

Анализ факторов, связанных с неродственным донором гемопоэтических стволовых клеток, влияющих на результаты аллогенных трансплантаций у детей

Н.В. Сидорова¹, Е.А. Пристанская¹, К.И. Киргизов^{1, 2}, В.В. Константинова¹,
А.Е. Буря¹, О.Л. Благонравова¹, М.И. Персианцева², А.С. Слинин²,
Е.В. Скоробогатова¹

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от неродственного донора – стандарт терапии при многих онкогематологических и незлокачественных заболеваниях у детей. Цель исследования – анализ влияния факторов, связанных с донором, на результаты ТГСК у детей. В период с 2003 по 2017 год мы провели 234 неродственные ТГСК детям с широким спектром нозологий; злокачественных заболеваний крови – 58% (n = 135), незлокачественных – 42% (n = 99); среди пациентов 64% (n = 150) – мальчики и 36% (n = 84) – девочки; средний возраст – 7,3 года (от 8 мес. до 17 лет). Проведено 184 (79%) трансплантации от 10/10 СРД и 50 (21%) – от не полностью (9/10) совместного неродственного донора. Различия по системе АВО в паре «донор–реципиент»: одногруппные – 40% (n = 94); малая несовместимость – 29% (n = 68); большая несовместимость – 20% (n = 46); смешанная – 11% (n = 26). Возраст доноров: 18–25 лет – 28,3% (n = 62); 26–35 лет – 37,4% (n = 82); 36–45 лет – 26,5% (n = 58); 46 лет и более – 7,8% (n = 17). Мы учитывали также влияние гендерного различия и ЦМВ-серостатуса в паре «донор–реципиент». Общая выживаемость при ТГСК от доноров «10/10» и «9/10» – 64,2% (\pm 3,9) и 54,0% (\pm 7,4) соответственно ($p = 0,14$). В группе «10/10» уровень 2-летней безрецидивной выживаемости составил 72,2% (\pm 5,5); в группе «9/10» – 51,6% (\pm 12,9) ($p = 0,15$). Частота развития острой реакции «трансплантат против хозяина» I–IV степени в группе «10/10» – 67% (n = 124); в группе «9/10» – 76% (n = 38; $p = 0,16$). В группе «9/10» негативное влияние на частоту развития хронической РТПХ оказывают HLA-различия – выше на 14% ($p = 0,05$). Увеличение возраста донора на 10 лет снижает общую выживаемость (OB) на 5–15%, однако OB с донором старше 46 лет составила 77% (n = 13). Мы не обнаружили достоверных различий между трансплантациями от доноров, которые были совместимы/несовместимы с реципиентом по полу, группе крови. Сочетание ЦМВ-позитивного серостатуса донора и негативного статуса реципиента увеличивает риск неприживления/отторжения ($p = 0,02$, $p = 0,02$, $p = 0,01$). Исследование показало, что основной фактор, влияющий на результат неродственных алло-ТГСК, – степень генетического соответствия по системе HLA между пациентом и неродственным донором; ЦМВ-серостатус влияет на частоту эпизодов первичного неприживления/отторжения трансплантата. Группа крови, пол, возраст донора не повлияли на результаты терапии, однако, если донор старше 46 лет, выживаемость пациентов с неонкогематологическими заболеваниями достигает 100% (n = 13). Отмечено существенное улучшение результатов терапии за последние 8 лет: OB в 2010–2017 годах – 71,2 \pm 3,9%, в 2003–2009 годах – 50,0% ($p < 0,001$).

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, совместимый неродственный донор, не полностью совместимый неродственный донор, безрецидивная выживаемость при лейкозах, реакция «трансплантат против хозяина».

Контактная информация:

Сидорова Наталья Валерьевна,
врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ
Минздрава России.
Адрес: 119571, Москва,
Ленинский пр-т, 117
E-mail: Valerevna25@mail.ru

Donor-related factors affecting the outcome of hematopoietic stem cell transplantsations in children

N.V. Sidorova¹, E.A. Pristanskova¹, K.I. Kirgizov², V.V. Konstantinova¹, A.E. Burya¹, O.L. Blagonravova¹, M.I. Persiantseva², A.S. Slinin², E.V. Skorobogatova¹

¹ The Russian Children's Research Hospital, Moscow
² Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from unrelated donor is routine method for malignant and non-malignant diseases in children. Objective was to analyze donor-related factors affecting the outcome of hematopoietic stem cell transplantsations in children. During the period 2003–2017 we performed 234 HSCT. Diagnosis: Malignant blood diseases – 58% (n=135), non-malignant diseases – 42% (n = 99). Gender distribution: male – 64% (n = 150), female – 36% (n = 84). Age median – 7.3 y.o. (8 months – 17 y.o.). 184 pts. (79%) received 10/10 MUD HSCT and 50 pts. (21%) – 9/10 MUD HSCT. Differences in the

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-69-75

Correspondence:

Natalia V. Sidorova, MD, Department of stem cell transplantation, The Russian Children's Research Hospital. Address: Russia, 119571, Moscow, Leninsky prospect, 117 E-mail: Valerevna25@mail.ru

ABO system: single group 40% (n = 94), minor 29% (n = 68), major 20% (n = 46), mixed 11% (n = 26). Age of donor: 18–25 y.o 28,3% (n = 62), 26–35 y.o. 37,4% (n = 82), 36–45 y.o 26,5% (n = 58), 46 and more 7,8% (n = 17). We also took into account the impact of gender difference and CMV-serostatus in the donor/recipient pair. In 10/10 group the estimated probability of overall survival (OS) was 64,2% (\pm 3,9) and in the 9/10 group OS was 54,0% (\pm 7,4) (p = 0,14). In the group of 10/10, the level of 2-year relapse-free survival was 72,2% (\pm 5,5), in the group of 9/10 – 51,6% (\pm 12,9) (p = 0,15). Overall incidence of acute graft versus host disease (a.GvHD) I–IV st. in the 10/10 group was 67% (n = 124) and in the 9/10 – 76% (n = 38, p = 0,16). The negative impact of HLA disparities has on the incidence of c.GvHd in a group of 9/10, it is higher by 14% (p = 0,05). The increase in donor age of 10 years reduces the OS by 5–15%, however, the OS from donors over 46 years old was 77% (n = 13). We have found no difference between transplants from donors that are compatible/incompatible with the ABO or the gender differences in donor/recipient. The combination of CMV-positive donor serostatus and negative recipient status increases the risk of transplant rejection (p = 0,02, p = 0,02, p = 0,01). Our study showed the role of genetic matching on the HLA system between the patient and the unrelated donor, CMV-serostatus influences the frequency of the episodes of graft rejection. Blood group, donor sex and age of the donor did not affect the results of therapy, but there is a significant increase in OS if the donor is over 46 years old – 100% (n = 13) in non-malignant diseases. We also noted a significant improvement in the results of therapy over the past 8 years, OS for 2010–2017 was 71,2 \pm 3,9%, which is significantly higher than OS for 2003–2009 – 50,0% (p < 0,001).

Key words: *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, matched unrelated donor, mismatched unrelated donor, relapse-free survival in leukemia.*

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – общепринятый метод лечения большого спектра тяжелых заболеваний у детей. Несмотря на внедрение ряда методов генной и иммунотерапии, ожидается, что алло-ТГСК еще долгое время будет единственным вариантом излечения широкого спектра нозологий, встречающихся в педиатрической практике, – от рефрактерных форм лейкозов до незлокачественных депрессий кроветворной и иммунной систем, а также нейрометаболических заболеваний [1, 2]. Агрессивность течения даже незлокачественных заболеваний, частота и тяжесть осложнений, связанных с риском для жизни больного, зачастую требуют проведения алло-ТГСК в максимально сжатые сроки от момента диагностики.

Золотым стандартом сегодня является проведение трансплантации от полностью HLA (*Humam Leucocytes Antigen*)-совместимого здорового родственного донора, который может быть выявлен при проведении генотипирования родителей либо сиблиングов пациента. Вероятность выявления полностью совместимого родственного донора, по разным данным, составляет от 10 до 30% [2–6]. При отсутствии родственного донора рассматривают вопрос об инициации поиска неродственного донора в российском и международных регистрах доноров костного мозга и проведении трансплантации от полностью совместимого неродственного донора. Все регистры доноров составляют общемировую базу данных, достаточную для поиска совместимого неродственного донора для 65–85% пациентов, проживающих в ведущих странах Европы и США [7, 8]. Возможность нахождения совместимого донора ГСК для алло-ТГСК напрямую зависит от соответствия этнического состава потенциальных доноров генотипическим характеристикам пациентов. Составы всех национальных регистров отражают национальные особенности страны, ряд из них представляет значительное число доноров [4, 6].

Согласно единому протоколу, принятому до начала применения метода неродственных алло-ТГСК

в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы (РДКБ) Минздрава России и основанному на рекомендациях Европейской федерации иммуногенетики (EFI), показания к инициации поиска неродственного донора определяются решением консилиума с привлечением, помимо лечащих врачей, специалистов отделения трансплантации костного мозга [9]. При положительном решении консилиума проводится HLA-типирование высокого разрешения и выделение ДНК для скринингового поиска потенциальных доноров в национальном регистре, международной базе данных BMDW или полномасштабного поиска неродственного донора в Международном регистре [10]. Для определения совместимости в паре «донор–реципиент» проводят исследование антигенов гистосовместимости HLA – A, B, Cw, DRB1 и DQB1 локусов методом амплификации ДНК данных локусов с помощью специфических праймеров (SSOP) [9]. Соответствие генов по I и II классам системы HLA между донором и реципиентом – наиболее важный фактор, определяющий развитие таких серьезных осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) либо реакция «хозяин против трансплантата» (отторжение трансплантата) [3]. Учитывая тот факт, что проведение алло-ТГСК – метод терапии жизнеугрожающих заболеваний, широко обсуждается вопрос о привлечении альтернативных доноров, например, не полностью или частично совместимых неродственных доноров [3, 5, 6]. Частично совместимый неродственный донор не совпадает с реципиентом по одному или более из 10 HLA. Считается, что в меньшей степени влияет на результат ТГСК расхождение по DQB1 [11, 12]. Каждое аллельное расхождение по A, B, C или DRB1 ассоциировано со снижением выживаемости на 8–12%. Одно антигенные расхождение по A, B, C или DRB1 еще больше снижает уровень выживаемости [10]. Помимо степени генетического соответствия в паре «донор–реципиент», на эффективность неродственных трансплантаций влияет множество других факторов, определяющих степень выраженности осложнений раннего и позднего периодов, что

отражается на показателях общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). К таким факторам, непосредственно связанным с лечением, относятся режим кондиционирования, базисная профилактика РТПХ; факторы, связанные с донором: его пол, возраст, группа крови, ЦМВ-серостатус; факторы, связанные непосредственно с самим трансплантатом: клеточный состав, источник гемопоэтических стволовых клеток [13–15]. Проведено множество мультицентровых исследований по изучению факторов, влияющих на результаты неродственных трансплантаций, благодаря этому в последние годы существенно улучшились результаты алло-ТГСК от неродственных доноров, теперь они могут быть сопоставимы с ТГСК от HLA-идентичных сиблингов [15–18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении трансплантации костного мозга РДКБ Минздрава России с 20.05.2003 по 31.12.2017 выполнены 234 трансплантации неманипулированных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров. Решением консилиума всем пациентам были определены показания к алло-ТГСК от неродственного донора, учитывая отсутствие полностью HLA-совместимого родственного донора. Поиск подходящего донора осуществлялся в Российском и международных регистрах соответственно протоколу EFI. Забор трансплантата в 232 случаях выполняли центры по обеспечению заготовки, хранения и транспортировки гемопоэтических стволовых клеток; в двух случаях забор проведен силами отделения трансплантации костного мозга РДКБ. Возраст пациентов – от 8 мес. до 17 лет (медиана – 7,35 года); среди них 84 девочки и 150 мальчиков. Нозологическая структура включала 9 основных групп: 1-я – приобретенная апластическая анемия – 34 пациента; 2-я – миелопролиферативные заболевания (острый и хронический миелоидный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, миелодистрофический синдром) – 92 пациента; 3-я – лимфопролиферативные заболевания (острый лимфобластный лейкоз, злокачественные лимфомы) – 43 пациента; 4-я – первичные иммунодефициты (хроническая грануломатозная болезнь, синдром Вискотта–Олдрича) – 12 больных; 5-я – врожденные болезни накопления (мукополисахаридоз 1-го типа – синдром Гурлера, X-сцепленная адренолейкодистрофия, митохондриальная лейкодистрофия) – 27 пациентов; 6-я – наследственные аплазии кроветворения (конгенитальный дискератоз, анемия Фанкони) – 14 больных; 7-я – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность – 1 ребенок; 8-я – гистиоцитоз – 4 пациента; 9-я группа – другие редкие заболевания (остео-

петроз и др.) – 7 пациентов. Всего было проведено 135 трансплантаций пациентам с онкогематологическими заболеваниями и 99 – с неонкогематологическими заболеваниями. Впервые были выполнены 220 алло-ТГСК; 14 пациентов получили повторные трансплантации.

По степени HLA-совместимости в анализ были включены 184 неродственные трансплантации от полностью совместимого донора по 10 из 10 аллелей и 50 – от не полностью совместимого неродственного донора по одному аллелю или антигену. Источником гемопоэтических стволовых клеток в 179 случаях был костный мозг; в 55 случаях – Г-КСФ мобилизованные периферические гемопоэтические стволовые клетки. Регистрация клеточного состава трансплантата включала подсчет общего количества трансплантированных нуклеаров (НК) – от 1,3 до 38,6 тыс./мкл (медиана – 7,98 тыс./мкл); СД34+ – от 1,37 до 70 (медиана – 7,6) и СД3+ – от 0,003 до 54 (медиана – 2,0). В течение 15 лет мы применяли у детей различные режимы кондиционирования, а также несколько комбинаций базисной профилактики РТПХ. В 8 случаях кондиционирование проводили по протоколу TBI; в 26 – MAC-Treo; в 71 – MAC-Treo-Mel; в 18 – MAC-Bu; в 50 – MAC-Bu-Mel; в 27 случаях использовали режимы со сниженной токсичностью, в силу различных факторов связанные с конкретной клинической ситуацией; у 33 пациентов применяли иммуноаблативное кондиционирование (рис. 1). Режимы базисной профилактики РТПХ, как правило, включали комбинации циклоспорина А (CsA) или таクロнимуса (Tacgo) с другими препаратами, такими как метотрексат (Mtx), миофенолата мофетил или

Рисунок 1

Режимы кондиционирования при неродственных алло-ТГСК

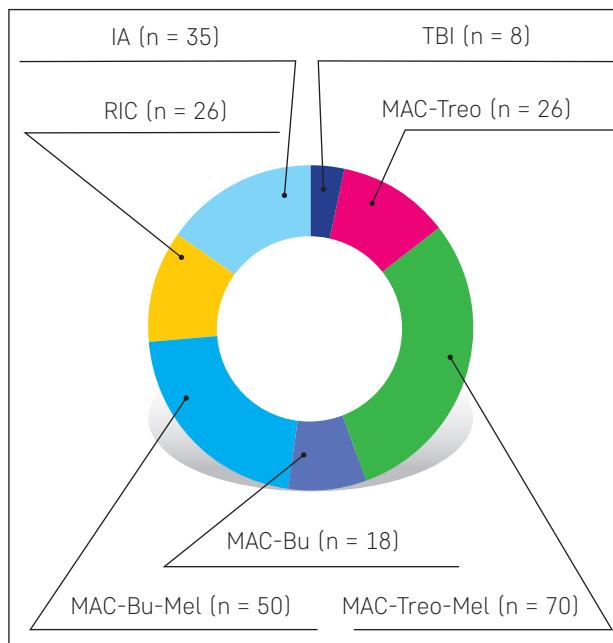
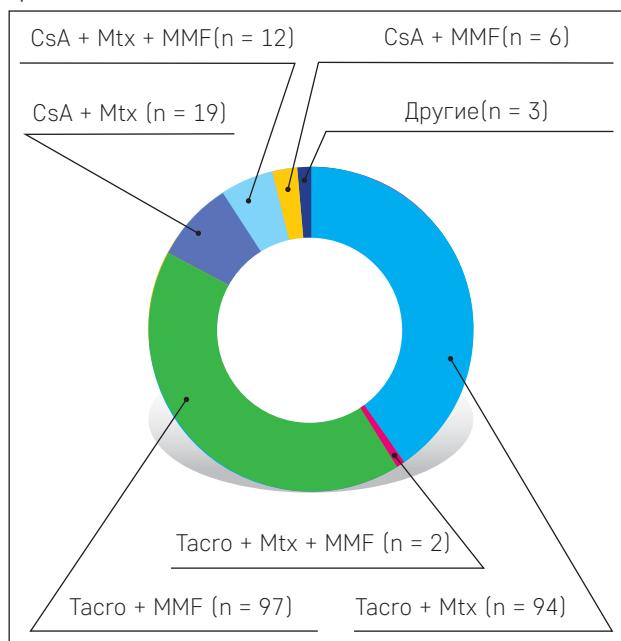


Таблица 1
Результаты неродственных алло-ТГСК с учетом различных донор-ассоциированных факторов

Показатель	Количество наблюдений	ОВ	Непривливение/ отторжение
Совместимость по системе АВО; n = 233			
Одногруппные	n = 94	65% (n = 61)	8,5% (n = 8)
Малая несовместимость	n = 68	68% (n = 46)	7,3% (n = 5)
Большая несовместимость	n = 46	59% (n = 27)	4,3% (n = 2)
Смешанная несовместимость	n = 25	68% (n = 17)	12% (n = 3)
ЦМВ-серостатус (донор/реципиент); n = 224			
Нег./нег.	n = 27	52% (n = 14)	3,7% (n = 1)
Поз./поз.	n = 95	69% (n = 66)	7,4% (n = 7)
Поз./нег.	n = 11	72% (n = 8)	36,4% (n = 4)
Нег./поз.	n = 91	65% (n = 59)	6,6% (n = 6)
Половое различие (донор/реципиент); n = 233			
Муж./муж.	n = 106	67% (n = 71)	6,6% (n = 7)
Жен./жен.	n = 35	57% (n = 20)	8,6% (n = 3)
Муж./жен.	n = 49	61% (n = 30)	8,2% (n = 4)
Жен./муж.	n = 43	67% (n = 29)	11,6% (n = 5)

Рисунок 2

Режимы базисной профилактики реакции «трансплантат против хозяина»



мофетиловая кислота (MMF). У 94 пациентов применяли комбинацию Tacro/Mtx; у 98 – Tacro/MMF; у 2 – Tacro/Mtx+MMF; режим CsA/Mtx использовали у 18 пациентов; CsA/Mtx+MMF – у 12; CsA/MMF – у 6; 4 пациента получили нестандартные комбинации препаратов (рис. 2).

При анализе результатов лечения учитывали данные о половом различии в паре «донор–реципиент»,

ЦМВ-серостатусе, возраст донора на момент трансплантации и его различие с реципиентом по системе АВО (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

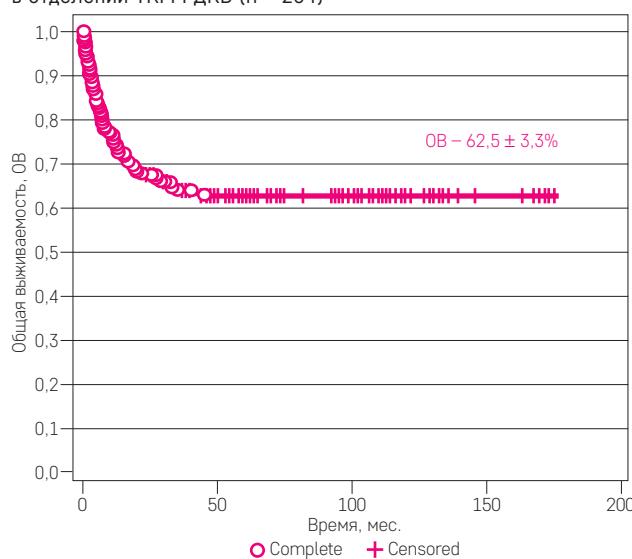
За период с мая 2003 по январь 2018 года ОВ пациентов после проведения алло-ТГСК от неродственного донора составила $62,5 \pm 3,3\%$ ($n = 151$) (рис. 3); 2-летняя БРВ в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями составила 55,3% ($n = 63$), 5-летняя БРВ – 47,3% ($n = 35$); длительность наблюдения – 176 мес. (медиана – 88,5 мес.). Восстановление лейкоцитарного гемопоэза зарегистрировано в 97% ($n = 227$) алло-ТГСК, в среднем – на +19-й день (от +7 до +44 дня). Отторжение трансплантата в ранние или поздние сроки после первичного приживления наблюдалось у 5% ($n = 11$) пациентов, однако у 6 из них после потери функции трансплантата удалось успешно провести повторные алло-ТГСК. Клинические проявления острой РТПХ I–IV степени наблюдали у 71% ($n = 162$) пациентов, в том числе тяжелые формы острой РТПХ III–IV стадии – у 16% ($n = 37$). Частота развития хронической формы РТПХ отмечена в 31% ($n = 67$) случаев.

Чтобы определить влияние факторов, непосредственно связанных с неродственным донором, мы сопоставили данные по результатам трансплантаций с учетом совместимости по HLA, различий по системе АВО, половой принадлежности, ЦМВ-серостатусу и возрасту донора. Существенно ниже оказалась ОВ при ТГСК от не полностью совместимого неродственного донора в сравнении с трансплантацией от полностью совместимого донора – 54,0% ($n = 28$) и 64,2% ($n = 124$) соответственно ($p = 0,14$) (рис. 4). Привлечение не полностью совместимого неродственного донора влияло также на снижение 2-летней БРВ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Так, в группе «10/10» 2-летняя БРВ составила $72,2\% \pm 5,5$ ($n = 85$), а в группе «9/10» – $51,6\% \pm 12,9$ ($p = 0,15$) (рис. 6). Частота развития острой формы РТПХ оказалась выше на 8% ($p = 0,16$), а частота тяжелой РТПХ III–IV стадии – на 10% в группе «9/10» ($p = 0,06$). При анализе с помощью точного теста Фишера HLA-несоответствие в паре «донор–реципиент» статистически значимо повышает риск развития хронической формы РТПХ на 14% в сравнении с группой с полностью совместимым донором ($p = 0,05$) (табл. 2).

Различия по полу не оказали негативного влияния на результаты терапии ($p = 0,79$): показатель ОВ в зависимости от гендерного распределения составлял от 57% ($n = 20$) – в группе, где донор и реципиент были женского пола, до 67% ($n = 71$, $n = 29$) – в группах с реципиентом мужского пола вне зависимости от пола донора.

Рисунок 3

Общая выживаемость при неродственных алло-ТГСК в отделении ТКМ РДКБ ($n = 234$)

**Рисунок 4**

Общая выживаемость при 10/10 и 9/10 неродственных алло-ТГСК в отделении ТКМ РДКБ ($n = 234$)

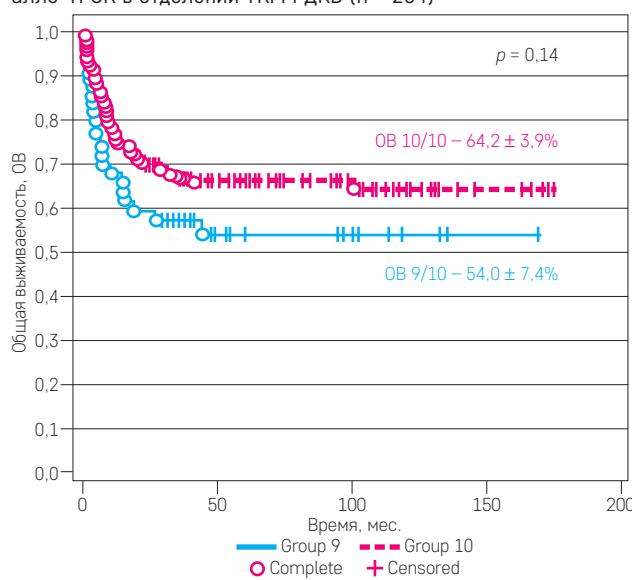


Таблица 2

Влияние HLA-соответствия в паре «донор–реципиент» на результат алло-ТГСК ($n = 233$)

Пара «донор–реципиент»	OB	РТПХ I–IV ст.	РТПХ III–IV ст.	День восстановления гемопэза	хРТПХ
10/10 ($n = 184$)	67% ($n = 28$)	67% ($n = 124$)	14% ($n = 25$)	+19	26% ($n = 47$)
9/10 ($n = 50$)	56% ($n = 124$)	76% ($n = 38$)	24% ($n = 12$)	+19	40% ($n = 20$)

Таблица 3

Результаты неродственных алло-ТГСК в зависимости от возраста донора

Возраст донора		Количество наблюдений	OB	Частота рецидива	Неприживление/отторжение
Возраст $n = 219$	18–25 лет	$n = 62/42^*$	87% ($n = 54$)	23,8% ($n = 10$)	9,7% ($n = 6$)
	26–35 лет	$n = 82/47^*$	52% ($n = 43$)	19,1% ($n = 9$)	7,3% ($n = 6$)
	36–45 лет	$n = 58/36^*$	47% ($n = 27$)	22,2% ($n = 8$)	29,4% ($n = 5$)
	46 лет и более	$n = 17/4^*$	77% ($n = 13$)	50% ($n = 2$)	0

* Пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

Если рассмотреть результаты трансплантаций в зависимости от соответствия по системе АBO, то снижение ОВ до 59% ($n = 27$) мы наблюдали в группе с большой несовместимостью в паре «донор–реципиент»; в остальных случаях уровень ОВ был практически одинаковым – 64–68%. Анализ с помощью критерия χ^2 также не выявил статистически значимого влияния совместимости по системе АBO на вероятность неприживления/отторжения трансплантата ($p = 0,69$). Увеличение риска первичного неприживления трансплантата было ассоциировано с несоответствием донора и реципиента по ЦМВ-серостатусу, а именно: при позитивном серостатусе донора и негативном серостатусе пациента частота потери функции трансплантата достоверно выше ($p = 0,005$). В дальнейшем многим пациентам были успешно проведены повторные ТГСК, поэтому негативного влияния на ОВ данный факт не оказал.

В 4 группах трансплантаций в зависимости от возраста донора мы наблюдали снижение ОВ на 5–15% при увеличении возраста на каждые 10 лет, последовательно в трех группах: 18–25 лет – 87% ($n = 54$); 26–35 лет – 52% ($n = 43$); 36–46 лет – 47% ($n = 27$). При этом в группе с донором старше 46 лет живы 77% ($n = 13$) пациентов, то есть 13 из 17 (табл. 3). В этой группе ТГСК были проведены 4 пациентам с онкогематологическими заболеваниями, в результате лечения двое детей имели рецидив основного заболевания в раннем посттрансплантационном периоде. Пациентам с неонкогематологическими заболеваниями проведено 13 алло-ТГСК от донора старшей возрастной группы; на данный момент все пациенты живы. Учитывая малое число наблюдений, адекватно оценить эти результаты не представляется возможным.

При анализе данных, полученных за 15 лет проведения неродственных трансплантаций в РДКБ, отмечено значительное улучшение результатов терапии

детей в последние 7–8 лет. С 2003 по 2009 год включительно проведено 88 неродственных алло-ТГСК, при этом 2-летняя ОВ составила $50,0 \pm 5,3\%$. В 2010–2017 годах проведено 146 трансплантаций; 2-летняя ОВ – $71,2 \pm 3,9\%$ (рис. 5).

Рисунок 5

Увеличение общей выживаемости при неродственных алло-ТГСК в 2010–2017 гг. в сравнении с 2003–2009 гг.

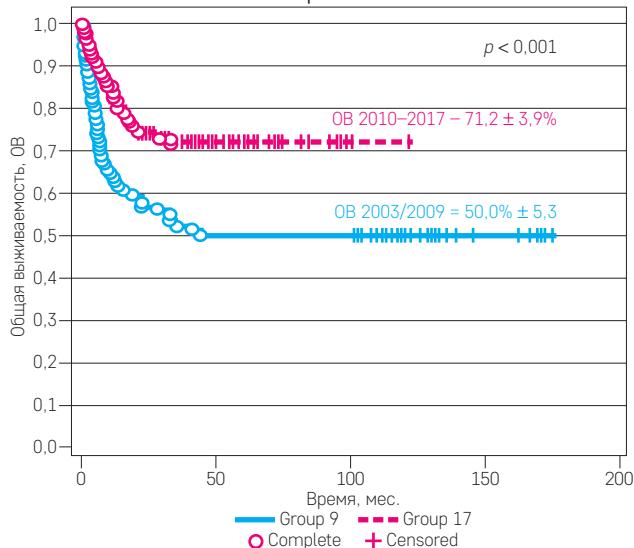
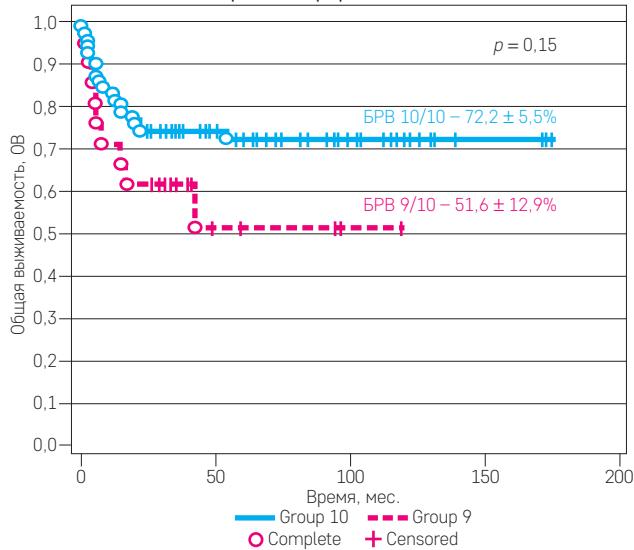


Рисунок 6

Безрецидивная выживаемость в зависимости от степени HLA-соответствия в паре «донор–реципиент»



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение результатов нашего опыта показало существенное влияние HLA-соответствия в паре «донор–реципиент» на результаты алло-ТГСК, хотя отсутствие соответствия по одному из 10 антигенов либо аллелей не оказалось достоверно значимого негативного влияния на уровень ОВ и 2-летней БРВ у пациентов в группах «10/10» и «9/10» алло-ТГСК (рис. 4, 6). Однако риск возникновения хронической формы РТПХ существенно повышается при прове-

дении трансплантации от не полностью совместимого неродственного донора (табл. 2). Анализ других факторов, связанных с донором при проведении неродственных трансплантаций, показал увеличение риска неприживления/отторжения трансплантата при позитивном ЦМВ-серостатусе донора и негативном серостатусе реципиента. Принимая во внимание тот факт, что после потери функции трансплантата у пациентов применялись другие опции для излечения, негативного влияния на показатель ОВ в данной группе мы не обнаружили. Такие донорские факторы, как группа крови, пол, возраст, не оказали в нашем исследовании достоверно значимого влияния на результаты алло-ТГСК. Однако полученные данные о высоком показателе ОВ у пациентов с неонкогематологическими заболеваниями, которым была проведена алло-ТГСК от донора старше 46 лет, требуют дальнейшего, более детального изучения.

Оптимизация протоколов терапии позволила нам в последние годы повысить ОВ при алло-ТГСК от неродственного донора с 50,0 до 72,2% ($p < 0,001$) (рис. 5). Полагаясь на результаты данного исследования, можно сделать вывод о том, что привлечение не полностью совместимого неродственного донора для проведения алло-ТГСК – хорошая альтернатива при отсутствии полностью совместимого донора, но при этом следует учитывать высокий риск развития хронической формы РТПХ. Улучшают результаты терапии наличие таких благоприятных факторов, как молодой возраст донора, групповая принадлежность донора и реципиента, незлокачественное заболевание реципиента, подбор донора по ЦМВ-серостатусу, проведение трансплантации в клинике, имеющей многолетний успешный опыт работы с неродственными трансплантациями. Расширение и оптимизация работы национального регистра, координация работы с международной базой доноров также увеличивают шанс подбора неродственного донора с учетом факторов, требуемых для конкретного реципиента, а следовательно, шанс на полное его излечение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

- Н.В. Сидорова <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
- Е.А. Пристанкова <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
- К.И. Киргизов <http://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
- В.В. Константинова <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
- А.Е. Буря <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
- О.Л. Благонравова <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>
- М.И. Персианцева <http://orcid.org/0000-0003-4496-1156>
- А.С. Слинин <http://orcid.org/0000-0002-2021-0465>
- Е.В. Скоробогатова <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Литература

1. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.И. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Педиатрия*, 2011; 90 (4): 12–6.
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42.
3. Schäfer S.H., Finke J. Mismatched unrelated alternative donors for hematological malignancies. *Semin Hematol* 2016; 53 (2): 77–81.
4. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачёва А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А., Бабенко Е.В. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2016; 3(2): 68–74.
5. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014; 49 (6): 744–50.
6. Lown R.N., Shaw B.E. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (2): 210–9.
7. Foeken L.M., Green A., Hurley C.K., Marry E., Wiegand T., Oudshoorn M. Donor Registries Working Group of the World Marrow Donor Association (WMDA). Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 811–8.
8. Petz L.D., Gragert L. Cord Blood: Biology, Transplantation, Banking, and Regulation. The underutilization of cord blood transplantation: extent of the problem, causes, and methods improvement Vol. 1. AABB Press 2011: 557–84.
9. European Federation for Immunogenetics STANDARDS FOR HISTOCOMPATIBILITY & IMMUNOGENETICS TESTING Version 7.0 Accepted by the Standards and Quality Assurance Committee on 30th May 2017 Accepted by the EFI Executive Committee on 22nd October 2017 Effective from January 1st 2018: 29–31.
10. Verneris M.R., Lee S.J., Ahn K.W., Wang H.L., Battiwalla M., Inamoto Y., Fernandez-Vina M.A., et al. HLA-Mismatch Is Associated With Worse Outcomes After Unrelated Donor Reduced Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis From The CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (10): 1783–9.
11. Petersdorf E., Anasetti C., Martin P.J., Gooley T., Radich J., Malkki M., Woolfrey A., et al. Limits of HLA-mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004; 104 (9): 2976–80.
12. Crocchiolo R., Zino E., Vago L., Oneto R., Bruno B., Pollichieni S., Sacchi N., et al. No permissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 114 (7): 1437–44.
13. Ljungman P., Brand R., Einsele H., Frassoni F., Niederwieser D., Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003; 102 (13): 2455–60.
14. Confer D.L., Abress L.K., Navarro W., Madrigal A. Selection of adult unrelated hematopoietic stem cell donors: beyond HLA. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (1 suppl.): S8–S11.
15. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л., Пайна О.В., Боровкова А.С., Кузьмич Е.В., Быкова Т.А. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2016; 3 (3): 30–6.
16. Devillier R., Dalle J.-H., Kulasekara-raj A., D'Aveni M., Clément L., Chybicka A., Vigouroux S., et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica* 2016; 101 (7): 884–90.
17. Weisdorf D.J., Nelson G., Lee S.J., Haagenson M., Spellman S., Antin J.H., Bolwell B., et al. Chronic Leukemia Working Committee. Sibling versus unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: refined HLA matching reveals more graft-versus-host disease but not less relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (11): 1475–8.
18. Kanda J. Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 2013; 98 (3): 300–8.