

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 11.05.2025
Принята к печати 02.06.2025



EDN: YGGL0B

Контактная информация:

Аракелян Сусанна Кареновна,
врач-педиатр отделения трансплантации
гемопозитических стволовых клеток №2
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: susanna2197@gmail.com

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 11.05.2025
Accepted 02.06.2025

Correspondence:

Susanna K. Arakelyan,
a pediatrician of the Department
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
No.2 at the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: susanna2197@gmail.com

Пролонгированная гипогаммаглобулинемия у детей, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), представляет собой значимую клиническую проблему. Длительное снижение уровней иммуноглобулинов (Ig) обуславливает повышенную восприимчивость к инфекционным осложнениям, что требует проведения регулярной заместительной терапии Ig и способствует увеличению частоты госпитализаций. Кроме того, дефицит гуморального иммунитета оказы-

вает существенное влияние на социальную адаптацию пациентов, обуславливая необходимость ограничения контактов и длительного медицинского наблюдения. Таким образом, пролонгированная гипогаммаглобулинемия существенно снижает качество жизни и влияет на прогноз у детей после аллогенной ТГСК.

Восстановление гуморального иммунитета

Восстановление популяции В-клеток после аллогенной ТГСК происходит медленно и не всегда полно-

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-124-129

Пролонгированная гипогаммаглобулинемия после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

С.К. Аракелян, Ю.В. Скворцова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это ключевой метод лечения жизнеугрожающих гематологических и иммунологических заболеваний. Иммунная реконституция после аллогенной ТГСК представляет собой сложный и многоэтапный процесс, который критически важен для восстановления иммунной функции пациента и снижения риска инфекционных осложнений. Исследования показывают, что у большинства пациентов наблюдается значительное улучшение иммунной функции через 6–12 мес после трансплантации, однако полное восстановление может занять 2 года или более. Одним из ключевых осложнений аллогенной ТГСК является пролонгированная гипогаммаглобулинемия – низкие уровни сывороточного иммуноглобулина G на сроках более 2 лет после аллогенной ТГСК. В отсутствие четкого порога, определяющего гипогаммаглобулинемию, общепринятым является уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови ниже 5 г/л. Нарушение антителообразования и возникновение пролонгированной гипогаммаглобулинемии у детей после аллогенной ТГСК представляют собой сложные проблемы, требующие внимательного мониторинга и адекватного лечения. Своевременное восстановление как количества, так и функциональности В-клеток является критически важным для снижения риска инфекционных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: гипогаммаглобулинемия, иммуноглобулин G, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, В-лимфоциты

Аракелян С.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (2): 124–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-124-129

Prolonged hypogammaglobulinemia in children after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation

S.K. Arakelyan, Yu.V. Skvortsova

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a key treatment strategy for life-threatening hematologic and immunologic diseases. Immune reconstitution after allogeneic HSCT is a complex and multistage process, which is critical to the recovery of the patient's immune function and to the reduction of the risk of infectious complications. Studies show that most patients experience a significant improvement in immune function 6–12 months after transplantation; however, a full recovery may take up to 2 years or more. One of the major complications of allogeneic HSCT is prolonged hypogammaglobulinemia – low serum immunoglobulin G levels for more than 2 years after allogeneic HSCT. In the absence of a clearly defined threshold for hypogammaglobulinemia, the generally accepted definition is a serum immunoglobulin G level below 5 g/L. Impaired antibody formation and the occurrence of prolonged hypogammaglobulinemia in children after allogeneic HSCT are complex problems that require careful monitoring and appropriate management. Timely restoration of B cell number and function is critical to reduce the risk of infectious complications and improve the quality of patients' life.

Key words: hypogammaglobulinemia, immunoglobulin G, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, B lymphocytes

Arakelyan S.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (2): 124–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-124-129

ценно (рисунки 1, 2). Первые транзиторные В-клетки ($CD24^{high}CD38^{high}$) появляются приблизительно через 1,5–2 мес [1, 2]. Также на ранних сроках после ТГСК происходит экспансия $CD5^{+}$ В-клеток, способных вырабатывать интерлейкин-10, который, в свою очередь, увеличивает выживаемость В-клеток, их пролиферацию и продукцию антител [3, 4]. Экспансия $CD5^{+}$ В-клеток указывает на роль регуляторных В-лимфоцитов в контроле иммунных и аутоиммунных реакций [5]. Через несколько месяцев после ТГСК количество переходных В-лимфоцитов уменьшается и постепенно появляются наивные В-клетки ($CD24^{int}CD38^{int}$), которые становятся преобладающей популяцией (в течение 1 года составляют 80% популяции В-лимфоцитов периферической крови). Переходные В-клетки с функциональным В-клеточным рецептором (BCR) изотипа IgM, связанным с их клеточной мембраной, выходят из костного мозга и созревают в наивные В-клетки. Эти наивные В-клетки циркулируют в крови и проходят через фолликулы в лимфатических узлах, пока их уникальный рецептор не распознает специфический антиген, растворимый или связанный с фолликулярными дендритными клетками или макрофагами. После связывания антигена с IgM и при дополнительной помощи фолликулярных Т-клеток $CD4^{+}$ В-клетки либо дифференцируются в короткоживущие экстрафолликулярные плазматические клетки или В-клетки памяти (в основном IgM-позитивные), либо инициируют ответ герминального центра внутри фолликула, который необходим для долгоживущих высокоаффинных IgA^{+} и IgG^{+} В-клеток памяти и долгоживущих

Рисунок 1
Динамика реконституции В-клеточного звена у пациентов после ТГСК

Figure 1
The changes in the B cell reconstitution in patients after hematopoietic stem cell transplantation

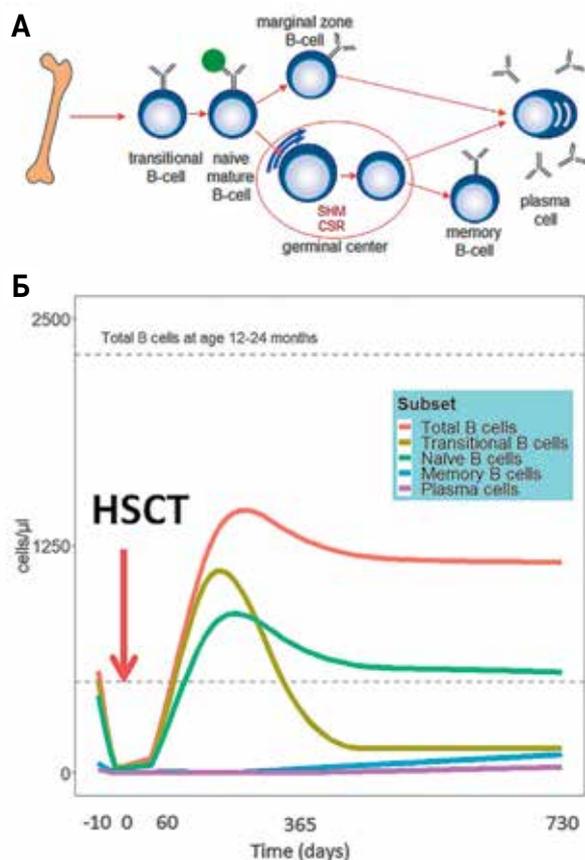


плазматических клеток, производящих высокоаффинные IgA и IgG. В герминальных центрах В-клетки подвергаются клональной экспансии, когда цитидин-активированная деаминаза (AID) экспрессируется для инициации соматического гипермутирования переменных цепей генов *Ig*. При положительной селекции В-клеток с высокой аффинностью связывания антигена рекомбинация классов Ig (V(D)J-рекомбинация) инициируется путем AID-контролируемых двухнитевых разрывов ДНК и последующей их репарации в консервативных мотивах в регионах переключения, расположенных перед сегментами генов, которые кодируют отдельные константные области тяжелых цепей антител. Это приводит к переключению с класса IgM на класс IgA и/или IgG [6].

IgG (рисунки 3) играет центральную роль в противоинфекционном иммунитете благодаря таким факторам, как Fc-опосредованная антителозависимая клеточная цитотоксичность и комплемент-зависимая цитотоксичность.

Рисунок 2
Схема периферического развития В-клеток (А) и гипотетическая схема восстановления различных популяций В-клеток (Б): переходные В-клетки → наивные зрелые В-клетки → В-клетки памяти и плазмоциты [7]

Figure 2
Schematic representation of peripheral B-cell development (A) and hypothetical scheme of B cell subset reconstitution (B): transitional B cells → mature naïve B cells → memory B cells and plasma cells [7]



Уровень Ig восстанавливается параллельно с восстановлением В-лимфоцитов [8]. При этом нормализация подклассов Ig обычно происходит в определенном порядке [8, 9]. Первыми восстанавливаются IgM, в среднем достигают нормального уровня в течение первых 6 мес после ТГСК. IgG достигают нормальных значений ко второй половине года, в то время как нормализация IgA может занять до 5 лет после ТГСК. Подклассы IgG в среднем достигают нормальных значений в сыворотке крови в течение 5 мес (IgG1), 9 мес (IgG3) или 2 лет (IgG2 и IgG4). Однако эти сроки очень вариабельны и могут зависеть от таких факторов, как основное заболевание, источник стволовых клеток, тип донора [8–10]. Для полного восстановления В-лимфоцитов необходимо разнообразие репертуара BCR. Дифференцировка В-лимфоцитов определяется активацией и перестройкой генов, контролирующей синтез полипептидных цепей BCR [11]. У пациентов после ТГСК чаще всего несбалансированный, неполноценный репертуар BCR, что приводит к нарушению гуморального иммунитета, повышенному риску развития инфекционных и/или аутоиммунных осложнений. BCR (рисунки 3 и 4) состоит из молекулы мембранного IgM или IgD и 2 молекул CD79 (Ig α и Ig β), имеет трансмембранные и цитоплазматические сегменты, передающие внутриклеточные сигналы. Разнообразие BCR определяет реаранжировка генов [11].

Возможный патогенез пролонгированной гипогаммаглобулинемии

Механизмы нарушения антителообразования – переключение В-клеток на синтез Ig – остаются не до конца изученными.

К основным причинам развития пролонгированной гипогаммаглобулинемии можно отнести следующие:

1) функциональная незрелость В-клеток – наблюдается отсутствие пролиферативных и дифференцировочных ответов на антигензависимую стимуляцию, что отражает их функциональную некомпетентность [12];

2) повреждение предшественников В-клеток, возникающее в результате «цитокинового шторма» или применения иммуносупрессивных препаратов в терапии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [12];

3) повреждение стромальной ниши гемопоэтических стволовых клеток также может способствовать замедлению восстановления популяции В-клеток, что ухудшает условия для их дифференцировки и созревания, приводит к развитию гипогаммаглобулинемии [12].

Факторами риска развития пролонгированной гипогаммаглобулинемии у детей после аллогенной

Рисунок 3 Строение IgG

Антитела IgG состоят из 4 полипептидных цепей: 2 одинаковых тяжелых цепей типа γ и 2 легких цепей, которые соединены между собой дисульфидными связями, формируя тетрамер с характерной Y-образной формой. На конце «вилки» содержат по одному сайту связывания с антигеном, обладающему вариабельной структурой

Figure 3
The structure of IgG
IgG antibodies consist of four polypeptide chains: two identical γ -type heavy chains and two light chains linked together by disulfide bonds forming a tetramer with a characteristic Y-shape. Each end of the 'fork' contains an antigen binding site with a variable structure

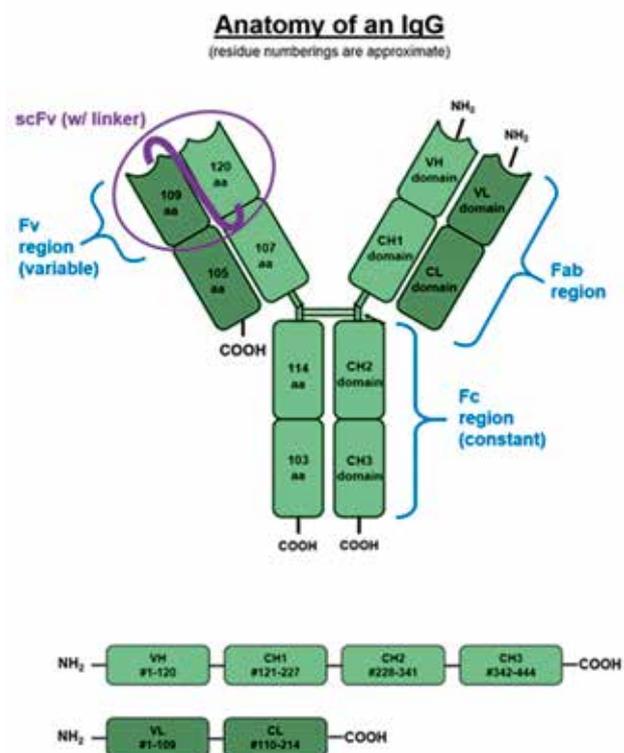
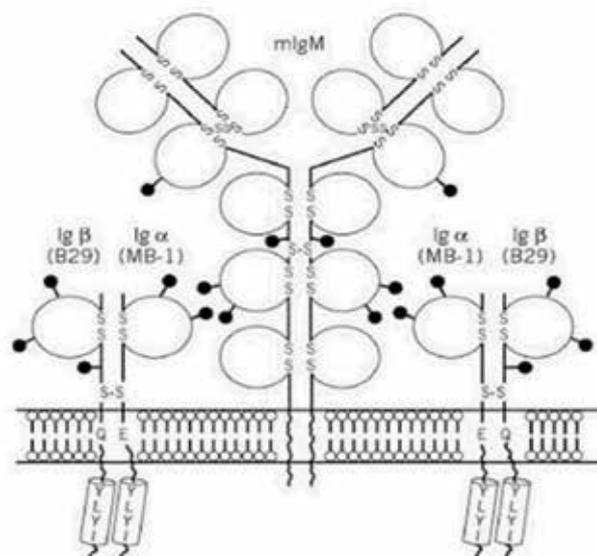


Рисунок 4 Строение BCR

Figure 4
The B cell receptor structure



ТГСК могут быть течение РТПХ, длительное применение иммуносупрессивной терапии, предшествующее введение ритуксимаба, использование тотального облучения тела в кондиционировании, CAR-T (chimeric antigen receptor)-клеточная терапия, направленная на антиген CD19 (таблица). Wudhikarn и соавт. проанализировали 60 пациентов с диффузной В-клеточной лимфомой, получавших анти-CD19 CAR-T-клеточную терапию, и сообщили, что у 44% наблюдалась гипогаммаглобулинемия (IgG < 4 г/л) через 1 мес после введения клеток и у 38% пациентов в более поздние сроки [13]. Из 24 пациентов с рецидивом/рефрактерным течением острого В-лимфобластного лейкоза в 83% случаев через 1 мес после CAR-T-клеточной терапии наблюдалась гипогаммаглобулинемия [13].

Качество жизни пациентов с пролонгированной гипогаммаглобулинемией

Пациенты с пролонгированной гипогаммаглобулинемией имеют высокую инфекционную заболеваемость, требуют проведения пожизненной регулярной заместительной терапии внутривенными или подкожными Ig. Данные о частоте повторных госпитализаций у детей с пролонгированной гипогаммаглобулинемией после аллогенной ТГСК варьируют в зависимости от ряда факторов, включая возраст пациента, тип заболевания и наличие сопутствующих состояний. В некоторых исследованиях отмечается, что до 30% детей могут потребовать повторной госпитализации в течение первого года после трансплантации [14]. Процент смертности у детей с гипогаммаглобулинемией может достигать 27% [15]. Norlin и соавт. провели ретроспективный анализ, по результатам которого оказалось, что у пациентов с низким

уровнем IgG (< 4 г/л) общая выживаемость составляла 54%, а смертность – 27% [16]. Frangoul и соавт. проанализировали распространенность и факторы риска развития гипогаммаглобулинемии у детей и сообщили, что снижение уровня IgG < 5 г/л встречалось у 77% пациентов [17]. Факторами риска были изначально низкий уровень Ig до ТГСК, маленький возраст пациентов на момент трансплантации, основное злокачественное заболевание, развитие острой РТПХ, ТГСК от неродственного донора.

Вакцинация

Для полноценного восстановления защиты от инфекций после аллогенной ТГСК требуется обязательное проведение полного комплекса вакцинации, так как после трансплантации возникает функциональная аспления, а эффект вакцин, введенных до ТГСК, нивелирован кондиционированием.

Ответ на вакцинацию у детей после аллогенной ТГСК зависит от восстановления как Т-клеточного, так и В-клеточного звена [18]. Исключением является реакция на полисахаридные антитела, которая полностью зависит от В-клеток. Ответ на полисахаридные антитела играет роль в иммунизации против инкапсулированных бактерий (пневмококки) [19–22]. Риск пневмококкового инвазивного заболевания повышен как в ранние, так и в поздние сроки после ТГСК, что свидетельствует о длительных дефектах в восстановлении В-клеток даже после ревакцинации [23–26]. Предполагается, что плохой ответ на полисахаридные вакцины вызван дефектом В-клеток памяти, продуцирующих IgM [27].

Вакцинацию аттенуированными вакцинами следует начинать не ранее чем через 6 мес после аллогенной ТГСК, при этом должен быть доста-

Таблица
Факторы, влияющие на восстановление В-лимфоцитов [7]

Table
Factors influencing B cell reconstitution [7]

Фактор Factor	Влияние Influence
Источник стволовых клеток Stem cell source	Периферические стволовые клетки – количество В-клеток выше на ранних этапах, однако спустя 6 мес после ТГСК уровни В-лимфоцитов одинаковые, независимо от источника стволовых клеток (периферические стволовые клетки vs костный мозг) Peripheral blood stem cells – B cell count is higher at early stages, but 6 months after HSCT, B cell levels are similar, irrespective of the stem cell source (peripheral blood stem cells vs bone marrow)
Деплеция (TCRαβ, CD19) Depletion (TCRαβ, CD19)	Нарушение реконституции Impaired B-cell reconstitution
Серотерапия в кондиционировании Serotherapy in the conditioning regimen	Неоднозначные данные Ambiguous data
Миелоаблативное кондиционирование Myeloablative conditioning	Адекватные темпы иммунной реконституции и продукции Ig Adequate B cell reconstitution and Ig production
Кондиционирование со сниженной токсичностью Reduced-intensity conditioning	Не всегда оптимальное восстановление В-клеток, зависимость от трансфузий внутривенных Ig Not always optimal B cell reconstitution, intravenous immunoglobulins dependence
Тотальное облучение тела Total body irradiation	Задержка восстановления В-лимфоцитов Delayed B cell reconstitution
Острая РТПХ Acute graft-versus-host disease	Выраженное нарушение восстановления функции и количества В-лимфоцитов Significantly impaired B cell reconstitution, in both function and numbers
Хроническая РТПХ Chronic graft-versus-host disease	Низкое количество В-клеток, отсутствие переключенных В-лимфоцитов, снижение регуляторных В-клеток, увеличение активированных В-клеток A low B cell count, no switched B cells, regulatory B cells are found to be reduced, an increase in the number of activated B cells

точный уровень CD4 (200 кл/мкл) и CD19 (50 кл/мкл). Вакцинацию «живыми» вакцинами следует проводить спустя 2 года после ТГСК (в отсутствие активных проявлений РТПХ).

В связи с вышеизложенным полноценное восстановление В-клеточного звена иммунитета имеет важное значение в обеспечении защиты от инфекций и адекватного качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пролонгированная гипогаммаглобулинемия – это нередкая проблема реципиентов аллогенной ТГСК, осложняющая поздний посттрансплантационный период и приводящая к повышению частоты инфекций и госпитализаций. Звеньями патогенеза данного феномена могут быть патология цитокиновой среды, нарушение созре-

вания В-клеток, блок переключения В-лимфоцитов на синтез специфических Ig. Необходимы более глубокие исследования для понимания комплексной эволюции клеточного и репертуарного восстановления В-лимфоцитов, а также влияния различных факторов, связанных с проведением ТГСК, на формирование иммунного репертуара и функцию гуморального и клеточного иммунитета после трансплантации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Arakelyan S.K. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7866-7256>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Литература / References

1. Попова Н.Н., Савченко В.Г. Реконструкция Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65 (1): 24–38. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38 [Popova N.N., Savchenko V.G. Reconstitution of T-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020; 65 (1): 24–38. (In Russ.)].
2. Marie-Cardine A., Divay F., Dutot I., Green A., Perdrix A., Boyer O., et al. Transitional B cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2008; 127 (1): 14–25.
3. Antin J.H., Ault K.A., Rapoport J.M., Smith B.R. B lymphocyte reconstitution after human bone marrow transplantation. Leu-1 antigen defines a distinct population of B lymphocytes. *J Clin Invest* 1987; 80 (2): 325–32.
4. Antin J.H., Emerson S.G., Martin P., Gadol N., Ault K.A. Leu-1⁺(CD5⁺) B cells. A major lymphoid subpopulation in human fetal spleen: phenotypic and functional studies. *J Immunol* 1986; 136 (2): 505–10.
5. Fillatreau S., Sweeney C.H., McGeachy M.J., Gray D., Anderson S.M. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002; 3 (10): 944–50.
6. Alt F.W., Zhang Y., Meng F.-L., Guo C., Schwer B. Mechanisms of programmed DNA lesions and genomic instability in the immune system. *Cell* 2013; 152 (3): 417–29.
7. Van der Maas N. G., Berghuis D., van der Burg M., Lankester A.C. B cell reconstitution and influencing factors after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Front Immunol* 2019; 10: 782.
8. Abdel-Azim H., Elshoury A., Mahadeo K.M., Parkman R., Kapoor N. Humoral immune reconstitution kinetics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a maturation block of IgM memory B cells may lead to impaired antibody immune reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (9): 1437–46.
9. Gerritsen E.J., van Tol M.J., Lankester A.C., van der Weijden-Ragas C.P., Jol-van der Zijde C.M., Oudeman-Gruber N.J., et al. Immunoglobulin levels and monoclonal gammopathies in children after bone marrow transplantation. *Blood* 1993; 82 (11): 3493–502.
10. Abrahamsen I.W., Sømme S., Helldal D., Egeland T., Kvale D., Tjønnfjord G.E. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation: the impact of stem cell source and graft-versus-host disease. *Haematologica* 2005; 90 (1): 86–93.
11. Suzuki I., Milner E.C., Glas A.M., Hufnagle W.O., Rao S.P., Pfister L., et al. Immunoglobulin heavy chain variable region gene usage in bone marrow transplant recipients: lack of somatic mutation indicates a maturational arrest. *Blood* 1996; 87: 1873–80.
12. Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Васильева В.А. и др. Влияние режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на восстановление клеточного звена иммунной системы у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинская иммунология* 2021; 23 (5): 1125–36. [Mikhaltsova E.D., Popova N.N., Drovok M.Yu., Kapranov N.M., Davydova Yu.O., Vasilyeva V.A., et al. The impact of regimens for the prevention of graft-versus-host-disease on the recovery of the cellular component of the immune system in patients after allogeneic hematopoi-

- etic stem cell transplantation. *Medical Immunology* 2021; 23 (5): 1125–36. (In Russ.).
13. Wudhikarn K., Palomba M.L., Pen-nisi M., Garcia-Recio M., Flynn J.R., Devlin S.M., et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2020; 10 (8): 79.
 14. Сидорова Н.В., Пристанскова Е.А., Киргизов К.И., Константинова В.В., Буря А.Е., Благонравова О.Л. Анализ факторов, связанных с неродственным донором гемопоэтических стволовых клеток, влияющих на результаты аллогенных трансплантаций у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (2): 69–75. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-69-75 [Sidorova N.V., Pristanskova E.A., Kirgizov K.I., Konstantinova V.V., Burya A.E., Blag-onravova O.L., et al. Donor-related factors affecting the outcome of hematopoietic stem cell transplants in children. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (2): 69–75. (In Russ.)].
 15. Ohmoto A., Fuji S., Shultes K.C., Savani B.N., Einsele H. Controversies about immunoglobulin replacement therapy in HSCT recipients with hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57 (6): 874–80.
 16. Norlin A.C. et al. Allogeneic stem cell transplantation: low immunoglobulin levels associated with decreased survival. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (3): 267–73.
 17. Frangoul H., Min E., Wang W., Chandrasekhar R., Calder C., Evans M., et al. Incidence and risk factors for hypogammaglobulinemia in pediatric patients following allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (11): 1456–9.
 18. Stein K.E. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992; 165 (Suppl_1): S49–52.
 19. Parkkali T., Ruutu T., Stenvik M., Kuronen T., Käyhty H., Hovi T., et al. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and Haemophilus influenzae type b after allogeneic bone marrow transplantation. *APMIS* 1996; 104 (1–6): 383–8.
 20. Ljungman P., Lewensohn-Fuchs I., Hammarström V., Aschan J., Brandt L., Bolme P., et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84 (2): 657–63.
 21. Ljungman P., Aschan J., Barkholt L., Broliden P.-A., Gustafsson B., Lewensohn-Fuchs I., et al. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34 (7): 589–93.
 22. Guinan E.V.A.C., Molrine D.C., Antin J.H., Lee M.C., Weinstein H.J., Sallan S.E., et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1994; 57 (5): 677–84.
 23. Witherspoon R.P., Storb R., Ochs H.D., Fluornoy N., Kopecky K.J., Sullivan K.M., et al. Recovery of antibody production in human allogeneic marrow graft recipients: influence of time posttransplantation, the presence or absence of chronic graft-versus-host disease, and antithymocyte globulin treatment. *Blood* 1981; 58 (2): 360–8.
 24. Hammarström V., Pauksen K., Svensson H., Lönnqvist B., Simonsson B., Ringdén O., Ljungman P. Serum immunoglobulin levels in relation to levels of specific antibodies in allogeneic and autologous bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69 (8): 1582–6.
 25. Engelhard D., Cordonnier C., Shaw P.J., Parkkali T., Guenther C., Martino R., et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002; 117 (2): 444–50.
 26. Kumar D., Humar A., Plevneshi A., Siegal D., Franke N., Green K., et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (8): 743–7.
 27. Moens L., Wuyts M., Meyts I., De Boeck K., Bossuyt X. Human memory B lymphocyte subsets fulfill distinct roles in the anti-polysaccharide and anti-protein immune response. *J Immunol* 2008; 181 (8): 5306–12.