для реципиентов алло-ГСК, выписанных из ОРИТ, составила 9 мес. (95% ДИ: 4–14 мес.), а для больных, не госпитализированных в ОРИТ — 75 мес. (95% ДИ: 63–87 мес.; $p < 0,0001$).

В целом в последние 20 лет наблюдается улучшение как краткосрочных, так и долгосрочных результатов лечения реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ [9, 27, 28]. Данные о краткосрочных

и долгосрочных результатах лечения реципиентов алло-ГСК, у которых развились жизнеугрожающие осложнения в российских трансплантационных центрах, ограничены.

Возникновение критических синдромов в разные фазы алло-ТГСК

Осложнения, возникающие у реципиентов алло-ГСК, являются следствием побочных эффектов химиопрепаратов, длительной иммуносупрессии и иммуноопосредованных эффектов донорских клеток, таких как РТПХ [30]. Иммунологические особенности реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями отличают их от остальных больных в ОРИТ [31]. Критические состояния у реципиентов алло-ГСК и характер их течения определяются этапами алло-ТГСК, к которым относят предтрансплантационное кондиционирование, непосредственно трансфузию донорских ГСК и посттрансплантационный период. В посттрансплантационном периоде выделяют раннюю фазу до приживления (с 0 до +30 дня после алло-ТГСК), раннюю фазу после приживления (+30 — +100 день после алло-ТГСК) и позднюю фазу после приживления (> +100 дня после алло-ТГСК) [32]. Ранняя фаза до приживления характеризуется нарушением преимущественно врожденного иммунитета, ранняя фаза после приживления — клеточного иммунитета, поздняя фаза после приживления — клеточного и гуморального иммунитета [19,

32]. Потребность в лечении в ОРИТ из-за развития критических состояний меняется в зависимости от этапов трансплантации (табл. 1).

Критические синдромы периода кондиционирования и ранней фазы до приживления

Критические синдромы, возникающие у реципиентов алло-ГСК в период кондиционирования и в раннюю фазу иммунной реконституции до приживления, обусловлены токсичностью препаратов [33], повреждением слизистых оболочек, развитием цитопении, инфекционными осложнениями [31]. При проведении кондиционирования критические состояния возникают редко: в этот период в ОРИТ госпитализировали 0,4–1,4% всех реципиентов алло-ГСК, что составляло 3–6,7% от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [33, 35]. В фазу до приживления потребность в переводе в ОРИТ увеличивается, туда перевели 4–10% от всех реципиентов алло-ГСК, что составило 34–40% от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [35, 36]. В ретроспективном исследовании [38], в которое были включены больные, госпитализированные в ОРИТ в период кондиционирования и в первые 30 дней после алло-ТГСК ($n = 70/638$; 11%), медиана перевода в ОРИТ была +6,5 сутки (разброс от –12 дня до +29 дня).

Инфекционные осложнения являются самыми частыми причинами возникновения критических состояний у реципиентов алло-ГСК в этих периодах [39]. На раннюю фазу до приживления приходится до 75%

Таблица 1. Частота госпитализации в ОРИТ реципиентов алло-ГСК на этапах алло-ТГСК

Table 1. ICU admission rate of allo-HSCT recipients at transplantation periods

Этап трансплантации Transplantation period	Источник Reference	Период исследования, годы Study period, years	Частота госпитализации в ОРИТ, n (% — доля от выполненных алло-ТГСК) ICU admission rate, n (% — from all allo-HSCT)
Кондиционирование Conditioning	Hamadah A. и соавт./et al. [33]	2000–2007	4/288 (1,4%)
	Orvain C. и соавт./et al. [34]	2002–2007	2/349 (0,6%)
	Bayraktar U. и соавт./et al. [35]	2001–2010	13/3039 (0,4%)
Ранняя фаза до приживления Early pre-engraftment phase	Afessa B. и соавт./et al.* [13]	1982–1990	15/147 (10,2%)
	Orvain C. и соавт./et al. [34]	2002–2007	21/349 (6,0%)
	Bayraktar U. и соавт./et al. [35]	2001–2010	130/3039 (4,2%)
	Diaz-Lagares C. и соавт./et al. [36]	2010–2019	33/323 (10,2%)
Ранняя фаза после приживления Early post-engraftment phase	Afessa B. и соавт./et al.* [13]	1982–1990	7/147 (4,8%)
	Orvain C. и соавт./et al. [34]	2002–2007	31/349 (8,9%)
	Diaz-Lagares C. и соавт./et al. [36]	2010–2019	17/323 (5,2%)
Поздняя фаза после приживления Late post-engraftment phase	Afessa B. и соавт./et al.* [13]	1982–1990	13/147 (8,8%)
	Orvain C. и соавт./et al. [34]	2002–2007	38/349 (10,9%)
	Diaz-Lagares C. и соавт./et al. [36]	2010–2019	32/323 (9,9%)
	Nakamura M. и соавт./et al. [37]	2008–2014	11/256 (4,3%)

Примечание: * — исследование включало реципиентов ауто-ГСК и алло-ГСК.

Note: * — auto-HSC and allo-HSC recipients were included in the study.

бактериальных инфекций [40], источниками которой служат эндогенная флора кишечника, установленный центральный венозный катетер (ЦВК), пневмонии [39]. Медиана развития бактериальной инфекции составила +10 сутки [40]. Вероятность возникновения инфекции кровотока была 31% [41], частота катетер-ассоциированной инфекции (КАИК) у реципиентов алло-ГСК достигала 67% [42], а среди госпитализированных в ОРИТ — 50% [39]. Пневмонии при поступлении в ОРИТ регистрировались у 67% больных, инфекции мочевыводящих путей — у 11% [39]. Сепсис являлся самой частой причиной развития органных дисфункций, его частота в первые 30 дней после алло-ТГСК составила 43% [40], на момент госпитализации — в ОРИТ 36–49% [38, 43].

Другими жизнеугрожающими состояниями являются острая дыхательная недостаточность (ОДН) (19–77%) [36, 38, 43], волевическая перегрузка и дегидратация, водно-электролитные нарушения, нарушения ритма и проводимости сердца (7%) [38], неврологические нарушения (19–26%) [38, 43], системные реакции (7%) [33], обусловленные токсичностью химиотерапии и/или иммуносупрессии [30]. Среди реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ в срок до +30 дня, частота развития шока составила 33% [36]. Имеются наблюдения проведения успешной алло-ТГСК у больных, находящихся в септическом шоке [44], и у больных с ОДН, которым проводилась ИВЛ [33].

Синдром приживления

Синдром приживления относится к неинфекционным осложнениям ТГСК, возникает в раннем посттрансплантационном периоде (4–7 дней перед или после восстановления гранулоцитов) и способен осложниться ОДН [45]. В его основе лежит восстановление миелопоэза, которое опережает восстановление регуляторных Т-клеток, что приводит к неконтролируемой активации нейтрофилов и высвобождению провоспалительных цитокинов [31]. Проявляется лихорадкой, макулопапулезной сыпью на коже, капиллярной утечкой, задержкой жидкости, некардиогенным отеком легких и органной дисфункцией [46]. Он имеет схожие симптомы с инфекцией, ОРТПХ, лекарственной токсичностью. Отсутствие патогномичных критериев диагноза приводит к большому разбросу частоты выявления этого синдрома (10–48%) [47]. В пользу синдрома приживления может свидетельствовать отсутствие доказанной инфекции, гистологических признаков ОРТПХ, регресс клинических проявлений без лечения или после кратковременного лечения глюкокортикостероидами [46]. По данным исследования [45], частота встречаемости тяжелого синдрома приживления составила всего 2,3% ($n = 20/878$) среди реципиентов алло-ГСК младше 18 лет, во всех случаях потребовалось проведение ИВЛ.

Критические синдромы, обусловленные трансфузией донорских ГСК

В проспективном исследовании [48] тяжелые реакции при трансфузии ГСК развились в 117 (10,4%) из 1125 случаев, включая жизнеугрожающие осложнения в 3 (0,3%) случаях при трансфузии криоконсервированных лейкоконцентратов (анафилаксия, гипотензии, ОДН, острое повреждение почек (ОПП), гипертензия, волевическая перегрузка, аритмии) [48]. Особая роль в возникновении осложнений, обусловленных трансфузиями криоконсервированных ГСК, отводилась токсичности диметилсульфоксида [49].

При АВ0-несовместимости донора и реципиента возможны острые гемолитические реакции. По данным российского исследования [50], частота острого гемолиза составила 2,6% ($n = 3/113$) после трансфузии АВ0-несовместимых ГСК. Все случаи гемолиза пришлось на трансфузию КМ, не было случаев гемолиза при трансфузии ГСКК [50]. При большой АВ0-несовместимости причиной гемолиза может являться переливание лейкоконцентрата, содержащего примесь эритроцитов донора, несовместимых с изогемагглютинами плазмы реципиента; при малой АВ0-несовместимости — переливание лейкоконцентрата, содержащего примесь плазмы с изогемагглютинами донора, несовместимых с эритроцитами реципиента [51]. Отсроченные гемолитические реакции, протекающие с массивным гемолизом, описанные при малой АВ0-несовместимости [52], могут быть обусловлены феноменом «пассажирских» В-лимфоцитов, продуцирующих антитела к эритроцитам реципиента [53]. Сообщалось о летальном исходе вследствие гемолиза, приведшего к полиорганной недостаточности в раннем посттрансплантационном периоде [52].

Синдром высвобождения цитокинов после трансфузии донорских ГСК

Развитие синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) описано после трансфузии гаплоидентичных ГСКК (гапло-ГСКК) [54]. В сравнении с КМ готовый трансплантат на основе стимулированных ГСКК содержит большее количество зрелых донорских CD3⁺ Т-клеток [55]. Возникновение большого количества быстро пролиферирующих аллореактивных Т-клеток после трансплантации может привести к чрезмерному высвобождению провоспалительных цитокинов, возникновению лихорадки, повышению сосудистой проницаемости, гипотензии, ОПП, ОДН [56, 57]. СВЦ после алло-ТГСК является диагнозом исключения. СВЦ проявлялся лихорадкой у 87% больных после трансфузии гапло-ГСКК перед введением высоких доз циклофосфида в посттрансплантационном периоде (ПТ-ЦФ), который используют для профилактики РТПХ между +3 и +5 днями [57]. ПТ-ЦФ изолированно подавляет избыточно активированные аллореак-

тивные Т-клетки и нивелирует проявления СВЦ [56]. Сообщалось о 12–17% вероятности развития тяжелых форм СВЦ [56, 57]. Среди 25 реципиентов гапло-ГСК с тяжелыми формами СВЦ у 13 развилась энцефалопатия, у 12 потребовалось проведение гемодиализа, у 11 — ИВЛ, 6 умерли [56].

Критические синдромы ранней фазы после приживания

В посттрансплантационном периоде после приживания на развитие критических состояний наряду с инфекцией влияние оказывают осложнения, обусловленные аллоиммунной реакцией и повреждением эндотелия [30]. К ним относят оРТПХ, веноокклюзионную болезнь (ВОБ), тромботическую микроангиопатию (ТМА), которые влияют на летальность, связанную с трансплантацией [58]. РТПХ — одна из главных причин заболеваемости и летальности реципиентов алло-ГСК. Развитие жизнеугрожающих осложнений вследствие РТПХ может быть опосредовано прямым повреждением тканей, оппортунистическими инфекциями, иммуносупрессией, токсичностью препаратов, применяемых для контроля РТПХ, и любым осложнением, которое может возникнуть у ослабленного больного [59]. Характерными критическими состояниями, возникающими вследствие оРТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта, являются дегидратация, гиповолемия, электролитные нарушения [60], гастропарез и динамическая кишечная непроходимость [61], желудочно-кишечное кровотечение [62], геморрагический шок, сепсис и септический шок вследствие транслокации микрофлоры [63], возможны внутрибрюшная гипертензия, псевдообструкция кишки, перфорация кишки, перитонит [64], при тяжелых формах оРТПХ с поражением кожи — обширный эпидермиолиз [65]. В исследованиях [34, 59] среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК частота оРТПХ любой степени тяжести достигала 41–68%, оРТПХ III и IV степени (в соответствии с критериями D. Przepioraka и соавт. [66]) — 33%, причем у 13–16% была неконтролируемая/рефрактерная оРТПХ.

У больных может персистировать цитопения, развиваться гипофункция и несостоятельность трансплантата [67]. Риск тяжелой инфекции в этот период остается высоким, хотя структура возбудителей меняется [68]: увеличивается частота грамотрицательных инфекций, в том числе вызванных резистентными возбудителями [41], грибковых и вирусных инфекций [68]. Вероятность возникновения инфекции кровотока после приживания трансплантата составила 12% [41], частота КАИК — 21% [42], КАИК среди госпитализированных в ОРИТ — 75% [39]. Частота пневмонии на момент поступления в ОРИТ достигала 100% [39].

Частота госпитализации в ОРИТ с +30 по +100 день составила 5,2–8,9% от всех реципиентов алло-ГСК или 20,7–33,7% от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [34, 36]. По данным ретроспектив-

ного исследования [35], из 377 госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК в первые 100 дней после алло-ТГСК 234 (62%) поступили в ОРИТ в период с +30 дня по +100 день. Самыми частыми причинами перевода в ОРИТ были ОДН (61%), септический шок (12%), нарушения сознания (9%), аритмии (5%), кровотечения (7%), включая желудочно-кишечные кровотечения (3%).

ВОБ печени

ВОБ печени или синдром синусоидальной обструкции (ССО) — это особое осложнение ТГСК, возникающее после высокодозного кондиционирования с использованием алкилирующих агентов (бусульфид, циклофосфамид, мелфалан, тиотепа), в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов печени и тромботическая обструкция синусоидов, приводящие к некрозу гепатоцитов [69]. Миелоаблативное кондиционирование (Myeloablative conditioning, МАС) является главным фактором риска возникновения ВОБ, однако возможно ее развитие и после немиелоаблативных режимов [70]. Тяжелая ВОБ сопровождается полиорганной недостаточностью и высокой летальностью (более 84%) [70]. Диагноз устанавливают на основании клинических критериев Европейского общества трансплантации костного мозга [71], включающих асцит, прибавку массы тела, болезненную гепатомегалию, гипербилирубинемия, которые обусловлены портальной гипертензией вследствие обструкции синусоидов. Терапевтические опции ограничены применением дефибротида [72]. Частота встречаемости ВОБ/ССО среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК составила 5% [27]. По данным многоцентрового исследования [73], посвященного оценке результатов лечения больных ВОБ/ССО в ОРИТ с применением дефибротида, был включен 71 больной с ВОБ/ССО (75% — после алло-ТГСК, 11% — после ауто-ТГСК, 14% — после химиотерапии, включая инотузумаб озогамидин и гемтузумаб озогамидин). Частота ВОБ/ССО крайне тяжелого течения составила 69%, ОДН — 68%, ОПП — 24%, печеночной недостаточности — 11%, печеночной комы — 8%, ИВЛ проводили у 58% больных, вазопрессорную терапию — у 52%, заместительную почечную терапию (ЗПТ) — у 49%. Внутрибольничная летальность составила 54%, внутрибольничная летальность при проведении ИВЛ и ЗПТ — 93%. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при ВОБ/ССО [74].

Критические синдромы поздней фазы после приживания

Частота госпитализации в ОРИТ в период после +100 дня составила 4,3–10,9% от всех реципиентов алло-ГСК или 28,2–41,3% от всех реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в ОРИТ [34, 37]. Инфекционные осложнения, по-прежнему, остаются самой частой причиной

развития критических синдромов. По данным исследования [36], среди 32 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ после +100 дня, ОДН в сочетании с септическим шоком наблюдалась у 47% больных.

Рецидивы и прогрессия заболеваний, которые служили показанием к алло-ТГСК, занимают лидирующее положение среди причин летальности после +100 дня [5]. От 13 до 21% реципиентов на момент госпитализации в ОРИТ имели рецидив заболевания после алло-ТГСК [7, 75]. Редким осложнением является посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТ-ЛПЗ), ассоциированное с Эпштейна-Барр вирусной инфекцией, которое встречалось в 0,5% случаев [76]. Описаны фатальные случаи ПТ-ЛПЗ с развитием вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, приведшего к полиорганной недостаточности у реципиентов алло-ГСК [77].

Значимым фактором заболеваемости является развитие хронической формы РТПХ (хрРТПХ) [30]. При стероидрефрактерных формах хрРТПХ летальность достигает 54%, что в значительной степени связано с инфекцией, кахексией, печеночной дисфункцией [65]. Среди реципиентов алло-ГСК, наблюдавшихся в этот период в ОРИТ, частота хрРТПХ составила 12–28% [34, 75].

Облитерирующий бронхолит при РТПХ с поражением легких

Облитерирующий бронхолит (ОБ) — опасное позднее легочное осложнение алло-ТГСК, частота его развития составляет 3,5% [78]. В основе этого осложнения лежит перибронхиоларный фиброз и облитерация мелких воздухоносных путей, приводящие к бронхообструктивному нарушению дыхания [79]. Тяжелое течение ОБ может сопровождаться синдромом утечки воздуха, при котором происходит разрыв перерастущих альвеол, проникновение газа в межальвеолярные пространства и клетчатку внутренних органов, формирование спонтанных пневмомедиастинума, пневмоперикарда, подкожной эмфиземы, пневмотораксов [80]. У некоторых больных с ОБ развивается гиперкапническая дыхательная недостаточность [81]. При развитии ОБ 5-летняя общая выживаемость больных, перенесших алло-ТГСК, составила 13% [82].

Таким образом, наиболее частой причиной развития критических состояний у реципиентов алло-ГСК являются инфекционные осложнения. Сепсис и ОДН могут возникнуть в любое время при проведении и после алло-ТГСК. Возникновение других острых состояний обусловлено уникальными осложнениями алло-ТГСК и могут быть характерны для определенных этапов трансплантации (синдром приживления, ТМА, острая печеночная недостаточность при ВОБ, желудочно-кишечное кровотечение при оРТПХ с поражением кишечника, гиперкапническая ОДН при РТПХ с поражением легких и др.).

Факторы риска развития критических состояний у реципиентов алло-ГСК

Алло-ТГСК в сравнении с ауто-ТГСК является большим фактором риска развития критических состояний. В исследовании [83], включившем 2405 реципиентов ГСК, из которых 591 (25%) были госпитализированы в ОРИТ, алло-ТГСК явилась независимым фактором риска, ассоциированным с госпитализацией в ОРИТ (отношение шансов (ОШ) = 1,9, 95% ДИ: 1,241–3,005; $p = 0,004$). Больные после алло-ТГСК поступали в ОРИТ чаще (13–26%) [35, 84], чем больные после ауто-ТГСК (3,3%) [85].

Во многих исследованиях развитие критических состояний, встречающихся у реципиентов алло-ГСК, изучают неразрывно с потребностью в госпитализации в ОРИТ. С одной стороны, факторы риска госпитализации в ОРИТ могут быть экстраполированы на факторы риска развития критических синдромов, с другой стороны, не все реципиенты с критическими состояниями переводятся в ОРИТ.

R. Benz и соавт. [86] изучили факторы риска госпитализации в ОРИТ среди реципиентов алло-ГСК. Возраст больных на момент выполнения алло-ТГСК, пол, заболевание, которое послужило показанием для выполнения алло-ТГСК, источник трансплантата, АВ0-несовместимость не ассоциировались с увеличением частоты госпитализации в ОРИТ. Только оРТПХ II–IV степени (ОШ = 8,7, 95% ДИ: 3,2–23,3; $p < 0,001$) и несоответствие по HLA-системе между донором и реципиентом (ОШ = 5,2, 95% ДИ: 1,2–23,5; $p = 0,031$) были значимыми факторами риска госпитализации в ОРИТ вследствие более интенсивной иммуносупрессии для этой категории больных. Это подтвердилось в другом ретроспективном исследовании [34], в котором вероятность госпитализации в ОРИТ среди реципиентов алло-ГСК была выше при оРТПХ (ОШ = 1,9, 95% ДИ: 1,2–3,1; $p = 0,01$), особенно III и IV степени (ОШ = 2,4, 95% ДИ: 1,4–4,3; $p = 0,003$) и оРТПХ с поражением кишечника (ОШ = 2,6, 95% ДИ: 1,5–4,4; $p = 0,001$) [34].

Применение RIC привело к уменьшению токсичности и летальности, связанной с алло-ТГСК [25]. Использование немиелоаблативных режимов кондиционирования приводило к пятикратному уменьшению частоты развития гепатотоксичности, легочной токсичности, кишечной токсичности по сравнению с MAC [87]. Ретроспективный анализ 552 взрослых реципиентов алло-ГСК [88] показал, что больных, перенесших MAC ($n = 127/334$; 38%), госпитализировали в ОРИТ чаще и в более ранние сроки (медиана — +32 сут.), чем больных, перенесших RIC ($n = 37/218$; 17%) ($p < 0,001$), медиана перевода в ОРИТ для которых пришлась на + 69 сут. ($p = 0,0007$).

Другими факторами, которые увеличивали риск развития критических состояний, были наличие ко-

морбидной патологии [35] и отсутствие ремиссии на момент выполнения алло-ТГСК. Больные, у которых алло-ТГСК выполняли в состоянии прогрессии заболевания, имели большую вероятность госпитализации в ОРИТ (ОР = 2,2, 95 % ДИ: 1–4,5; $p = 0,04$) [34].

Таким образом, риск развития критических состояний повышен среди реципиентов алло-ГСК с коморбидной патологией, отсутствием ремиссии гематологического заболевания, перенесшими МАС, после алло-ТГСК от HLA-несовместимых доноров, у имеющих оРТПХ.

Прогностические факторы, влияющие на исходы лечения критических состояний у реципиентов алло-ГСК

Характеристики реципиентов алло-ГСК

В большинстве проведенных исследований [16, 17, 27, 35, 86, 89–91] возраст и пол реципиентов алло-ГСК не обладали значимой прогностической ценностью в отношении исходов лечения критических состояний. Краткосрочные исходы лечения в ОРИТ в большей степени зависели от тяжести органной дисфункции, чем от гематологического статуса больного [35]. Вид гематологического заболевания, наличие или отсутствие ремиссии при поступлении в ОРИТ не влияли на летальность при развитии критических состояний [27, 35, 91].

В отличие от демографических характеристик и статуса гематологического заболевания, сопутствующая патология влияла на выживаемость реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями, что было показано U. Bayraktar и соавт. [35] на основании оценки индекса коморбидности при трансплантации гемопоэтических клеток (Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index, HCT-CI) у 377 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ в течение первых 100 дней после трансплантации [92]. Наиболее частыми сопутствующими патологиями перед выполнением алло-ТГСК были заболевания сердца и легких. Больные с HCT-CI ≥ 2 баллов имели большую внутрибольничную летальность, чем больные с HCT-CI от 0 до 1 балла, и больные с HCT-CI ≥ 4 баллов имели значимо меньшую ОВ в сравнении с больными с HCT-CI от 0 до 1 балла (ОР = 1,74, 95 % ДИ: 1,23–2,47; $p = 0,002$). Однолетняя ОВ при HCT-CI 0–1 балле составила 22 %, при 2 баллах — 17 %, при 3 баллах — 18 %, при ≥ 4 баллах — 9 % [92].

Факторы, обусловленные процедурой алло-ТГСК

Кондиционирование

Данные о влиянии режима кондиционирования на прогноз реципиентов алло-ГСК, у которых развились критические состояния, противоречивы [18, 27, 35, 86, 88, 90, 91, 93]. Больные после кондицио-

вания, включавшего тотальное облучение тела, имели большую летальность через 2 мес. после выписки из ОРИТ (86 %), чем больные, перенесшие только химиотерапевтическое кондиционирование (55 %) ($p = 0,01$) [18]. В ряде работ [35, 88] показано, что летальность в ОРИТ после МАС была больше, чем после RIC (73 % против 49 % соответственно, $p < 0,01$), ОШ составило 2,89 (95 % ДИ: 1,36–6,14; $p = 0,006$) [88]. В других работах применение МАС не приводило к увеличению летальности [27, 86, 90, 91, 93]: летальность в ОРИТ после МАС составила 53 % [93], режим кондиционирования не был связан с изменением 30-дневной летальности (ОШ = 0,88, 95 % ДИ: 0,54–1,45; $p = 0,62$) [93], 90-дневной летальности (ОР = 0,86, 95 % ДИ: 0,62–1,19; $p = 0,37$) [27], 1-летней ОВ (ОШ = 1,01, 95 % ДИ: 0,76–1,33; $p = 0,97$) [93]. Отсутствие различий в летальности между реципиентами алло-ГСК после МАС и RIC [27, 93] могло быть опосредовано использованием RIC в более возрастной и коморбидной группе реципиентов, что уравнивало результаты лечения.

Таким образом, прогностическое значение режима кондиционирования в отношении исходов лечения в ОРИТ не определено.

Тип донора и источник трансплантата

Различия по HLA между донором и реципиентом алло-ГСК незначительно влияли на результаты лечения критических состояний и прогноз после госпитализации в ОРИТ. Вид донора не влиял на внутрибольничную летальность [35, 90, 91]. Только в исследовании P. L. J. van der Heiden и соавт. [93] использование других доноров, кроме как родственных HLA-идентичных, то есть гаплоидентичных и несовместимых по HLA неродственных доноров, ассоциировалось с увеличением 30-дневной (ОШ = 4,59, 95 % ДИ: 1,49–14,12; $p < 0,01$) и однолетней летальности (ОШ = 1,90, 95 % ДИ: 1,13–3,19; $p < 0,02$) среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК.

Среди реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями источник трансплантата не влиял на краткосрочную летальность [16, 91], 90-дневную летальность (ОР = 1,07, 95 % ДИ: 0,69–1,65; $p = 0,76$) [27], но использование КМ могло приводить к уменьшению ОВ реципиентов алло-ГСК при развитии у них критических состояний (ОР = 4,82, 95 % ДИ: 1,18–19,7; $p = 0,28$) [94]. Использование ГСКК в качестве источника трансплантата ассоциировалось с большей выживаемостью, чем КМ, только при проведении ИВЛ [20]. По данным ретроспективного исследования [37], пуповинная кровь в качестве источника трансплантата при алло-ТГСК уменьшала ОВ в однофакторном анализе (ОР = 4,12, 95 % ДИ: 1,11–15,25; $p = 0,03$), но не влияла на ОВ в многофакторном анализе (ОР = 3,93, 95 % ДИ: 0,96–16,1; $p = 0,06$). Другие источники трансплантата (ГСКК, КМ) не влияли на отдаленные результаты лечения в ОРИТ [37].

Таким образом, в большинстве проведенных исследований не обнаружено связи между типом донора, источником ГСК и результатами лечения критических состояний в ОРИТ [6].

РТПХ

Влияние оРТПХ на развитие и течение жизнеугрожающих осложнений у реципиентов алло-ГСК противоречивы: в ряде исследований больные с оРТПХ и критическими состояниями имели более неблагоприятный прогноз, чем больные без оРТПХ [10, 16, 19, 27, 89], в других это не подтверждалось [9, 35, 84, 86]. оРТПХ могла не оказывать влияния на краткосрочную летальность [9, 84], но ухудшать долгосрочную выживаемость выписанных из ОРИТ больных [9].

В ретроспективном многоцентровом исследовании [27] показано, что доля госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК с оРТПХ III и IV степени уменьшилась с 52% в период с 1997 по 2003 гг. до 27% в период с 2004 по 2011 гг. из-за изменения тактики принятия решения о переводе в ОРИТ ($p < 0,0001$). Это сопровождалось уменьшением 90-дневной летальности (69% против 51%) госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК при том, что в целом частота развития критических синдромов в эти временные периоды не менялась (20 и 23%, $p = 0,17$). В когорте реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ с периодом с 2004 по 2011 гг., оРТПХ III и IV степени была независимым неблагоприятным фактором 90-дневной летальности (ОР = 1,54, 95% ДИ: 1,19–1,99; $p < 0,001$).

В другом ретроспективном исследовании [34] оРТПХ III и IV степени не влияла на летальность в ОРИТ и внутрибольничную летальность (ОШ = 1,9, 95% ДИ: 0,8–4,6, $p = 0,18$; ОШ = 2,1, 95% ДИ: 0,9–5,3, $p = 0,1$). Летальность в ОРИТ в большей степени определялась органной дисфункцией, а не оРТПХ [34]. При этом рефрактерная оРТПХ, не влияя на летальность в ОРИТ (ОШ = 1,5, 95% ДИ: 0,4–5,1; $p = 0,53$), ухудшала внутрибольничную летальность (ОШ = 9,5, 95% ДИ: 1,6–56; $p = 0,01$) и ОВ (ОР = 2,3; 95% ДИ: 1,2–4,4; $p = 0,01$), в то время как ОВ при оРТПХ III и IV степени была выше и сравнима с ОВ при оРТПХ I–II степени [34], что позволило предположить, что именно рефрактерная оРТПХ негативно влияет на результаты лечения, однако это влияние проявляется не во время пребывания в ОРИТ.

Схожие данные были получены С. Richereau и соавт. [59], оценившими результаты лечения 191 реципиента алло-ГСК, госпитализированного в ОРИТ с 2005 по 2015 гг. оРТПХ была диагностирована у 130 больных: 90% ($n = 117/130$) из них получали лечение метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг, 31% ($n = 40/130$) имели оРТПХ III и IV степени, у 87% ($n = 113/130$) оРТПХ была диагностирована до перевода в ОРИТ. Больные в ОРИТ были разделены

на 4 группы: 1 — без оРТПХ до перевода и во время нахождения в ОРИТ ($n = 57$, 30%), 2 — с контролируемой оРТПХ на момент перевода в ОРИТ ($n = 82$, 43%), 3 — с неконтролируемой оРТПХ (активной, стабильной или прогрессирующей) на момент перевода в ОРИТ ($n = 31$, 16%), 4 — с диагностированной *de novo* в ОРИТ оРТПХ и не леченной ранее ($n = 17$ или 9%). Наихудшая 90-дневная летальность, составившая 74% (ОШ = 6,64, 95% ДИ: 2,23–19,67; $p = 0,0007$) (ОВ — 6,5%), была в 3-й группе среди реципиентов с неконтролируемой оРТПХ на момент перевода в ОРИТ. Больные с контролируемой оРТПХ и с *de novo* оРТПХ при госпитализации в ОРИТ имели схожие результаты лечения с больными, у которых не было оРТПХ, 90-дневная летальность составила 44%, 41% и 30% соответственно. Чувствительность к глюкокортикостероидам, установленная до перевода в ОРИТ, не влияла на 90-дневную летальность. Авторы [59] акцентируют внимание на то, что при проведении исследований, посвященных влиянию РТПХ на результаты лечения реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями, необходимо стадировать и оценивать течение оРТПХ в динамике, а не ограничиваться фактом ее наличия вне зависимости от сроков госпитализации в ОРИТ.

Влияние хрРТПХ на результаты лечения реципиентов алло-ГСК в ОРИТ обсуждается реже. В исследовании [34] не было выявлено связи хрРТПХ любой степени тяжести с летальностью в ОРИТ и внутрибольничной летальностью (ОШ = 1,1, 95% ДИ: 0,3–4,3, $p = 0,84$; ОШ = 1, 95% ДИ: 0,3–3,6, $p = 0,99$).

Таким образом, рефрактерное неконтролируемое течение оРТПХ является значимым негативным прогностическим фактором в случаях развития угрожающих жизни осложнений при алло-ТГСК. Влияние контролируемой тяжелой оРТПХ и хрРТПХ на результаты лечения угрожающих жизни осложнений изучено недостаточно.

Цитопения и функция трансплантата

Длительная и глубокая цитопения после алло-ТГСК возникает не только после кондиционирования [95], но и при гипофункции или несостоятельности трансплантата [96, 97]. Гипофункция трансплантата у реципиентов алло-ГСК, определяемая как недостаточность двух или трех линий кроветворения, ассоциировалась с большей тяжестью состояния и летальностью больных [97].

Персистирующая тромбоцитопения у реципиентов алло-ГСК была независимым фактором летальности вне рецидива [98]. В исследованиях, проведенных среди госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК, тромбоцитопения явилась фактором неблагоприятного прогноза [93, 94]. Влияние гипофункции аллогенного трансплантата на выживаемость было оценено у 108 реципиентов алло-ГСК

в ОРИТ [94]. Среди них при поступлении в ОРИТ у 51% была анемия (гемоглобин < 100 г/л), у 33% — нейтропения ($< 1 \times 10^9$ /л), у 55% — тромбоцитопения ($< 30 \times 10^9$ /л). Большинство больных (80%) поступили в ОРИТ после +30 дня алло-ТГСК. Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9$ /л значимо ассоциировалась с худшей ОВ (ОР = 2,79, 95% ДИ: 1,58–4,92; $p < 0,0005$) и была независимым прогностическим фактором, уменьшавшим ОВ реципиентов алло-ГСК, у которых были угрожающие жизни нарушения [94]. При тромбоцитах крови более 50×10^9 /л ОВ была значимо больше (45%; $p < 0,0005$) [94]. В сравнении с терапевтическими больными с тромбоцитопенией в ОРИТ, у которых основной причиной уменьшения количества тромбоцитов крови был сепсис [99], частота тромбоцитопении менее 50×10^9 /л у реципиентов алло-ГСК в ОРИТ была в 10 раз больше (6,6 и 66% соответственно) [94]. Кроме того, 30-дневная летальность при тромбоцитопении менее 50×10^9 /л у реципиентов алло-ГСК была выше [94], чем у терапевтических больных (81 и 55% соответственно) [99]. Это может объясняться вкладом большего количества причин для тромбоцитопении у реципиентов алло-ГСК, помимо сепсиса, утяжеляющих их состояние. К ним относят неэффективный тромбоцитопоз (недостаточная доза CD34⁺-клеток, рецидив заболевания, фиброз КМ, цитомегаловирусная инфекция, лекарственные препараты (ганцикловир, триметоприм) и др.) и повышенное потребление (хрРТПХ, ТМА, ВОБ, аллоиммунизация, лекарственные препараты (амфотерицин В, ванкомицин) и др.) [100].

Количество лейкоцитов крови менее $1,5 \times 10^9$ /л в многофакторном анализе [93] не влияло на ОВ (ОР = 1,09, 95% ДИ: 0,65–1,81; $p < 0,747$). Более того, нейтропения при госпитализации в ОРИТ реципиентов, перенесших алло-ТГСК не более 2 лет назад, ассоциировалась с уменьшением 30-дневной летальности (ОШ = 0,29, 95% ДИ: 0,14–0,59; $p < 0,01$) и 1-летней летальности (ОШ = 0,7, 95% ДИ: 0,48–0,98; $p = 0,04$) [93]. Авторы [93] предположили, что нейтропения у этой категории больных потенциально обратима, при восстановлении гранулоцитов их состояние может улучшиться, а инфекционный процесс — разрешиться, в то время как больные без нейтропии не имели таких потенциальных преимуществ. В ряде исследований также не обнаружено связи между нейтропенией и увеличением летальности [101]. Однако, по данным других авторов [37], нейтропения на момент госпитализации в ОРИТ была значимым неблагоприятным прогностическим фактором отдаленных результатов лечения реципиентов алло-ГСК (ОР = 2,33, 95% ДИ: 1,03–5,26; $p = 0,04$). В то же время нет специальных исследований, оценивающих влияние несостоятельности трансплантата на результаты лечения в ОРИТ, но прогноз в ОРИТ больных, перенесших повторные алло-ТГСК,

был значимо хуже. По данным К. Gilli и соавт. [18], повторные алло-ТГСК ассоциировались с увеличением летальности госпитализированных в ОРИТ, однако в других исследованиях такой связи выявлено не было [36, 43]. В целом значение гипофункции и несостоятельности трансплантата в отношении летальности в ОРИТ в литературе подробно не освещено. Показано, что тромбоцитопения уменьшает выживаемость критически больных реципиентов алло-ГСК, а нейтропения, как ни парадоксально, может улучшать выживаемость.

Таким образом, в исследованиях не выявлено связи между демографическими характеристиками, статусом гематологического заболевания, трансплантационными особенностями (вид кондиционирования, тип донора, источник трансплантата) и прогнозом лечения критических состояний у больных, перенесших алло-ТГСК, в ОРИТ. Большее прогностическое значение имели факторы, связанные с функциональным статусом больных: наличие коморбидной патологии, ОРТПХ, цитопении.

Факторы, обусловленные тяжестью критических состояний

Сепсис

Инфекционные осложнения — главная причина заболеваемости и летальности среди реципиентов ГСК, у которых развились угрожающие жизни осложнения [39]. Длительный период агранулоцитоза, нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета при алло-ТГСК являются ключевыми факторами риска развития бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, в то время как широкое применение антибиотиков на всех этапах лечения приводит к селекции микробиоты, резистентной к антибактериальной терапии [63]. Сниженное разнообразие микробиоты кишечника в период приживания явилось независимым фактором риска летальности, связанной с трансплантацией (ОР = 5,25, 95% ДИ: 1,36–35,07; $p = 0,14$) [102]. Реципиенты алло-ГСК, колонизированные микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), имели худшую 5-летнюю ОВ в сравнении с реципиентами алло-ГСК, которые не были колонизированы патогенами с МЛУ (43% против 66%, $p = 0,002$) в основном по причине большей кумулятивной частоты летальности вне рецидива (34% против 9%, $p < 0,001$) [103].

Сепсис у больных, перенесших ТГСК, встречался в 5 раз чаще и сопровождался более неблагоприятным прогнозом, чем у больных без ТГСК (7,5 и 1,6% соответственно) [104]. В многоцентровое исследование [104], посвященное оценке результатов лечения сепсиса у реципиентов ГСК, было включено 21 898 больных тяжелым сепсисом. У 6168 больных сепсис развился в период госпитализации во время приживания

(без разделения на ранние и позднюю фазы пост-трансплантационного периода): $n = 2750$ — реципиенты ауто-ГСК, $n = 3418$ — реципиенты алло-ГСК; у 15730 больных — в период последующей госпитализации ($n = 6713$ — больные с РТПХ, $n = 9017$ — больные без РТПХ). Частота полиорганной дисфункции, связанной с сепсисом, была выше среди реципиентов алло-ГСК, чем среди реципиентов ауто-ГСК и больных без ТГСК в анамнезе (25 %, 18 % и 20 % соответственно). Тяжелый сепсис и полиорганная дисфункция чаще развивались у больных с РТПХ, чем у больных без РТПХ (10,4 % против 6,1 %; $p < 0,001$). Наиболее частыми органными дисфункциями были ОДН и ОПП. Внутрибольничная летальность при тяжелом сепсисе у больных после алло-ТГСК была выше, чем у больных после ауто-ТГСК и у больных без ТГСК в анамнезе (55 %, 30 % и 33 % соответственно, $p < 0,001$). Внутрибольничная летальность при тяжелом сепсисе у больных с РТПХ была выше, чем у больных без ТГСК в анамнезе (48 и 33 %, $p < 0,001$), при этом летальность больных тяжелым сепсисом без РТПХ была сопоставима с летальностью больных тяжелым сепсисом без ТГСК в анамнезе (35 и 33 % соответственно). На летальность при тяжелом сепсисе негативно влияли женский пол, сопутствующая патология, возраст старше 35 лет, ОДН, печеночная дисфункция.

По данным онкологического центра M. D. Anderson [105], среди 1635 наблюдавшихся в ОРИТ больных 42 человека (2,6 %) поступили в ОРИТ в связи с развитием септического шока. Из них 79 % ($n = 33/42$) перенесли алло-ТГСК, 24 % ($n = 10/42$) имели РТПХ, у 31 % ($n = 13/42$) подтверждена инфекция кровотока ($n = 10$ — граммотрицательные бактерии, $n = 2$ — грамположительные бактерии, $n = 1$ — грибы), у всех больных была тромбоцитопения. Внутрибольничная летальность составила 73 %, 90-дневная летальность — 79 %, причем 90-дневная летальность при септическом шоке, возникшем после алло-ТГСК, была 85 %, а после ауто-ТГСК — 15 % ($p = 0,058$). Эти показатели были хуже в сравнении с данными метаанализа ($n = 371937$ больных из 170 исследований) [106], оценившего результаты лечения септического шока в общей популяции больных: 30-дневная летальность при септическом шоке составила 35 % (95 % ДИ: 32,6–36,9), 90-дневная летальность — 39 % (95 % ДИ: 35,4–41,5).

По данным российского исследования [40], среди 61 реципиента гапло-ГСК в первые 100 дней было зарегистрировано 96 эпизодов инфекционных осложнений, причем 91 % из них — в течение первых 30 дней после алло-ТГСК. Все бактериальные инфекции ($n = 46/61$; 75 %) развились в течение первых 30 дней, а частота сепсиса и септического шока составила 43 % ($n = 26/61$). При этом в группе больных ($n = 26$) с исходно неблагоприятным прогнозом, которым гапло-ТГСК выполнили в качестве «терапии спасения» (рефрактер-

ное течение основного заболевания, отсутствие ремиссии на момент ТГСК, ранние рецидивы после ТГСК), частота тяжелой инфекции, протекающей с сепсисом и септическим шоком, была выше, чем в группе больных ($n = 35$), которым гапло-ТГСК выполнили при достижении оптимального предтрансплантационного статуса (58 % против 31 %, $p < 0,05$). Летальность в течение 35 дней при сепсисе и септическом шоке составила 0 и 65 % соответственно ($p = 0,001$), 100-дневная летальность при сепсисе и септическом шоке — 15 и 81 % соответственно ($p < 0,001$). При последующем анализе было показано, что сепсис и септический шок оказывали негативное влияние на результаты лечения только в группе больных, которым гапло-ТГСК выполняли в качестве «терапии спасения». Авторы объяснили данный факт большим числом линий противоопухолевой терапии у таких больных, что могло привести к увеличению периода нейтропении (в том числе до начала кондиционирования) и селекции резистентных штаммов микроорганизмов. В группе «терапии спасения» чаще регистрировали инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (70 % против 31 %), и штаммы с МЛУ (71 % против 38 %), чем в группе больных, которым гапло-ТГСК выполнили в ремиссии заболевания. По данным другого метаанализа [6], задачей которого была оценка прогностических факторов ранней летальности среди реципиентов алло-ГСК, переведенных в ОРИТ ($n = 2342$), напротив, ни наличие бактериальной инфекции (ОШ = 0,6, 95 % ДИ: 0,2–1,7; $p = 0,4$), ни септический шок (ОШ = 0,6, 95 % ДИ: 0,2–1,7; $p = 0,4$), ни гематологический статус больных (ОШ = 0,8, 95 % ДИ: 0,5–1,3; $p = 0,4$) не влияли на летальность в ОРИТ.

В ретроспективном исследовании [39] оценили частоту инфекционных осложнений у 62 реципиентов ГСК, госпитализированных в ОРИТ ($n = 36$ — после алло-ТГСК, $n = 26$ — ауто-ТГСК). Частота инфекции на момент поступления в ОРИТ среди реципиентов алло-ГСК составила 92 % ($n = 33/36$), 97 % всех больных к моменту перевода в ОРИТ уже получали противомикробную терапию, 50 % реципиентов алло-ГСК ($n = 18/36$) поступили в ОРИТ в связи с развитием септического шока. Медиана срока госпитализации в ОРИТ для реципиентов алло-ГСК составила +220 дней: 22 % ($n = 8/36$) реципиентов алло-ГСК поступили в ОРИТ до +30 дня алло-ТГСК, 11 % ($n = 4/36$) — в срок между +30 и +100 днями, 67 % ($n = 24/36$) — после +100 дня после алло-ТГСК. За время нахождения в ОРИТ новая инфекция развилась у 64 % реципиентов алло-ГСК, септический шок — у 53 % больных. Факторами развития новой инфекции в ОРИТ были длительность пребывания в ОРИТ, сепсис/септический шок при поступлении, наличие уретрального катетера. Гематологический статус, вид трансплантации, режим кондиционирования, наличие РТПХ,

ВОБ, мукозиты, нейтропения на момент поступления в ОРИТ и иммуносупрессивная терапия не влияли на развитие новой инфекции в ОРИТ. Наиболее частыми инфекциями, приобретенными в ОРИТ, были инфекция кровотока (в том числе КАИК) ($n = 13/36$; 36%), вентилятор-ассоциированная пневмония ($n = 9/36$; 25%), инфекция мочевыводящих путей ($n = 6/36$; 16%). Летальность реципиентов алло-ГСК в ОРИТ составила 44%. Факторами, неблагоприятно влияющими на летальность в ОРИТ, были нейтропения, терапия циклоспорином, наличие ЦВК, полиорганная дисфункция при поступлении в ОРИТ и развитие новых инфекционных осложнений и органной дисфункции за время наблюдения в ОРИТ.

Таким образом, вопреки тому, что инфекционные осложнения являются важнейшей причиной летальности, связанной с трансплантацией, и развития органной дисфункции после алло-ТГСК, наличие инфекции само по себе, даже осложненной сепсисом/септическим шоком, не всегда имеет прогностическое значение в отношении исходов лечения госпитализированных в ОРИТ больных, большую роль играет выраженность органной дисфункции. Однако больные, у которых сепсис и септический шок развились после алло-ТГСК, выполненной вне ремиссии, и страдающие РТПХ, имеют неблагоприятный прогноз.

Полиорганная дисфункция

Органная дисфункция является частым осложнением алло-ТГСК [107]. В ретроспективном исследовании, в которое были включены 206 реципиентов алло-ГСК, у 16% из них в течение 200 дней после трансфузии алло-ГСК развилась органная недостаточность, среди них у 12% — печеночная, у 6% — почечная недостаточность [107]. На летальность реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, влияло не само по себе злокачественное заболевание, трансплантационные характеристики (режим кондиционирования, тип донора, источник трансплантата), а выраженность дисфункции органов [16, 34, 89]. По данным С. Orvain и соавт. [84], большее количество дисфункций органов на момент госпитализации в ОРИТ связано с увеличением внутрибольничной летальности (ОШ = 1,7, 95% ДИ: 1–2,7; $p = 0,04$). Период времени от возникновения первой органной дисфункции до перевода в ОРИТ ассоциировался с увеличением внутрибольничной летальности (ОШ = 1,4, 95% ДИ: 1,1–1,8; $p = 0,02$) [84]. Развитие полиорганной дисфункции у реципиентов ГСК в ОРИТ приводило к увеличению летальности до 100% [15, 16, 20, 108]. Потребность в ИВЛ (ОР = 1,87, 95% ДИ: 1,21–2,96; $p = 0,004$), в вазопрессорах (ОР = 2,07, 95% ДИ: 1,38–3,19; $p = 0,003$) и алло-ТГСК в анамнезе (ОР = 1,51, 95% ДИ: 1,04–2,25; $p = 0,031$) увеличивали летальность, а при сочетании всех этих факторов 6-месячная летальность составила 100% [8].

Гипотензия и/или потребность в вазопрессорах являлись предвестником развития полиорганной недостаточности у реципиентов алло-ГСК [16, 17, 108]. Потребность в вазопрессорах в течение первых 24 ч поступления в ОРИТ ассоциировалась с увеличением 30-дневной летальности (ОШ = 2,35, 95% ДИ: 1,28–4,31; $p < 0,01$) и 1-летней летальности (ОШ = 1,65, 95% ДИ: 1,12–2,43; $p = 0,01$) [93]. Подобные же результаты были получены Н. Воуаси и соавт. [90], согласно которым применение вазопрессоров в десятки раз увеличивало летальность в ОРИТ (ОШ = 72,3, 95% ДИ: 4,467–1169,9; $p < 0,003$). Сохраняющаяся потребность в вазопрессорах на 3-й день госпитализации в ОРИТ была фактором неблагоприятного исхода (ОР = 2,35, 95% ДИ: 1,27–4,36; $p = 0,007$), а при получении вазопрессоров на 5-й день госпитализации все реципиенты алло-ГСК умерли в ОРИТ [36].

Концентрация лактата сыворотки на момент поступления в ОРИТ была значимо выше у умерших в ОРИТ реципиентов алло-ГСК (4,0 ммоль/л, 95% ДИ: 0,9–7,1 ммоль/л) по сравнению с выжившими в ОРИТ (1,9 ммоль/л, 95% ДИ: 0,5–3,3 ммоль/л) ($p < 0,01$) [17]. Повышенная концентрация лактата сыворотки на момент поступления в ОРИТ была значимым фактором риска летальности в ОРИТ (ОШ = 3,2, 95% ДИ: 2,4–17,1; $p = 0,03$). Ни один реципиент ГСК с концентрацией лактата сыворотки > 6 ммоль/л не выжил.

Частота ОПП в ОРИТ у реципиентов алло-ГСК достигала 65% [109], а летальность увеличивалась с утяжелением ОПП: внутрибольничная летальность при ОПП 1-й степени составляла 47%, при ОПП 3-й степени — 81% [109]. Потребность в гемодиализе была ассоциирована с большей внутрибольничной летальностью [28]. В исследовании С. Gilbert и соавт. [110] 20 (6%) из 319 реципиентов ГСК нуждались в проведении гемодиализа одновременно с ИВЛ. Медиана длительности ЗПТ составила 14 дней (разброс — от 1 до 34 дней). 30-дневная летальность составила 60%, внутрибольничная летальность — 90%, а летальность к моменту окончания наблюдения — 100%. Влияние потребности в ЗПТ на увеличение летальности реципиентов ГСК подтверждено и в других исследованиях [9, 17, 90].

Печеночная дисфункция в ОРИТ у реципиентов алло-ГСК проявлялась чаще всего гипербилирубинемией различной степени выраженности и встречалась в 26% случаев [16, 75]. Учитывая небольшую частоту ВОБ и поражений печени в рамках РТПХ, чаще всего гипербилирубинемия была следствием инфекции, токсичности препаратов и полиорганной недостаточности [28]. В многофакторном анализе [16] гипербилирубинемия явилась независимым фактором риска внутрибольничной летальности госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК (ОР = 1,002, 95% ДИ: 1,001–1,003; $p = 0,0001$), в то время как не во всех ра-

ботах, оценивавших значение гипербилирубинемии, было показано ее влияние на ОВ [17, 88].

Таким образом, краткосрочные исходы лечения реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями определяются количеством и тяжестью органных дисфункций.

ОДН и потребность в респираторной поддержке

До 21 % реципиентов алло-ГСК требовалось проведение ИВЛ [9, 91, 110], а среди тех, кто находился в ОРИТ, в ИВЛ нуждались 47–83 % [9, 91]. В 77 % случаев причиной перевода на ИВЛ среди реципиентов ГСК явилась ОДН [111]. Гипоксемическая ОДН в качестве причины интубации трахеи была независимым предиктором 90-дневной летальности (ОШ = 48,5, 95 % ДИ: 3,41–690,7) [112].

Группе из Сиэтла под руководством S. W. Crawford принадлежат наиболее крупные многоцентровые исследования конца 1980-х и начала 1990-х гг., посвященные результатам проведения ИВЛ у реципиентов ГСК [12, 22]. При анализе 1089 реципиентов ГСК [12], из которых у 1000 больных была выполнена алло-ТГСК, проведение ИВЛ потребовалось 232 (21 %) больным. У 63 (27 %) из них ИВЛ была завершена успешно, при этом 27 из 63 больных ИВЛ была возобновлена повторно, большая часть из них умерла. Через 30 дней 31 (13 %) из 232 больных оставались живыми после успешного завершения ИВЛ, и 16 (7 %) — через 100 дней. В период с 1980 по 1992 гг. проведение ИВЛ потребовалось 909 (25 %) из 3635 реципиентов ГСК [22], из них только у 53 (6 %) ИВЛ была успешно завершена, и они были выписаны из стационара, 30 (3 %) оставались живыми через год после завершения ИВЛ [22].

Во многих исследованиях [9, 16, 18, 38, 43, 89, 91, 111] отдельно оценивали эффективность ИВЛ в группе реципиентов алло-ГСК как у более тяжелого контингента, с худшим прогнозом, и не включали реципиентов ауто-ГСК. Летальность в ОРИТ при проведении ИВЛ составила 54 % [43], 100-дневная летальность — 83 % [111]. Потребность в проведении ИВЛ ассоциировалась с ухудшением ОВ ($p < 0,001$): только 2 (5 %) из 39 больных, которым проводили ИВЛ, были живы через год, в то время как среди больных, которым не потребовалась ИВЛ, 1-летняя ОВ составила 32 % [38]. В исследовании С. Luesck и соавт. [9], в которое с 2000 по 2013 гг. были включены 330 госпитализированных в ОРИТ реципиентов алло-ГСК, ИВЛ проводили у 154 (47 %) человек. Проведение ИВЛ ассоциировалось с увеличением летальности в ОРИТ до 77 % ($p < 0,001$). При анализе исторических когорт в этом исследовании было показано, что в период с 2007 по 2013 гг. по сравнению с 2000 по 2006 гг. уменьшилась частота развития ОДН с 43 до 30 % ($p < 0,05$), а также на 11 % стала меньше внутрибольничная летальность у реци-

пиентов алло-ГСК, которым проводили ИВЛ, что могло быть обусловлено улучшением профилактики и лечения инвазивного аспергиллеза легких, улучшением тактики инфузионной терапии, более редким развитием волемической перегрузки и гидростатического отека легких.

Прогностическое неблагоприятное значение ИВЛ для реципиентов алло-ГСК было подтверждено в метаанализе [6], включившем 2342 больных из 18 исследований: проведение ИВЛ сопровождалось 12-кратным увеличением летальности в ОРИТ (ОШ = 12,1, 95 % ДИ: 6,2–23,7; $p < 0,001$). В целом, результаты ИВЛ у реципиентов алло-ГСК были хуже (летальность в ОРИТ — 53–84 % [89, 91]), чем результаты проведения ИВЛ в общей популяции реанимационных больных. По данным обсервационного исследования [24], включившего 5183 больных, которым проводилась ИВЛ в 361 ОРИТ в 20 странах, летальность в ОРИТ составила 31 %.

В ряде работ изучили факторы, влиявшие на результаты ИВЛ у реципиентов ГСК. На результаты проведения ИВЛ негативно влияла длительность ее проведения [112], сочетание с полиорганной дисфункцией [110–112], наличие ОРТПХ [27, 111]. Возраст больных, источник ГСК, тип донора, режим кондиционирования не влияли на летальность при проведении ИВЛ у реципиентов ГСК [11, 13, 14, 111].

Внедрение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) привело к уменьшению частоты применения ИВЛ у онкогематологических больных [113]. По данным W. Rabitsch и соавт. [114], ОДН развилась у 82 из 836 реципиентов алло-ГСК и ауто-ГСК, сразу же были переведены на ИВЛ 47 больных, никто из них не выжил. НИВЛ была начата у 35 больных, состояние 11 (31 %) из них улучшилось в течение 4 ч после начала НИВЛ, однако только 7 (64 %) человек были выписаны из стационара, в то время как остальные, у которых не было получено улучшения при проведении НИВЛ, умерли ($p < 0,001$). Факторами риска неэффективности НИВЛ были мужской пол, грибковая инфекция, почечная недостаточность [115].

Прогноз при экстракорпоральной мембранной оксигенации у больных, перенесших алло-ТГСК, оценили в многоцентровом исследовании [116], в которое было включено 37 больных острым респираторным дистресс-синдромом: у 30 больных причиной явилась пневмония, у 2 — абдоминальный сепсис, у 2 — альвеолярное кровотечение, у 1 — острое повреждение легких вследствие трансфузий, у 1 — васкулит, у 1 — ОВ в рамках хрРТПХ. Успешное отлучение от ЭКМО состоялось у 9 больных (24 %), внутрибольничная выживаемость составила 19 % ($n = 7/37$), и все 7 оставались живы и в ремиссии при медиане срока наблюдения 18 мес. (5–30 мес.) после выписки из ОРИТ. Особенности изученной группы больных явились низкая частота

ОРТПХ, инвазивных микозов, отсутствия ремиссий. При этом наблюдались различия в выживаемости между больными, которым потребовалось проведение ЭКМО в первые 240 дней после алло-ТГСК (4%) и после 240 дня (46%); ни один больной с ОРТПХ во время проведения ЭКМО не выжил.

Использование высокопоточной оксигенации (ВПО) оценили у 49 (60%) из 82 реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ [36]. Состояние 30 (61%) из них ухудшилось во время проведения ВПО, что потребовало интубации трахеи. Не было различий в частоте применения ВПО между выжившими и умершими реципиентами алло-ГСК в ОРИТ ($p > 0,3$).

Таким образом, потребность в инвазивной респираторной поддержке является существенным предиктором летальности у реципиентов алло-ГСК. Основными факторами неблагоприятного исхода при ИВЛ являются гипоксемическая ОДН, длительность ИВЛ, потребность в вазопрессорной терапии, наличие печеночной и почечной дисфункции, ОРТПХ. В России исследований по оценке эффективности ИВЛ среди реципиентов алло-ГСК не проводились.

Системы оценки тяжести реципиентов алло-ГСК

Высокие баллы по шкалам APACHE II [117] и SOFA [118] коррелируют с летальностью реципиентов ГСК в ОРИТ. В ретроспективном исследовании [18], включившем 91 реципиента алло-ГСК, было выделено 3 группы риска в соответствии со шкалой SOFA при поступлении в ОРИТ: 1 — SOFA < 8 баллов (ОВ — 44%), 2 — SOFA 8–11 баллов (ОВ — 17%), 3 — SOFA > 11 баллов (ОВ — 0%). Высокие баллы по шкале SOFA явились независимым фактором риска 30-дневной летальности (ОР = 1,18, 95% ДИ: 1,10–1,27; $p < 0,001$) [18]. По данным L. Platon и соавт. [10], количество баллов по SOFA на 3-и сут. пребывания в ОРИТ было предиктором отдаленной летальности ($p = 0,001$), а отсутствие уменьшения количества баллов по SOFA к 5-м сут. пребывания в ОРИТ — неблагоприятным фактором внутрибольничной летальности (ОР = 2,13, 95% ДИ: 1,03–4,39; $p = 0,04$), которая достигала 85% [36]. В первые сутки госпитализации в ОРИТ у выживших было 18 баллов по шкале APACHE II, а у умерших — 28 баллов ($p < 0,001$). Количество баллов по шкале APACHE II было основным независимым фактором летальности в ОРИТ реципиентов ГСК [90] (ОШ = 1,377, 95% ДИ: 1,057–1,793; $p = 0,018$). Тем не менее, тяжесть состояния по SOFA, оцененная в 11 баллов [18], не должна быть аргументом для отказа в госпитализации в ОРИТ [36]. Напротив, отсроченная госпитализация в ОРИТ после выявления полиорганной дисфункции приводила к увеличению летальности [119]. Ранняя госпитализация в ОРИТ может улучшить выживаемость после алло-ТГСК, о чем свидетельствует увеличение леталь-

ности, наблюдаемое у больных, поступивших в ОРИТ, после предыдущего отказа, и у больных с длительным нарушением функций органов до поступления в ОРИТ [84, 119].

Ряд исследователей считает нерелевантным использование шкал APACHE II и SOFA у реципиентов ГСК [13, 38, 111]. В исследовании В. Afessa и соавт. [13] применение шкалы APACHE II не позволило оценить прогноз у реципиентов ГСК, поступивших в ОРИТ с ОДН, вызванной пневмонией: при предсказанной по APACHE II летальности 54% реальная летальность составила 95%. Другой проблемой использования этих шкал у онкогематологических больных является оценка тромбоцитопении, которая может быть не только следствием полиорганной дисфункции, но и результатом химиотерапевтического воздействия или функции трансплантата у реципиентов ГСК [40]. В некоторых работах вообще не выявлено связи между баллами по SOFA и летальностью реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями [89].

Для отбора реципиентов алло-ГСК, которые имели бы благоприятные исходы при лечении критических состояний в ОРИТ, в 2017 г. U. Bayraktar и соавт. [75] разработали адаптированную шкалу для оценки прогностического индекса интенсивной терапии (Prognostic Index for Critically Ill Allogeneic Transplantation, PICAT) (табл. 2).

Шкала PICAT характеризовалась высокой точностью в предсказании внутрибольничной летальности для реципиентов алло-ГСК, госпитализированных в ОРИТ, а баллы по шкале PICAT ассоциировались с ОВ (ОР = 2,1, 95% ДИ: 1,8–2,4; $p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC), равная 0,80, в отношении прогноза внутрибольничной летальности при использовании шкалы PICAT была выше, чем при использовании шкал APACHE II (AUC — 0,61, $p < 0,001$) и SOFA (AUC — 0,72, $p < 0,014$). Внутрибольничная летальность при PICAT 0–2 балла составила 34%, при 2–4 баллах — 69%, при > 4 баллах — 91%. Медиана ОВ при PICAT 0–2 балла составила 7,6 мес., при 2–4 баллах — 0,67 мес., при > 4 баллах — 0,3 мес. Однако применимость данной шкалы недостаточно изучена [38]. С. Michel и соавт. [43] подвергли ее критике, показав отсутствие значимых различий между выжившими и умершими в ОРИТ (4,0 балла против 3,9 балла, $p = 0,102$) и низкую предсказательную ценность (AUC — 0,58, 95% ДИ: 0,45–0,71). По мнению авторов [43], шкала некорректно учитывала сроки госпитализации в ОРИТ после ТГСК и не оценивала влияние рецидивов и РТПХ.

Таким образом, главными прогностическими факторами летальности реципиентов алло-ГСК с критическими состояниями являются тяжесть и количество органных дисфункций, потребность в проведении ИВЛ, вазопрессорной терапии, ЗПТ. Общепринятые

Таблица 2. Шкала PICAT 2017 [75]

Table 2. PICAT score 2017 [75]

Параметр Parameter	Коэффициент* Coefficient*
Время от госпитализации в стационар до госпитализации в ОРИТ > 30 дней <i>Time to ICU from hospital admission > 30 days</i>	1,56
Концентрация ЛДГ в сыворотке ≥ 2 верхних границ нормы/LDH $\geq 2 \times \text{ULN}$	1,53
Концентрация билирубина в сыворотке ≥ 34 мкмоль/л/Bilirubin $\geq 2 \text{ mg/dl}$	1,24
Концентрация альбумина в сыворотке < 30 г/л/Albumin < 3 g/dl	1,04
ОДН как причина госпитализации в ОРИТ <i>Respiratory failure as the reason for ICU admission</i>	0,97
МНО ≥ 2 /INR ≥ 2	0,91
Миелоаблативное кондиционирование/Myeloablative conditioning	0,67
Возраст > 60 лет/Age > 60 years	0,43
НСТ-С1 ≥ 2	0,27

Примечание: * — количество баллов варьирует от 0 до 8,62; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ОДН — острая дыхательная недостаточность, МНО — международное нормализованное отношение, НСТ-С1 — индекс коморбидности при трансплантации гемопоэтических клеток.

Note: * — scores range from 0 to 8.62; ICU — intensive care unit, LDH — lactate dehydrogenase, ULN — upper limit of normal, INR — international normalised ratio, HCT-CI — hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index.

в интенсивной терапии шкалы SOFA и APACHE могут недооценивать тяжесть состояния реципиентов алло-ТГСК. Для больных, перенесших алло-ТГСК, разрабатываются новые системы оценки тяжести.

Влияние предшествующей интенсивной терапии на результаты алло-ТГСК

Предшествующие критические состояния и интенсивная терапия не влияли на частоту выполнения алло-ТГСК. При ретроспективном анализе алло-ТГСК [120], выполненных с 2000 по 2016 гг., E. Sarrate и соавт. сравнили результаты лечения между реципиентами ГСК, у которых в анамнезе во время проведения химиотерапии была госпитализация в ОРИТ ($n = 22$), и реципиентами ГСК, у которых до ТГСК не развивались угрожающие жизни состояния и которые не переводились в ОРИТ ($n = 44$). Не выявлено различий в длительности госпитализации после ТГСК, времени восстановления гранулоцитов и тромбоцитов. Однако частота инфекционных осложнений была больше в первой группе (80% против 46%, $p = 0,027$). Шесть (27%) больных из группы ОРИТ и 8 (18%) больных из группы без ОРИТ нуждались в повторной госпитализации в ОРИТ в течение проведения или после алло-ТГСК ($p = 0,293$). За период наблюдения умерли 12 (54%) больных из группы ОРИТ и 22 (50%) больных из группы без ОРИТ.

Похожие результаты были получены в исследовании А. В. Баженова и соавт. [121], в которое были включены 76 больных с *de novo* острым миелоидным лейкозом, разделенные на 2 группы: больные, которым потребовался перевод в ОРИТ, и больные, которые не нуждались в переводе в ОРИТ. В группе с ОРИТ, несмотря

на перенесенные жизнеугрожающие состояния, алло-ТГСК выполнялась с той же частотой, что и в группе без ОРИТ. Отдаленные результаты лечения больных, которым понадобилась интенсивная терапия, значимо не отличались от результатов лечения больных без этих осложнений.

Таким образом, предшествующее развитие угрожающих жизни осложнений не оказывало негативного влияния на исходы последующей алло-ТГСК, и потому эти осложнения не должны рассматриваться как противопоказание к проведению ТГСК [120].

Тактика принятия решения о переводе в ОРИТ

В последние десятилетия результаты лечения реципиентов алло-ГСК с жизнеугрожающими осложнениями улучшились, внутрибольничную летальность удалось уменьшить до 37–48% [10, 27]. Это улучшение произошло не только в силу достижений в гематологии и интенсивной терапии, но во многом благодаря изменению принципов принятия решения о переводе в ОРИТ [59]. Критерии и частота перевода в ОРИТ реципиентов алло-ГСК широко варьируют в различных центрах. В некоторых исследованиях в ОРИТ переводили лишь больных, у которых были шансы благополучного исхода критических состояний, в частности реципиентов алло-ГСК с неконтролируемой оРТПХ и рефрактерным течением заболевания не переводили в ОРИТ [27, 108]. В канадском исследовании [108] частота госпитализации в ОРИТ реципиентов ГСК составила всего 8,6%, что объяснялось тем, что в ОРИТ переводили только больных, нуждавшихся в проведении ИВЛ или вазопрессорной терапии и у которых можно было ожидать благоприятный исход лечения.

В исследованиях, в которых использовали нестрогие показания к переводу в ОРИТ, частота переводов достигала 35% [9], а состояние больных было менее тяжелым [34].

Во многих работах обсуждается проблема принятия решения о переводе в ОРИТ больных с неблагоприятным прогнозом [19, 36, 75]. Отсутствуют проспективные исследования в этой области, нет общепринятых соглашений о том, как правильнее проводить отбор больных в критическом состоянии, перенесших алло-ТГСК, для перевода в ОРИТ. Изученные прогностические факторы оценивают результаты интенсивной терапии больных, которые уже находились в ОРИТ, и не могут в полной мере применяться для прогнозирования исходов лечения до перевода в ОРИТ. В связи с этим предпринимаются попытки создания прогностических шкал и индексов, например PICAT [75], разрабатываются рекомендации и консенсусы. В соответствии с одним из консенсусов [122], даны следующие рекомендации:

- Интенсивная терапия в ОРИТ должна быть предложена реципиентам алло-ГСК, как только возника-

ет острая органная дисфункция. Тяжесть состояния больных и особенности развития органной дисфункции должны регулярно подвергаться переоценке (*уровень доказательства — С, сильная рекомендация*).

- ИВЛ не должна применяться или продлеваться у реципиентов алло-ГСК, у которых развивается неконтролируемая рефрактерная оРТПХ и полиорганная дисфункция (*уровень доказательства — С, сильная рекомендация*).

Однако полиорганная дисфункция и РТПХ сами по себе не должны служить поводом для отказа в госпитализации в ОРИТ. С. Pichereau и соавт. [59] утверждают, что пришло время предотвратить смерти реципиентов алло-ГСК, первым шагом к чему могут стать «широкое открытие дверей ОРИТ» для больных без РТПХ и с контролируемой РТПХ и надлежащая оценка характера течения РТПХ, а другим шагом — избегание преждевременных решений о неоказании или прекращении жизнеобеспечения больных с предоставлением времени для наблюдения за ними в пределах нескольких дней или недель и для переоценки их прогноза.

Литература

1. Niederwieser D., Baldomero H., Bazuaye N., et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: Continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022; 107(5): 1045–53. DOI: 10.3324/haematol.2021.279189.
2. Fein J.A., Shimoni A., Danylesko I., et al. Early organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation differs by conditioning regimen. *Blood*. 2019; 134(Suppl 1): 4489. DOI: 10.1182/blood-2019-126325.
3. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(2): 90–107. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107.
4. Greinix H.T., Eikema D.-J., Koster L., et al. Improved outcome of patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies over time: An EBMT mega-file study. *Haematologica*. 2022; 107(5): 1054–63. DOI: 10.3324/haematol.2020.265769.
5. Phelan R., Arora M., Chen M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides. 2020. URL: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>
6. Saillard C., Darmon M., Bisbal M., et al. Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(10): 1233–41. DOI: 10.1038/s41409-018-0181-x.
7. Moreau A.S., Seguin A., Lemiale V., et al. Survival and prognostic factors of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to intensive care unit. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(6): 1417–20. DOI: 10.3109/10428194.2013.836602.
8. Huynh T.N., Weigt S.S., Belperio J.A., et al. Outcome and prognostic indicators of patients with hematopoietic stem cell transplants admitted to the intensive care unit. *J Transplant*. 2009; 2009: 917294. DOI: 10.1155/2009/917294.
9. Lueck C., Stadler M., Koenecke C., et al. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: A retro-

References

1. Niederwieser D., Baldomero H., Bazuaye N., et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: Continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica*. 2022; 107(5): 1045–53. DOI: 10.3324/haematol.2021.279189.
2. Fein J.A., Shimoni A., Danylesko I., et al. Early organ toxicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation differs by conditioning regimen. *Blood*. 2019; 134(Suppl 1): 4489. DOI: 10.1182/blood-2019-126325.
3. Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. Infectious complications and their contributing risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(1): 90–107. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107. (In Russian).
4. Greinix H.T., Eikema D.-J., Koster L., et al. Improved outcome of patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies over time: An EBMT mega-file study. *Haematologica*. 2022; 107(5): 1054–63. DOI: 10.3324/haematol.2020.265769.
5. Phelan R., Arora M., Chen M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides. 2020. URL: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>
6. Saillard C., Darmon M., Bisbal M., et al. Critically ill allogeneic HSCT patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of prognostic factors of mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(10): 1233–41. DOI: 10.1038/s41409-018-0181-x.
7. Moreau A.S., Seguin A., Lemiale V., et al. Survival and prognostic factors of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to intensive care unit. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(6): 1417–20. DOI: 10.3109/10428194.2013.836602.
8. Huynh T.N., Weigt S.S., Belperio J.A., et al. Outcome and prognostic indicators of patients with hematopoietic stem cell transplants admitted to the intensive care unit. *J Transplant*. 2009; 2009: 917294. DOI: 10.1155/2009/917294.
9. Lueck C., Stadler M., Koenecke C., et al. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: A retro-

- spective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med.* 2018; 44(9): 1483–92. DOI: 10.1007/s00134-018-5347-x.
10. Platon L., Amigues L., Ceballos P., et al. A reappraisal of ICU and long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients and reassessment of prognosis factors: Results of a 5-year cohort study (2009-2013). *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(2): 256–61. DOI: 10.1038/bmt.2015.269.
11. Denardo S.J., Oye R.K., Bellamy P.E. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med.* 1989; 17(1): 4–6. DOI: 10.1097/00003246-198901000-00002.
12. Crawford S.W., Schwartz D.A., Petersen F.B., Clark J.G. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137(3): 682–7. DOI: 10.1164/ajrccm/137.3.682.
13. Afessa B., Tefferi A., Hoagland H.C., et al. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67(2): 117–22. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61310-x.
14. Paz H.L., Crilley P., Weinar M., Brodsky I. Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest.* 1993; 104(2): 527–31. DOI: 10.1378/chest.104.2.527.
15. Jackson S.R., Tweeddale M.G., Barnett M.J., et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: Outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21(7): 697–704. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701158.
16. Pène F., Aubron C., Azoulay E., et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol.* 2006; 24(4): 643–9. DOI: 10.1200/jco.2005.03.9073.
17. Soubani A.O., Kseibi E., Bander J.J., et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest.* 2004; 126(5): 1604–11. DOI: 10.1378/chest.126.5.1604.
18. Gilli K., Remberger M., Hjelmqvist H., et al. Sequential Organ Failure Assessment predicts the outcome of SCT recipients admitted to intensive care unit. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(4): 682–8. DOI: 10.1038/bmt.2009.220.
19. Bayraktar U.D., Nates J.L. Intensive care outcomes in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *World J Clin Oncol.* 2016; 7(1): 98–105. DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.98.
20. Price K.J., Thall P.F., Kish S.K., et al. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(3): 876–84. DOI: 10.1164/ajrccm.158.3.9711076.
21. Bach P.B., Schrag D., Nierman D.M., et al. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2001; 98(12): 3234–40. DOI: 10.1182/blood.v98.12.3234.
22. Rubinfeld G.D., Crawford S.W. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: A case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med.* 1996; 125(8): 625–33. DOI: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00001.
23. Azoulay É., Thiéry G., Chevret S., et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83(6): 360–70. DOI: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb.
24. Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA.* 2002; 287(3): 345–55. DOI: 10.1001/jama.287.3.345.
25. Baron F., Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders. *Mol Ther.* 2006; 13(1): 26–41. DOI: 10.1016/j.ymthe.2005.09.011.
- spective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med.* 2018; 44(9): 1483–92. DOI: 10.1007/s00134-018-5347-x.
10. Platon L., Amigues L., Ceballos P., et al. A reappraisal of ICU and long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients and reassessment of prognosis factors: Results of a 5-year cohort study (2009-2013). *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(2): 256–61. DOI: 10.1038/bmt.2015.269.
11. Denardo S.J., Oye R.K., Bellamy P.E. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med.* 1989; 17(1): 4–6. DOI: 10.1097/00003246-198901000-00002.
12. Crawford S.W., Schwartz D.A., Petersen F.B., Clark J.G. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137(3): 682–7. DOI: 10.1164/ajrccm/137.3.682.
13. Afessa B., Tefferi A., Hoagland H.C., et al. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67(2): 117–22. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)61310-x.
14. Paz H.L., Crilley P., Weinar M., Brodsky I. Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation. *Chest.* 1993; 104(2): 527–31. DOI: 10.1378/chest.104.2.527.
15. Jackson S.R., Tweeddale M.G., Barnett M.J., et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: Outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21(7): 697–704. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701158.
16. Pène F., Aubron C., Azoulay E., et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol.* 2006; 24(4): 643–9. DOI: 10.1200/jco.2005.03.9073.
17. Soubani A.O., Kseibi E., Bander J.J., et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest.* 2004; 126(5): 1604–11. DOI: 10.1378/chest.126.5.1604.
18. Gilli K., Remberger M., Hjelmqvist H., et al. Sequential Organ Failure Assessment predicts the outcome of SCT recipients admitted to intensive care unit. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(4): 682–8. DOI: 10.1038/bmt.2009.220.
19. Bayraktar U.D., Nates J.L. Intensive care outcomes in adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *World J Clin Oncol.* 2016; 7(1): 98–105. DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.98.
20. Price K.J., Thall P.F., Kish S.K., et al. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(3): 876–84. DOI: 10.1164/ajrccm.158.3.9711076.
21. Bach P.B., Schrag D., Nierman D.M., et al. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2001; 98(12): 3234–40. DOI: 10.1182/blood.v98.12.3234.
22. Rubinfeld G.D., Crawford S.W. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: A case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med.* 1996; 125(8): 625–33. DOI: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00001.
23. Azoulay É., Thiéry G., Chevret S., et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83(6): 360–70. DOI: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb.
24. Esteban A., Anzueto A., Frutos F., et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA.* 2002; 287(3): 345–55. DOI: 10.1001/jama.287.3.345.
25. Baron F., Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders. *Mol Ther.* 2006; 13(1): 26–41. DOI: 10.1016/j.ymthe.2005.09.011.

26. Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010; 363(22): 2091–101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383.
27. Lengliné E., Chevret S., Moreau A.S., et al. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(6): 840–5. DOI: 10.1038/bmt.2015.55.
28. Mayer S., Pastores S.M., Riedel E., et al. Short- and long-term outcomes of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit in the peritransplant period. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(2): 382–90. DOI: 10.1080/10428194.2016.1195499.
29. Mokart D., Granata A., Crocchiolo R., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning regimen: Outcomes of patients admitted to intensive care unit. *J Crit Care.* 2015; 30(5): 1107–13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.06.020.
30. Randolph B.V., Ciurea S.O. What the intensivist needs to know about hematopoietic stem cell transplantation? In: Nates JL, Price KJ, eds. *Oncologic Critical Care.* Springer, Cham; 2020: 1531–46. DOI: 10.1007/978-3-319-74588-6.
31. Fornwalt R.A., Brigham E.P., Scott Stephens R. Critical care of hematopoietic stem cell transplant patients. *Crit Care Clin.* 2021; 37(1): 29–46. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.08.002.
32. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(10): 1143–238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
33. Hamadah A., McDiarmid S.A., Huebsch L.B., et al. Management of patients transferred to the ICU during the conditioning phase of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Intensive Care Med.* 2009; 35(11): 2002–3. DOI: 10.1007/s00134-009-1583-4.
34. Orvain C., Beloncle F., Hamel J.F., et al. Different impact of the number of organ failures and graft-versus-host disease on the outcome of allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care. *Transplantation.* 2017; 101(2): 437–44. DOI: 10.1097/TP.0000000000001143.
35. Bayraktar U.D., Shpall E.J., Liu P., et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. *J Clin Oncol.* 2013; 31(33): 4207–14. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5867.
36. Díaz-Lagares C., Fox L., García-Roche A., et al. Sequential Organ Failure Assessment score and the need for organ support predict mortality in allogeneic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(10): 865.e1–865.e7. DOI: 10.1016/j.jct.2021.06.026.
37. Nakamura M., Fujii N., Shimizu K., et al. Long-term outcomes in patients treated in the intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2018; 108(6): 622–9. DOI: 10.1007/s12185-018-2536-x.
38. Borrega G.J., Heger J.M., Koehler P., et al. Allogeneic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit during the peri-transplant period have unfavorable outcomes—results of a retrospective analysis from a German university hospital. *Ann Hematol.* 2022; 101(2): 389–95. DOI: 10.1007/s00277-021-04698-3.
39. Barlas T., İnci K., Aygencel G., et al. Infections in hematopoietic stem cell transplant patients admitted to Hematology intensive care unit: A single-center study. *Hematology.* 2021; 26(1): 328–39. DOI: 10.1080/16078454.2021.1905355.
40. Осипов Ю.С., Бессмельцев С.С., Салогуб Г.Н. и др. Инфекционные осложнения после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей высокого риска: опыт одного центра. *Клиническая онкогематология.* 2019; 12(4): 406–15. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-406-415.
26. Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A., et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010; 363(22): 2091–101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383.
27. Lengliné E., Chevret S., Moreau A.S., et al. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(6): 840–5. DOI: 10.1038/bmt.2015.55.
28. Mayer S., Pastores S.M., Riedel E., et al. Short- and long-term outcomes of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit in the peritransplant period. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(2): 382–90. DOI: 10.1080/10428194.2016.1195499.
29. Mokart D., Granata A., Crocchiolo R., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning regimen: Outcomes of patients admitted to intensive care unit. *J Crit Care.* 2015; 30(5): 1107–13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.06.020.
30. Randolph B.V., Ciurea S.O. What the intensivist needs to know about hematopoietic stem cell transplantation? In: Nates JL, Price KJ, eds. *Oncologic Critical Care.* Springer, Cham; 2020: 1531–46. DOI: 10.1007/978-3-319-74588-6.
31. Fornwalt R.A., Brigham E.P., Scott Stephens R. Critical care of hematopoietic stem cell transplant patients. *Crit Care Clin.* 2021; 37(1): 29–46. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.08.002.
32. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(10): 1143–238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
33. Hamadah A., McDiarmid S.A., Huebsch L.B., et al. Management of patients transferred to the ICU during the conditioning phase of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Intensive Care Med.* 2009; 35(11): 2002–3. DOI: 10.1007/s00134-009-1583-4.
34. Orvain C., Beloncle F., Hamel J.F., et al. Different impact of the number of organ failures and graft-versus-host disease on the outcome of allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care. *Transplantation.* 2017; 101(2): 437–44. DOI: 10.1097/TP.0000000000001143.
35. Bayraktar U.D., Shpall E.J., Liu P., et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. *J Clin Oncol.* 2013; 31(33): 4207–14. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.5867.
36. Díaz-Lagares C., Fox L., García-Roche A., et al. Sequential Organ Failure Assessment score and the need for organ support predict mortality in allogeneic stem cell transplant patients admitted to the intensive care unit. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(10): 865.e1–865.e7. DOI: 10.1016/j.jct.2021.06.026.
37. Nakamura M., Fujii N., Shimizu K., et al. Long-term outcomes in patients treated in the intensive care unit after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2018; 108(6): 622–9. DOI: 10.1007/s12185-018-2536-x.
38. Borrega G.J., Heger J.M., Koehler P., et al. Allogeneic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit during the peri-transplant period have unfavorable outcomes—results of a retrospective analysis from a German university hospital. *Ann Hematol.* 2022; 101(2): 389–95. DOI: 10.1007/s00277-021-04698-3.
39. Barlas T., İnci K., Aygencel G., et al. Infections in hematopoietic stem cell transplant patients admitted to Hematology intensive care unit: A single-center study. *Hematology.* 2021; 26(1): 328–39. DOI: 10.1080/16078454.2021.1905355.
40. Osipov Yu.S., Bessmeltsev S.S., Salogub G.N., et al. Infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cells transplantation in patients with high-risk tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: A single-center experience. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2019; 12(4): 406–15. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-406-415. (In Russian).

41. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология*. 2022; 17(1): 121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134.
42. McDonald M.K., Culos K.A., Gatwood K.S., et al. Defining incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in an outpatient adult hematopoietic cell transplantation program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(10): 2081–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.031.
43. Michel C.S., Teschner D., Schmidtmann I., et al. Prognostic factors and outcome of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients admitted to intensive care unit during transplant hospitalization. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19911. DOI: 10.1038/s41598-019-56322-0.
44. Галстян Г.М., Макарова П.М., Кузьмина Л.А. и др. Успешная трансплантация аллогенного костного мозга у больных с тяжелым грамотрицательным сепсисом и септическим шоком. *Клиническая онкогематология*. 2014; 7(2): 122–30.
45. Elbahlawan L., Morrison R., Li Y., et al. Outcome of acute respiratory failure secondary to engraftment in children after hematopoietic stem cell transplant. *Front Oncol*. 2020; 10: 584269. DOI: 10.3389/fonc.2020.584269.
46. Spitzer T.R. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(4): 469–75. DOI: 10.1038/bmt.2014.296.
47. Tang J., Ferrer Marrero T.M., Jerkins J., et al. A case of engraftment syndrome in the medical intensive care unit. *Case Rep Intern Med*. 2018; 5(1): 21–5. DOI: 10.5430/CRIM.V5N1P21.
48. Ikeda K., Ohto H., Okuyama Y., et al. Adverse events associated with infusion of hematopoietic stem cell products: A prospective and multicenter surveillance study. *Transfus Med Rev*. 2018; 32(3): 186–94. DOI: 10.1016/j.tmr.2018.05.005.
49. Madsen B.K., Hilscher M., Zetner D., et al. Adverse reactions of dimethyl sulfoxide in humans: A systematic review. *F1000Res*. 2019; 7: 1746. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.16642.2.
50. Кучер М.А., Эстрина М., Бондаренко С.Н. и др. Роль групповой АВО-несовместимости в развитии осложнений при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. 2015; 22(1): 57–9. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-1-57-59.
51. Sauer-Heilborn A., Kadidlo D., McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. *Transfusion*. 2004; 44(6): 907–16. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03230.x.
52. Oziel-Taieb S., Faucher-Barbey C., Chabannon C., et al. Early and fatal immune haemolysis after so-called ‘minor’ ABO-incompatible peripheral blood stem cell allotransplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19(11): 1155–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700794.
53. Toren A., Dacosta Y., Manny N., et al. Passenger B-lymphocyte-induced severe hemolytic disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 1996; 87(2): 843–4.
54. Tvedt T.H.A., Vo A.K., Bruserud Ø., Reikvam H. Cytokine release syndrome in the immunotherapy of hematological malignancies: The biology behind and possible clinical consequences. *J Clin Med*. 2021; 10(21). DOI: 10.3390/jcm10215190.
55. Raj K., Pagliuca A., Bradstock K., et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(6): 890–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.003.
56. Imus P.H., Blackford A.L., Bettinotti M., et al. Severe cytokine release syndrome after haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(12): 2431–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.027.
41. Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya*. 2022; 17(1): 121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134. (In Russian).
42. McDonald M.K., Culos K.A., Gatwood K.S., et al. Defining incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in an outpatient adult hematopoietic cell transplantation program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(10): 2081–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.031.
43. Michel C.S., Teschner D., Schmidtmann I., et al. Prognostic factors and outcome of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients admitted to intensive care unit during transplant hospitalization. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19911. DOI: 10.1038/s41598-019-56322-0.
44. Galstyan G.M., Makarova P.M., Kuzmina L.A., et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in patients with severe gram-negative sepsis and septic shock. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014; 7(2): 122–30. (In Russian).
45. Elbahlawan L., Morrison R., Li Y., et al. Outcome of acute respiratory failure secondary to engraftment in children after hematopoietic stem cell transplant. *Front Oncol*. 2020; 10: 584269. DOI: 10.3389/fonc.2020.584269.
46. Spitzer T.R. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(4): 469–75. DOI: 10.1038/bmt.2014.296.
47. Tang J., Ferrer Marrero T.M., Jerkins J., et al. A case of engraftment syndrome in the medical intensive care unit. *Case Rep Intern Med*. 2018; 5(1): 21–5. DOI: 10.5430/CRIM.V5N1P21.
48. Ikeda K., Ohto H., Okuyama Y., et al. Adverse events associated with infusion of hematopoietic stem cell products: A prospective and multicenter surveillance study. *Transfus Med Rev*. 2018; 32(3): 186–94. DOI: 10.1016/j.tmr.2018.05.005.
49. Madsen B.K., Hilscher M., Zetner D., et al. Adverse reactions of dimethyl sulfoxide in humans: A systematic review. *F1000Res*. 2019; 7: 1746. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.16642.2.
50. Kucher M.A., Estrina M.A., Bondarenko S.N., et al. Influence of ABO-incompatibility on complications occurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015; 22(1): 57–9. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-1-57-59. (In Russian).
51. Sauer-Heilborn A., Kadidlo D., McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. *Transfusion*. 2004; 44(6): 907–16. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03230.x.
52. Oziel-Taieb S., Faucher-Barbey C., Chabannon C., et al. Early and fatal immune haemolysis after so-called ‘minor’ ABO-incompatible peripheral blood stem cell allotransplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19(11): 1155–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700794.
53. Toren A., Dacosta Y., Manny N., et al. Passenger B-lymphocyte-induced severe hemolytic disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 1996; 87(2): 843–4.
54. Tvedt T.H.A., Vo A.K., Bruserud Ø., Reikvam H. Cytokine release syndrome in the immunotherapy of hematological malignancies: The biology behind and possible clinical consequences. *J Clin Med*. 2021; 10(21). DOI: 10.3390/jcm10215190.
55. Raj K., Pagliuca A., Bradstock K., et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(6): 890–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.003.
56. Imus P.H., Blackford A.L., Bettinotti M., et al. Severe cytokine release syndrome after haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(12): 2431–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.027.

57. Abboud R., Keller J., Slade M., et al. Severe cytokine-release syndrome after T cell-replete peripheral blood haploidentical donor transplantation is associated with poor survival and anti-IL-6 therapy is safe and well tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(10): 1851–60. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.06.010.
58. Peña M., Salas M.Q., Mussetti A., et al. Pretransplantation EASIX predicts intensive care unit admission in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2021; 5(17): 3418–26. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004812.
59. Pichereau C., Lengliné E., Valade S., et al. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: The Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(10): 1966–74. DOI: 10.1038/s41409-020-0857-x.
60. Jacobsohn D.A., Vogelsang G.B. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2(1): 35. DOI: 10.1186/1750-1172-2-35.
61. Галстян Г.М., Пашкова М.В., Попова О.Ю. и др. Лечение ботулотоксином гастропареза у больного после трансплантации аллогенного костного мозга. *Терапевтический архив.* 2018; 90(1): 60–4. DOI: 10.17116/terarkh201890160-64.
62. Chirletti P., Caronna R., Arcese W., et al. Gastrointestinal emergencies in patients with acute intestinal graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma.* 1998; 29(1–2): 129–37. DOI: 10.3109/10428199809058388.
63. Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив.* 2020; 92(7): 43–54. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000773.
64. Шутов С.А., Данишян К.И., Галстян Г.М. и др. Успешный случай хирургического лечения некроза тощей кишки как осложнения острой РТПХ у пациента в состоянии септического шока при нейтропении. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(S1): 247.
65. Vargas-Díez E., García-Díez A., Marín A., Fernández-Herrera J. Life-threatening graft-vs-host disease. *Clin Dermatol.* 2005; 23(3): 285–300. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.06.005.
66. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15(6): 825–8.
67. Ozdemir Z.N., Bozdağ C.S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(2): 163–7. DOI: 10.1016/j.transci.2018.04.014.
68. Wingard J.R., Hsu J., Hiemenz J.W. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2): 257–72. DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.010.
69. Dalle J.H., Giral S.A. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(3): 400–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.024.
70. Coppell J.A., Richardson P.G., Soiffer R., et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: Incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(2): 157–68. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.
71. Mohty M., Malard F., Abecassis M., et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: A new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(7): 906–12. DOI: 10.1038/bmt.2016.130.
72. Corbacioglu S., Cesaro S., Faraci M., et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: An open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9823): 1301–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.
57. Abboud R., Keller J., Slade M., et al. Severe cytokine-release syndrome after T cell-replete peripheral blood haploidentical donor transplantation is associated with poor survival and anti-IL-6 therapy is safe and well tolerated. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(10): 1851–60. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.06.010.
58. Peña M., Salas M.Q., Mussetti A., et al. Pretransplantation EASIX predicts intensive care unit admission in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2021; 5(17): 3418–26. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004812.
59. Pichereau C., Lengliné E., Valade S., et al. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: The Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(10): 1966–74. DOI: 10.1038/s41409-020-0857-x.
60. Jacobsohn D.A., Vogelsang G.B. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2(1): 35. DOI: 10.1186/1750-1172-2-35.
61. Galstyan G.M., Pashkova M.V., Popova O.Y., et al. Treatment of gastroparesis with botulinum toxin in patient after allogeneic bone marrow transplantation. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90(1): 60–4. DOI: 10.17116/terarkh201890160-64. (In Russian).
62. Chirletti P., Caronna R., Arcese W., et al. Gastrointestinal emergencies in patients with acute intestinal graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma.* 1998; 29(1–2): 129–37. DOI: 10.3109/10428199809058388.
63. Goloshchapov O.V., Chukhlovina A.B., Bakin E.A., et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: Methods, clinical effects, safety. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92(7): 43–54. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000773. (In Russian).
64. Shutov S.A., Danishyan K.I., Galstyan G.M., et al. A successful case of the jejunal necrosis surgery as a complication of acute GVHD in a patient in septic shock with neutropenia. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2020; 65(S1): 247. (In Russian).
65. Vargas-Díez E., García-Díez A., Marín A., Fernández-Herrera J. Life-threatening graft-vs-host disease. *Clin Dermatol.* 2005; 23(3): 285–300. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.06.005.
66. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15(6): 825–8.
67. Ozdemir Z.N., Bozdağ C.S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(2): 163–7. DOI: 10.1016/j.transci.2018.04.014.
68. Wingard J.R., Hsu J., Hiemenz J.W. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2): 257–72. DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.010.
69. Dalle J.H., Giral S.A. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(3): 400–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.024.
70. Coppell J.A., Richardson P.G., Soiffer R., et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: Incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(2): 157–68. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.
71. Mohty M., Malard F., Abecassis M., et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: A new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(7): 906–12. DOI: 10.1038/bmt.2016.130.
72. Corbacioglu S., Cesaro S., Faraci M., et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: An open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9823): 1301–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61938-7.

73. Debureaux P.E., Darmon M., Bige N., et al. Sinusoidal obstruction syndrome in critically ill patients in the era of defibrotide: A retrospective multicenter study. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(4): 338.e1–7. DOI: 10.1016/j.tct.2020.11.016.
74. MacQuillan G.C., Mutimer D. Fulminant liver failure due to severe veno-occlusive disease after haematopoietic cell transplantation: A depressing experience. *Int J Med.* 2004; 97(9): 581–9. DOI: 10.1093/qjmed/hch095.
75. Bayraktar U.D., Milton D.R., Shpall E.J., et al. Prognostic index for critically ill allogeneic transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(6): 991–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.003.
76. Landgren O., Gilbert E.S., Rizzo J.D., et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009; 113(20): 4992–5001. DOI: 10.1182/blood-2008-09-178046.
77. Cutini I., Peruzzi B., Caporale R., et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in allogeneic transplantation. *Ann Hematol Oncol.* 2021; 8(3): 1335.
78. Кулагин Е.А., Волкова А.Г., Николаев И.Ю. и др. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Пульмонология.* 2022; 32(1): 77–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88.
79. Soubani A.O., Uberti J.P. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J.* 2007; 29(5): 1007–19. DOI: 10.1183/09031936.00052806.
80. Pastaki Khoshbin A., Aliannejad R. Case 281: Thoracic air leak syndrome in a patient with hematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *Radiology.* 2020; 296(3): 710–4. DOI: 10.1148/radiol.2020182477.
81. Wohlfarth P., Schellongowski P., Staudinger T., et al. A bi-centric experience of extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO 2 R) for acute hypercapnic respiratory failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Artif Organs.* 2021; 45(8): 903–10. DOI: 10.1111/aor.13931.
82. Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: Analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(10): 657–66. DOI: 10.1016/S1083-8791(03)00242-8.
83. Ajani S., Litzow M., Hogan W., et al. Risk factors for ICU admission in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients. *Chest.* 2012; 142(4): 307A. DOI: 10.1378/chest.1371179.
84. Orvain C., Beloncle F., Hamel J.F., et al. Allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care: Time is of the essence. *Ann Hematol.* 2018; 97(9): 1601–9. DOI: 10.1007/s00277-018-3320-y.
85. Trinkaus M.A., Lapinsky S.E., Crump M., et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43(5): 411–5. DOI: 10.1038/bmt.2008.336.
86. Benz R., Schanz U., Maggiorini M., et al. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(1): 62–5. DOI: 10.1038/bmt.2013.141.
87. Diaconescu R., Flowers C.R., Storer B., et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood.* 2004; 104(5): 1550–8. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0804.
88. Townsend W.M., Holroyd A., Pearce R., et al. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. *Br J Haematol.* 2013; 161(4): 578–86. DOI: 10.1111/bjh.12294.
89. Depuydt P., Kerre T., Noens L., et al. Outcome in critically ill patients with allogeneic BM or peripheral haematopoietic SCT: A single-centre experience. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(9): 1186–91. DOI: 10.1038/bmt.2010.255.
73. Debureaux P.E., Darmon M., Bige N., et al. Sinusoidal obstruction syndrome in critically ill patients in the era of defibrotide: A retrospective multicenter study. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(4): 338.e1–7. DOI: 10.1016/j.tct.2020.11.016.
74. MacQuillan G.C., Mutimer D. Fulminant liver failure due to severe veno-occlusive disease after haematopoietic cell transplantation: A depressing experience. *Int J Med.* 2004; 97(9): 581–9. DOI: 10.1093/qjmed/hch095.
75. Bayraktar U.D., Milton D.R., Shpall E.J., et al. Prognostic index for critically ill allogeneic transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(6): 991–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.003.
76. Landgren O., Gilbert E.S., Rizzo J.D., et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009; 113(20): 4992–5001. DOI: 10.1182/blood-2008-09-178046.
77. Cutini I., Peruzzi B., Caporale R., et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in allogeneic transplantation. *Ann Hematol Oncol.* 2021; 8(3): 1335.
78. Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., et al. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pulmonologiya.* 2022; 32(1): 77–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88. (In Russian).
79. Soubani A.O., Uberti J.P. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J.* 2007; 29(5): 1007–19. DOI: 10.1183/09031936.00052806.
80. Pastaki Khoshbin A., Aliannejad R. Case 281: Thoracic air leak syndrome in a patient with hematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease. *Radiology.* 2020; 296(3): 710–4. DOI: 10.1148/radiol.2020182477.
81. Wohlfarth P., Schellongowski P., Staudinger T., et al. A bi-centric experience of extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO 2 R) for acute hypercapnic respiratory failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Artif Organs.* 2021; 45(8): 903–10. DOI: 10.1111/aor.13931.
82. Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: Analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(10): 657–66. DOI: 10.1016/S1083-8791(03)00242-8.
83. Ajani S., Litzow M., Hogan W., et al. Risk factors for ICU admission in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients. *Chest.* 2012; 142(4): 307A. DOI: 10.1378/chest.1371179.
84. Orvain C., Beloncle F., Hamel J.F., et al. Allogeneic stem cell transplantation recipients requiring intensive care: Time is of the essence. *Ann Hematol.* 2018; 97(9): 1601–9. DOI: 10.1007/s00277-018-3320-y.
85. Trinkaus M.A., Lapinsky S.E., Crump M., et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43(5): 411–5. DOI: 10.1038/bmt.2008.336.
86. Benz R., Schanz U., Maggiorini M., et al. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(1): 62–5. DOI: 10.1038/bmt.2013.141.
87. Diaconescu R., Flowers C.R., Storer B., et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood.* 2004; 104(5): 1550–8. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0804.
88. Townsend W.M., Holroyd A., Pearce R., et al. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. *Br J Haematol.* 2013; 161(4): 578–86. DOI: 10.1111/bjh.12294.
89. Depuydt P., Kerre T., Noens L., et al. Outcome in critically ill patients with allogeneic BM or peripheral haematopoietic SCT: A single-centre experience. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(9): 1186–91. DOI: 10.1038/bmt.2010.255.

90. Boyaci N., Aygencel G., Turkoglu M., et al. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis. *Hematology*. 2014; 19(6): 338–45. DOI: 10.1179/1607845413Y.0000000130.
91. Lindgaard S.C., Nielsen J., Lindmark A., et al. Prognosis of allogeneic haematopoietic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: A retrospective, single-centre study. *Acta Haematol.* 2016; 135(2): 72–8. DOI: 10.1159/000440937.
92. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R., et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8): 2912–9. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
93. van der Heiden P.L.J., Arbous M.S., van Beers E.J., et al. Predictors of short-term and long-term mortality in critically ill patients admitted to the intensive care unit following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(3): 418–24. DOI: 10.1038/S41409-018-0277-3.
94. Turki A.T., Lamm W., Schmitt C., et al. Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients. *Ann Hematol.* 2019; 98(2): 491–500. DOI: 10.1007/S00277-018-3538-8.
95. Champlin E., Schmitz N., Horowitz M.M., et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000; 95(12): 3702–9.
96. Stasia A., Ghiso A., Galaverna F., et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(9): 1440–3. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.016.
97. Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У. и др. Тяжелая гипофункция трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: частота, факторы риска, исходы. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(3): 309–18. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318.
98. Kim D.H., Sohn S.K., Jeon S.B., et al. Prognostic significance of platelet recovery pattern after allogeneic HLA-identical sibling transplantation and its association with severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(1): 101–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705203.
99. Claushuis T.A.M., Van Vught L.A., Scicluna B.P., et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016; 127(24): 3062–72. DOI: 10.1182/blood-2015-11-680744.
100. Chavan P., Chauhan B., Joshi A., et al. Differential diagnosis of thrombocytopenia in hematopoietic stem cell transplant patients. *J Hematol Thromb Dis.* 2014; 2(6): 1–5. DOI: 10.4172/2329-8790.1000168.
101. Agarwal S., O'Donoghue S., Gowardman J., et al. Intensive care unit experience of haemopoietic stem cell transplant patients. *Intern Med J.* 2012; 42(7): 748–54. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02533.x.
102. Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A., et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014; 124(7): 1174–82. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554725.
103. Scheich S., Lindner S., Koenig R., et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2018; 124(2): 286–96. DOI: 10.1002/cncr.31045.
104. Kumar G., Ahmad S., Taneja A., et al. Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med.* 2015; 43(2): 411–21. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000714.
105. O'Connell K., Laserna A., Cardenas Y., et al. 1576: Outcome of septic shock in hematopoietic stem cell transplant patients. *Crit Care Med.* 2019; 47(1): 763. DOI: 10.1097/01.ccm.0000552318.72555.47.
90. Boyaci N., Aygencel G., Turkoglu M., et al. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis. *Hematology*. 2014; 19(6): 338–45. DOI: 10.1179/1607845413Y.0000000130.
91. Lindgaard S.C., Nielsen J., Lindmark A., et al. Prognosis of allogeneic haematopoietic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: A retrospective, single-centre study. *Acta Haematol.* 2016; 135(2): 72–8. DOI: 10.1159/000440937.
92. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R., et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8): 2912–9. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
93. van der Heiden P.L.J., Arbous M.S., van Beers E.J., et al. Predictors of short-term and long-term mortality in critically ill patients admitted to the intensive care unit following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(3): 418–24. DOI: 10.1038/S41409-018-0277-3.
94. Turki A.T., Lamm W., Schmitt C., et al. Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients. *Ann Hematol.* 2019; 98(2): 491–500. DOI: 10.1007/S00277-018-3538-8.
95. Champlin E., Schmitz N., Horowitz M.M., et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000; 95(12): 3702–9.
96. Stasia A., Ghiso A., Galaverna F., et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(9): 1440–3. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.016.
97. Rudakova T.A., Kulagin A.D., Klimova O.U., et al. Severe hypofunction of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in patients with oncohematological diseases: Incidence, risk factors, and outcomes. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2019; 12(3): 309–18. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318. (In Russian).
98. Kim D.H., Sohn S.K., Jeon S.B., et al. Prognostic significance of platelet recovery pattern after allogeneic HLA-identical sibling transplantation and its association with severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(1): 101–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705203.
99. Claushuis T.A.M., Van Vught L.A., Scicluna B.P., et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016; 127(24): 3062–72. DOI: 10.1182/blood-2015-11-680744.
100. Chavan P., Chauhan B., Joshi A., et al. Differential diagnosis of thrombocytopenia in hematopoietic stem cell transplant patients. *J Hematol Thromb Dis.* 2014; 2(6): 1–5. DOI: 10.4172/2329-8790.1000168.
101. Agarwal S., O'Donoghue S., Gowardman J., et al. Intensive care unit experience of haemopoietic stem cell transplant patients. *Intern Med J.* 2012; 42(7): 748–54. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02533.x.
102. Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A., et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014; 124(7): 1174–82. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554725.
103. Scheich S., Lindner S., Koenig R., et al. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2018; 124(2): 286–96. DOI: 10.1002/cncr.31045.
104. Kumar G., Ahmad S., Taneja A., et al. Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Crit Care Med.* 2015; 43(2): 411–21. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000714.
105. O'Connell K., Laserna A., Cardenas Y., et al. 1576: Outcome of septic shock in hematopoietic stem cell transplant patients. *Crit Care Med.* 2019; 47(1): 763. DOI: 10.1097/01.ccm.0000552318.72555.47.

106. Bauer M., Gerlach H., Vogelmann T., et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 – results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020; 24: 239. DOI: 10.1186/s13054-020-02950-2.
107. Hajifathali A., Hamidpour M., Roshandel E., et al. Organ failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and transplant outcome organ failure. *Acta Med Iran*. 2022; 60(3): 156–64. DOI: 10.18502/acta.v60i3.9003.
108. Kew A.K., Couban S., Patrick W., et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12(3): 301–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.020.
109. Canet E., Lengline E., Zafrani L., et al. Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(8): 1121–2. DOI: 10.1038/bmt.2014.100.
110. Gilbert C., Vasu T.S., Baram M. Use of mechanical ventilation and renal replacement therapy in critically ill hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(2): 321–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.09.010.
111. Solh M., Oommen S., Vogel R.I., et al. A prognostic index for survival among mechanically ventilated hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(9): 1378–84. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.02.009.
112. Hamidi M., Gossack-Keenan K.L., Ferreyro B.L., et al. Outcomes of hematopoietic cell transplant recipients requiring invasive mechanical ventilation: A two-centre retrospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2019; 66(12): 1450–7. DOI: 10.1007/s12630-019-01439-z.
113. Azoulay E., Alberti C., Bornstain C., et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2001; 29(3): 519–25. DOI: 10.1097/00003246-200103000-00009.
114. Rabitsch W., Staudinger T., Locker G.J., et al. Respiratory failure after stem cell transplantation: Improved outcome with non-invasive ventilation. *Leuk Lymphoma*. 2005; 46(8): 1151–7. DOI: 10.1080/10428190500097649.
115. Shen J., Hu Y., Zhao H., et al. Risk factors of non-invasive ventilation failure in hematopoietic stem-cell transplantation patients with acute respiratory distress syndrome. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14: 1753466620914220. DOI: 10.1177/1753466620914220.
116. Wohlfarth P., Beutel G., Lebiedz P., et al. Characteristics and outcome of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2017; 45(5): e500–7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002293.
117. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10): 818–29.
118. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. on behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7): 707–10. DOI: 10.1007/BF01709751.
119. Mokart D., Lambert J., Schnell D., et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(8): 1724–9. DOI: 10.3109/10428194.2012.753446.
120. Sarrate E., Jiménez M.J., Morgades M., et al. Impact of previous admission to an intensive care unit on stem cell transplantation outcome. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(9): 382–7. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.01.034.
121. Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н. и др. Роль интенсивной терапии в лечении больных острыми миелоидными лейкозами. *Терапевтический архив*. 2019; 91(7): 14–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000321.
106. Bauer M., Gerlach H., Vogelmann T., et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 – results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020; 24: 239. DOI: 10.1186/s13054-020-02950-2.
107. Hajifathali A., Hamidpour M., Roshandel E., et al. Organ failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and transplant outcome organ failure. *Acta Med Iran*. 2022; 60(3): 156–64. DOI: 10.18502/acta.v60i3.9003.
108. Kew A.K., Couban S., Patrick W., et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12(3): 301–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.020.
109. Canet E., Lengline E., Zafrani L., et al. Acute kidney injury in critically ill allo-HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(8): 1121–2. DOI: 10.1038/bmt.2014.100.
110. Gilbert C., Vasu T.S., Baram M. Use of mechanical ventilation and renal replacement therapy in critically ill hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(2): 321–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.09.010.
111. Solh M., Oommen S., Vogel R.I., et al. A prognostic index for survival among mechanically ventilated hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(9): 1378–84. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.02.009.
112. Hamidi M., Gossack-Keenan K.L., Ferreyro B.L., et al. Outcomes of hematopoietic cell transplant recipients requiring invasive mechanical ventilation: A two-centre retrospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2019; 66(12): 1450–7. DOI: 10.1007/s12630-019-01439-z.
113. Azoulay E., Alberti C., Bornstain C., et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2001; 29(3): 519–25. DOI: 10.1097/00003246-200103000-00009.
114. Rabitsch W., Staudinger T., Locker G.J., et al. Respiratory failure after stem cell transplantation: Improved outcome with non-invasive ventilation. *Leuk Lymphoma*. 2005; 46(8): 1151–7. DOI: 10.1080/10428190500097649.
115. Shen J., Hu Y., Zhao H., et al. Risk factors of non-invasive ventilation failure in hematopoietic stem-cell transplantation patients with acute respiratory distress syndrome. *Ther Adv Respir Dis*. 2020; 14: 1753466620914220. DOI: 10.1177/1753466620914220.
116. Wohlfarth P., Beutel G., Lebiedz P., et al. Characteristics and outcome of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2017; 45(5): e500–7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002293.
117. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10): 818–29.
118. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. on behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7): 707–10. DOI: 10.1007/BF01709751.
119. Mokart D., Lambert J., Schnell D., et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(8): 1724–9. DOI: 10.3109/10428194.2012.753446.
120. Sarrate E., Jiménez M.J., Morgades M., et al. Impact of previous admission to an intensive care unit on stem cell transplantation outcome. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(9): 382–7. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.01.034.
121. Bazhenov A.V., Galstyan G.M., Parovichnikova E.N., et al. Role of the intensive care in treatment of patients with acute myeloid leukemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(7): 14–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000321. (In Russian).

122. Meert A.P., Wittnebel S., Holbrechts S., et al. Critically ill cancer patient's resuscitation: A Belgian/French societies' consensus conference. *Intensive Care Med.* 2021; 47(10): 1063–77. DOI: 10.1007/s00134-021-06508-w.

Информация об авторах

Щекина Антонина Евгеньевна*, аспирант, врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Дроков Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 15.05.2021

Принята в печать: 16.02.2022

122. Meert A.P., Wittnebel S., Holbrechts S., et al. Critically ill cancer patient's resuscitation: A Belgian/French societies' consensus conference. *Intensive Care Med.* 2021; 47(10): 1063–77. DOI: 10.1007/s00134-021-06508-w.

Information about the authors

Antonina E. Shchekina*, Postgraduate Student, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: shekina_ae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-2322>

Gennadiy M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Mikhail Y. Drovkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications after BMT, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

* Corresponding author

Received 15.05.2021

Accepted 16.02.2022