Клиническая онкогематология. 2025;18(3):257–69

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-257-269

Сравнительная оценка долгосрочных результатов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из российской и международной баз данных при заболеваниях системы крови

А.В. Бейнарович[1], А.Л. Алянский[1], К.С. Афанасьева[1], Л.В. Федорова[1], А.М. Чекалов[1], Е.А. Бакин[1], Н.Е. Иванова[1], А.А. Головачева[1], Е.В. Бабенко[1], М.А. Эстрина[1], О.Г. Смыкова[1], Ю.Ю. Власова[1], Е.В. Морозова[1], Н.Б. Михайлова[1], А.Г. Смирнова[1], С.Н. Бондаренко[1], М.Д. Владовская[1], Д.Э. Певцов[1], А.А. Витрищак[1], И.С. Моисеев[1], А.Д. Кулагин[1], Л.С. Зубаровская[1], Б.В. Афанасьев[1]

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Clinical oncohematology. 2025;18(3):257–69

ONCO clinical HEMATOLOGY

BONE MARROW TRANSPLANTATION

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-257-269

Comparative Assessment of Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Unrelated Donors Registered in the Russian and International Databases for Hematologic Diseases

A.V. Beynarovich[1], A.L. Alyanskii[1], K.S. Afanaseva[1], L.V. Fedorova[1], A.M. Chekalov[1], E.A. Bakin[1], N.E. Ivanova[1], A.A. Golovacheva[1], E.V. Babenko[1], M.A. Estrina[1], O.G. Smykova[1], Yu.Yu. Vlasova[1], E.V. Morozova[1], N.B. Mikhailova[1], A.G. Smirnova[1], S.N. Bondarenko[1], M.D. Vladovskaya[1], D.E. Pevtsov[1], A.A. Vitrishchak[1], I.S. Moiseev[1], A.D. Kulagin[1], L.S. Zubarovskaya[1], B.V. Afanasyev[1]

[1] RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В последние годы число трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) неуклонно возрастает в связи с совершенствованием технологий выполнения и активным развитием регистров доноров костного мозга. Клинические исходы аллоТГСК зависят от многих факторов, в т. ч. и от этнической совместимости в паре пациент-донор. Имеются данные о более высокой эффективности аллоТГСК, выполненной от доноров из национального регистра в сравнении с зарубежными.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность аллоТГСК, выполненной от российских доноров и доноров из зарубежных регистров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее ретроспективное клиническое исследование включено 585 пациентов

ABSTRACT

BACKGROUND. In recent years, the number of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations (allo-HSCT) has continued to rise due to the ongoing improvement of transplantation technologies and rapid growth of bone marrow donor registries. Clinical outcomes of allo-HSCT depend on many factors including ethnic matching of patients and donors. There is evidence on a higher efficacy of allo-HSCT from the national registry donors compared with the donors from international registries.

AIM. To assess the efficacy of allo-HSCT from the Russian and foreign donors.

MATERIALS & METHODS. This retrospective clinical study enrolled 585 patients with various hematologic diseases. In the RM Gorbacheva Research Institute, in the period from 2010 to 2019, all patients received allo-HSCT from 9/10

с различными гематологическими заболеваниями. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2010 по 2019 г. всем больным выполнена аллоТГСК от 9/10 или 10/10 HLA-совместимых неродственных доноров из российского (*n* = 141) и международного (*n* = 444) регистров. У всех пациентов с целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в ранний посттрансплантационный период применялся циклофосфамид. В исследовании проводился парный анализ в двух группах пациентов, сформированных и сбалансированных по следующим критериям: возраст, вариант заболевания, интенсивность режима кондиционирования, источник трансплантата, число пациентов с аллоТГСК вне ремиссии, год выполнения трансплантации. Медиана наблюдения в группе в целом составила 17 мес. (диапазон 1–74 мес.).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты аллоТГСК, выполненной от российских доноров и доноров из международных регистров, оказались сопоставимыми: 5-летняя общая выживаемость составила 64 и 62 % соответственно (p = 0,19), 5-летняя бессобытийная выживаемость — 57 и 43 % (p = 0,14), трансплантационная летальность — 17 и 18 % (p = 0,62), кумулятивная частота рецидивов — 12 и 20 % соответственно (p = 0,08). После проведения парного анализа были получены аналогичные результаты в обеих группах по всем конечным точкам, обозначенным выше. Риск развития как острой, так и хронической РТПХ оказался одинаковым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Долгосрочные результаты аллоТГСК от российских доноров и от доноров из зарубежных регистров оказались сопоставимыми. Дальнейшее развитие Федерального регистра доноров костного мозга позволит сделать аллоТГСК более доступной для граждан РФ. Это остается актуальным, учитывая сложности логистики, финансирования, а также более длительный временной интервал от даты поиска доноров из международных регистров до выполнения аллоТГСК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, HLA-совместимый неродственный донор, Федеральный регистр доноров костного мозга, Российская объединенная база данных доноров костного мозга.

or 10/10 HLA-matched unrelated donors from the Russian (*n* = 141) and international (*n* = 444) registries. In the early post-transplant period, cyclophosphamide was administered to all patients to prevent the graft-versus-host disease (GVHD). Paired analysis was carried out in two groups of patients formed and balanced according to the following criteria: age, disease variant, conditioning regimen intensity, graft source, the number of allo-HSCT recipients out of remission, and the year of transplantation. The median follow-up in the total group was 17 months (range 1–74 months).

RESULTS. The outcomes of allo-HSCT from the Russian and international donors appeared to be compatible: the 5-year overall survival was 64 % and 62 %, respectively (p = 0.19), the 5-year event-free survival was 57 % and 43 % (p = 0.14), the transplant mortality was 17 % and 18 % (p = 0.62), and the cumulative relapse incidence was 12 % and 20 %, respectively (p = 0.08). The paired analysis yielded similar results in both groups for all the above mentioned end points. The risks of acute as well as chronic GVHD appeared to be the same.

CONCLUSION. The long-terms outcomes of allo-HSCT from the Russian and foreign donors proved to be compatible. Further development of the Federal Bone Marrow Donor Registry will provide availability and affordability of allo-HSCT for more citizens of the Russian Federation. This remains an issue of current concern because of the challenges of logistics, financing, and a longer interval between the donor search through international registries and allo-HSCT performance.

KEYWORDS: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HLA-matched unrelated donor, Federal Bone Marrow Donor Registry, Russian United Database of Bone Marrow Donor Search.

Получено: 10 февраля 2025 г.
Принято в печать: 2 июня 2025 г.

Received: February 10, 2025
Accepted: June 2, 2025

Для переписки: Анастасия Викторовна Бейнарович, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(911)772-80-24; e-mail: beynarovichn@gmail.com

For correspondence: Anastasiya Viktorovna Beynarovich, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(911)772-80-24; e-mail: beynarovichn@gmail.com

Для цитирования: Бейнарович А.В., Алянский А.Л., Афанасьева К.С. и др. Сравнительная оценка долгосрочных результатов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из российской и международной баз данных при заболеваниях системы крови. Клиническая онкогематология. 2025;18(3):257–69. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-257-269.

For citation: Beynarovich A.V., Alyanskii A.L., Afanaseva K.S., et al. Comparative Assessment of Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Unrelated Donors Registered in the Russian and International Databases for Hematologic Diseases. Clinical oncohematology. 2025;18(3):257–69. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-257-269.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) остается одним из лидирующих методов терапии с возможным потенциалом излечения для большинства пациентов с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови [1–3]. Выбор оптимального донора является ключевым этапом, определяющим успех аллоТГСК. Это особенно актуально в настоящее время, когда возможности выбора существенно расширились в зависимости

от степени родства донора (родственный, неродственный) и его совместимости по генам HLA-системы (полностью совместимые, частично совместимые, гаплоидентичные).

В соответствии с рекомендациями Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT) [4], «золотым» стандартом при выборе донора остается следующая последовательность поиска: полностью HLA-совместимый родственный донор (сиблинг), полностью HLA-совместимый неродственный донор, частично HLA-совместимый неродственный донор, гаплоидентичный родственный донор, клетки пуповинной крови с допустимой степенью несовместимости [5]. Однако в реальной клинической практике выбор аллогенного донора зачастую лишен возможности скрининга нескольких потенциальных вариантов ввиду их ограниченного количества.

С этим обстоятельством связан тот факт, что ежегодное число выполняемых аллоТГСК при различных заболеваниях системы крови неуклонно растет, главным образом за счет трансплантаций от неродственного донора [6, 7]. Благодаря модернизации методов тканевого типирования и совершенствованию трансплантационных технологий результаты аллоТГСК от неродственных доноров в большинстве случаев сопоставимы с таковыми при трансплантациях от HLA-идентичных сиблингов [8, 9].

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к HLA-типированию при оценке совместимости донора и реципиента, неродственная трансплантация считается совместимой при совпадении с высоким разрешением 10/10 по генам HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 (при условии дополнительного типирования гена HLA-DQB1) или 8/8 (если ген HLA-DQB1 не типируется). При совпадении 9/10 при типировании с высоким разрешением генов HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 (если дополнительно типируется ген HLA-DQB1) или 7/8 (если ген HLA-DQB1 не типируется) донор определяется как частично совместимый. Не рекомендуемой степенью совместимости признается 7/10 (6/8) [10]. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению дополнительных иммуногенетических факторов, непосредственно влияющих на результаты аллоТГСК, с целью выявить так называемое неприемлемое несоответствие [11].

Известно, что более 75–80 % пациентов, нуждающихся в трансплантации в Российской Федерации, не имеют полностью HLA-совместимого родственного донора, что требует рассмотрения альтернативных возможностей. В первую очередь речь идет о выполнение аллоТГСК от совместимого или частично совместимого по HLA-системе неродственного донора.

Вероятность эффективного поиска HLA-совместимого неродственного донора значительно различается в зависимости от популяционного состава населения и этнических групп при компактном проживании. Наименьшая вероятность найти подходящего донора у пациентов африканского происхождения [12, 13]. В Европе и США у 45–65 % пациентов европейского, азиатского и латиноамериканского происхождения удается подобрать 10/10 HLA-совместимого донора, а 9/10 совместимый донор может быть найден еще для 20–30 % больных [14, 15].

Поиск неродственного донора осуществляется с применением молекулярно-биологических методов тестирования потенциальных доноров и реципиента: SSP (Sequence Specific Primers — полимеразная цепная реакция с сиквенс-специфическими праймерами), SSO (Sequence Specific Oligonucleotides — полимеразная цепная реакция с последующей гибридизацией с сиквенс-специфическими олигонуклеотидными зондами), SBT (Sequence Based Typing — полимеразная цепная реакция с последующим секвенированием по Сэнгеру). Наиболее точным методом является секвенирование нового поколения (NGS). Решение о выборе донора принимается в первую очередь на основании данных о степени допустимого соответствия по генам HLA-системы, требуемой трансплантационным центром. Чаще всего речь идет о 8/8 или 10/10 по генной или аллельной совместимости. Далее оценивается возраст донора, совместимость по полу и группе крови, а также инфекционный статус.

К настоящему времени накоплено достаточно данных о влиянии несоответствия HLA-аллелей I и II классов на общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ) пациентов, первичное неприживление трансплантата, вторичную недостаточность трансплантата, риск развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вероятность рецидива опухоли [16, 17]. Следует отметить, что некоторые параметры из перечисленных выше не могут быть оценены однозначно [18]. Так, в исследовании S.J. Lee и соавт., включавшем более 3000 трансплантаций, отмечалось снижение показателей ОВ на 9–10 % для каждого дополнительного несовпадения (7/8 и 6/8) в локусах HLA-A, -B, -C, -DRB1 [15]. Кроме того, в ряде работ продемонстрировано, что несоответствие в локусе HLA-DRB1 коррелирует с увеличением риска первичного неприживления и частотой развития РТПХ [19, 20]. По другим данным, несовместимость аллелей по HLA-DQB1 не оказывает существенного влияния на исходы аллоТГСК [15, 21]. В то же время при анализе результатов почти 6000 аллоТГСК было показано, что несовместимость в локусе HLA-DPB1, являющемся антигеном II класса и напрямую связанным с презентацией Т-клеткам различных антигенов, связана со снижением частоты рецидивов, а в локусе HLA-DQB1 — не увеличивала частоту рецидивов, острой и хронической РТПХ [18]. В исследовании F. Ayuk и соавт. продемонстрировано, что влияние несовместимости по HLA-системе в любом локусе на результаты аллоТГСК сравнимо с несовместимостью комбинации пола и возраста донора [22].

На клинические исходы аллоТГСК также оказывает влияние полиморфизм генов, связанных с главным комплексом гистосовместимости (MHC) [21, 23]. E.W. Petersdorf и соавт., проанализировав 1108 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов MHC, определили 12 последовательностей генов, связанных с неблагоприятными результатами аллоТГСК [24]. Примечательно, что частота развития острой, хронической РТПХ и риск рецидивов заболевания ассоциируются с разными SNP. Таким образом, распределение SNP в популяциях определяет клинические исходы аллоТГСК в зависимости от доноров из различных баз данных.

Известно также, что распределение конкретных HLA-гаплотипов значимо различается в популяции в зависимости от этнического происхождения. Так, в исследовании Y. Morishima и соавт. показано, что наибольшая частота развития РТПХ наблюдалась у латиноамериканских пациентов, а также у пациентов с этническим несоответствием в паре донор-реципиент [25]. В анализе D. Fürst и соавт. выживаемость больных, которым выполнили трансплантацию от полностью HLA-совместимых доноров из Национального германского регистра, была выше, чем у тех, у кого использовался донор из международного регистра [26]. Более того, в недавней работе A. Picardi и соавт. было показано снижение частоты развития острой РТПХ в случае, когда пациент и донор находились в одной географической локации [27].

Все перечисленные выше параметры оказывают то или иное влияние на клинические исходы аллоТГСК. Тем не менее, учитывая многофакторный характер потенциальных рисков при проведении аллоТГСК, к настоящему моменту опубликованы только краткосрочные результаты трансплантации от доноров из российской базы данных [28]. В то же время сведения о сравнении долгосрочных результатов на репрезентативных группах реципиентов от доноров из российского регистра с донорами, найденными в международных базах данных, в литературе отсутствуют.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий анализ включены данные 585 пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, для которых поиск неродственного донора был выполнен в Международной базе данных Bone Marrow Donor Worldwide (BMDW) (n = 444, 76 %) или в Российской объединенной базе данных Bone Marrow Donor Search (BMDS) (n = 141, 24 %). Последняя включала в себя регистры следующих организаций: НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург), Научно-производственный центр трансфузиологии МЗ РК (Астана), ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» (Челябинск), ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови» (Самара), ФГБУ «Российский медицинский научно-производственный центр “Росплазма”» (Киров), ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), ГБУ «Станция переливания крови» Ростовской области (Ростов-на-Дону), ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург), ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург), ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница» (Екатеринбург), ГБУЗ НСО «Новосибирский центр крови» (Новосибирск), АУ «Югорский НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток» (Ханты-Мансийск), ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр “Династия”» (Самара), ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Казань), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск).

В настоящем исследовании все пациенты и неродственные доноры подписали информированное согласие на использование персональных данных, выполнение HLA-типирования и аллоТГСК (только пациенты).

Критериями включения в текущий анализ были: 1) первый порядковый номер аллоТГСК; 2) выполнение трансплантации от неродственного донора, полностью (10/10) или частично (9/10) совместимого по аллелями HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1; 3) режим профилактики РТПХ на основе циклофосфамида в дозе 50 мг/кг в Д+3, Д+4 после трансплантации.

Всем пациентам аллоТГСК выполнена на базе клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2010 по 2019 г. Медиана возраста пациентов на дату проведения аллоТГСК составила 30 лет (диапазон 18–70 лет).

В структуре заболеваемости доминировали острые миелоидные (ОМЛ) (n = 249, 42 %) и лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) (n = 158, 27 %). Значительно реже аллоТГСК применялась при хроническом миелолейкозе (n = 52, 9 %), лимфопролиферативном заболевании (n = 40, 7 %), миелодиспластическом синдроме (МДС) (n = 38, 6 %), первичном миелофиброзе (n = 13, 3 %) или других заболеваниях (n = 35, 6 %). 146 (25 %) пациентов получили трансплантацию вне ремиссии болезни в рамках терапии «спасения».

В половине случаев (n = 302, 52 %) применялись миелоаблативные режимы кондиционирования, основанные на комбинации флударабина в дозе 180 мг/м^2 и бусульфана в суммарной дозе 12–14 мг/кг. Остальные пациенты (n = 283, 48 %) в соответствии с местными клиническими стандартами получали различные режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью: бусульфан-содержащий (флударабин 180 мг/м^2 + бусульфан 8–10 мг/кг), мелфалан-содержащий (флударабин 150 мг/м^2 + мелфалан 140 мг/м^2), бендамустин-содержащий (флударабин 90 мг/м^2 + бендамустин 390 мг/м^2).

Протокол профилактики РТПХ был единым для всех больных: циклофосфамид в дозе 50 мг/кг/сут в Д+3, Д+4 после трансплантации в сочетании с такролимусом/сиролимусом/циклоспорином с Д+5 по Д+120 и микофенолата мофетилом в дозе 30–45 мг/кг с Д+5 по Д+35. Целевой считалась следующая концентрация препаратов в плазме: такролимус 5–15 нг/мл, сиролимус 3–10 мн/мл, циклоспорин А 150–350 нг/мл.

У большинства пациентов донор был полностью совместимым по генам HLA-системы (n = 433, 74 %), у остальных (n = 152, 26 %) — 9/10 HLA-совместимый неродственный донор.

В качестве источника трансплантата чаще вводили стволовые клетки периферической крови (n = 463, 79 %), реже — костный мозг (n = 122, 21 %).

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Первичные и вторичные конечные точки

Конечные точки включали оценку ОВ, БСВ, трансплантационной летальности, кумулятивную частоту рецидивов, а также частоту острой и хронической РТПХ. ОВ для всех пациентов определялась как время от аллоТГСК до смерти по любой причине, БСВ — время от аллоТГСК до смерти или рецидива заболевания. Трансплантационная летальность включала время от аллоТГСК до смерти без диагностированного к этому

Таблица 1. Характеристика пациентов с заболеваниями системы крови (n = 585), которым выполнялась аллоТГСК

Показатель	Все пациенты (n = 585), n	Доноры из российского регистра (n = 141), n	Доноры из международного регистра (n = 444), n	p
Пол				0,277
Мужчины	340 (58 %)	88 (62 %)	252 (57 %)	
Женщины	245 (42 %)	53 (38 %)	192 (43 %)	
Медиана (диапазон) возраста, лет	30 (18–70)	29 (18–67)	30 (18–70)	0,943
Заболевание				0,962
ОМЛ	249 (42 %)	56 (40 %)	193 (44 %)	
ОЛЛ	158 (27 %)	39 (28 %)	119 (27 %)	
ХМЛ	52 (9 %)	13 (8 %)	39 (10 %)	
ЛПЗ	40 (7 %)	12 (9 %)	28 (6 %)	
МДС	38 (6 %)	10 (7 %)	28 (6 %)	
ПМФ	13 (3 %)	3 (2 %)	10 (2 %)	
Другое	35 (6 %)	8 (6 %)	27 (5 %)	
Группа терапии «спасения»				0,460
Нет	439 (75 %)	102 (72 %)	337 (76 %)	
Да	146 (25 %)	39 (28 %)	107 (24 %)	
Режим кондиционирования				0,029
РИК	283 (48 %)	80 (57 %)	203 (46 %)	
МАК	302 (52 %)	61 (43 %)	241 (54 %)	
Источник трансплантата				0,147
КМ	122 (21 %)	36 (26 %)	86 (19 %)	
СКПК	463 (79 %)	105 (74 %)	358 (81 %)	
HLA-совместимость				0,071
9/10	152 (26 %)	27 (20 %)	125 (28 %)	
10/10	433 (74 %)	114 (80 %)	319 (72 %)	
Год трансплантации				< 0,001
2010	3 (2 %)	1 (1 %)	2 (1 %)	
2011	3 (2 %)	0	3 (2 %)	
2012	2 (1 %)	0	2 (1 %)	
2013	32 (6 %)	1 (1 %)	31 (5 %)	
2014	96 (16 %)	7 (5 %)	89 (20 %)	
2015	85 (14 %)	20 (14 %)	65 (14 %)	
2016	103 (17 %)	27 (19 %)	76 (18 %)	
2017	106 (18 %)	34 (24 %)	72 (16 %)	
2018	77 (11 %)	14 (10 %)	63 (14 %)	
2019	78 (13 %)	37 (26 %)	41 (9 %)	

КМ — костный мозг; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание; МАК — миелоаблативное кондиционирование; МДС — миелодиспластический синдром; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПМФ — первичный миелофиброз; РИК — редуцированной интенсивности кондиционирование; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

моменту рецидива болезни. Кумулятивную частоту рецидивов определяли как время от аллоТГСК до прогрессирования/рецидива заболевания. Пациенты, у которых не было указанных событий, цензурировались на момент последнего контакта.

Развитие острой РТПХ оценивали в течение 125 дней после аллоТГСК, хронической — в течение 3 лет. Стадирование острой РТПХ выполняли согласно стандартным критериям H. Glucksberg и соавт. [29], для оценки хронической РТПХ использовали консенсус Национальных институтов здоровья США (NIH) [30].

Первичное неприживление трансплантата констатировали в случае отсутствия донорского химеризма на Д+40 после аллоТГСК при отсутствии рецидива заболевания. Приживление нейтрофилов определяли как первый из трех последовательных дней, когда абсолютное число нейтрофилов достигало 0,5 × 10^9/л и более. Приживление тромбоцитов считалось при достижении уровня не менее 20 × 10^9/л в течение 3 дней без заместительных трансфузий.

Статистический анализ

Анализ всех данных был выполнен по состоянию на декабрь 2021 г. Для парного анализа проводился подбор по ковариатам статуса заболевания и источника трансплантата, режиму кондиционирования, степени HLA-совместимости и году выполнения трансплантации методом Propensity score matching (статистический метод, который позволяет корректно сравнивать группы, уменьшая или полностью устраняя систематические различия между ними). Уровень стандартизованного среднего различия между группами установлен на уровне 0,25. В результате были сформированы сбалансированные по ключевым характеристикам группы по 141 пациенту в каждой.

Для сравнения характеристик групп использовался тест Стьюдента или критерий χ^2. Оценка ОВ, БСВ выполнялась методом Каплана—Мейера, а сравнение двух групп — с использованием логрангового теста. Статистически значимым считались различия при $p < 0,05$.

Трансплантационная летальность и рецидив выступали в качестве конкурирующих рисков при анализе кумулятивной частоты данных событий. Сравнение кумулятивных частот проводилось с помощью теста Грея. Многофакторный анализ осуществлялся посредством регрессионного анализа Кокса. Статистическая обработка данных выполнялась в пакетах программ r 3.4.1 и SPSS 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приживление трансплантата и полный донорский химеризм к Д+100 были зафиксированы у 565 (97 %) пациентов. Медиана времени приживления трансплантата по уровню нейтрофилов и тромбоцитов составила 21 (диапазон 19–27 дней) и 16 дней (диапазон 13–25 дней) соответственно. Медиана наблюдения за всеми пациентами была 14 мес. (диапазон 0,33–74 мес.). Ко времени анализа в живых оставались 402 (69 %) пациента с медианой наблюдения 17 мес. (диапазон 1–74 мес.).

Дальнейший анализ показал, что показатели ОВ и БСВ пациентов, получивших трансплантацию от доноров из систем BMDW и BMDS, не различались: 5-летняя ОВ составила 62 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 56–67 %) и 64 % (95% ДИ 50–76 %) соответственно (p = 0,19), 5-летняя БСВ — 43 (95% ДИ 33–53 %) и 57 % (95% ДИ 46–68 %) (p = 0,14) (рис. 1 и 2).

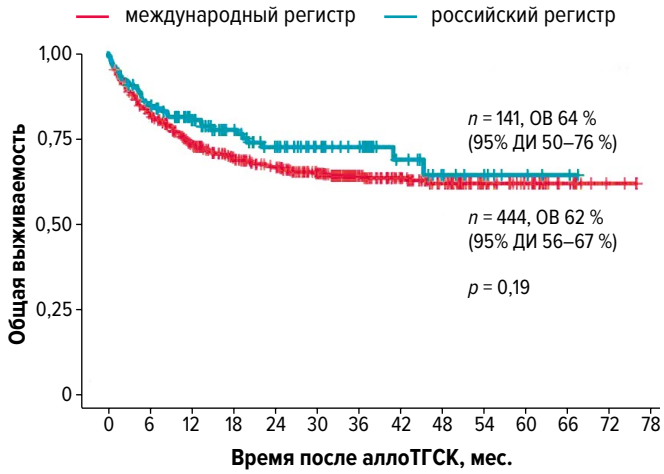

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов после аллоТГСК от доноров из международного (*n* = 444) и российского (*n* = 141) регистров

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 1. Overall survival of allo-HSCT recipients from international (*n* = 444) and Russian (*n* = 141) donors

95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ОВ — overall survival.

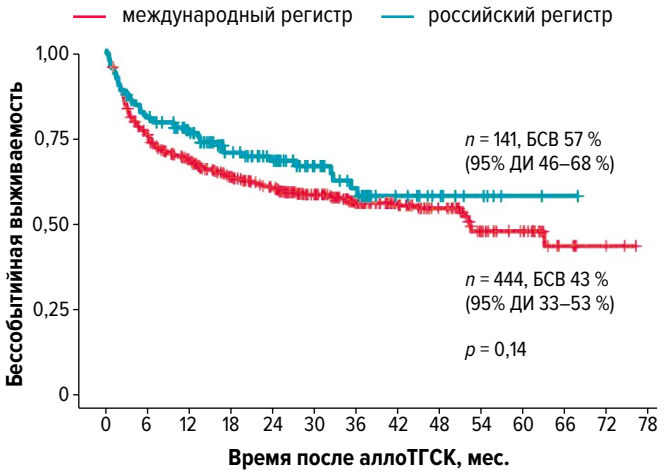

Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов после аллоТГСК от доноров из международного (*n* = 444) и российского (*n* = 141) регистров

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость.

Fig. 2. Event-free of allo-HSCT recipients from international (*n* = 444) and Russian (*n* = 141) donors

95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; БСВ — event-free survival.

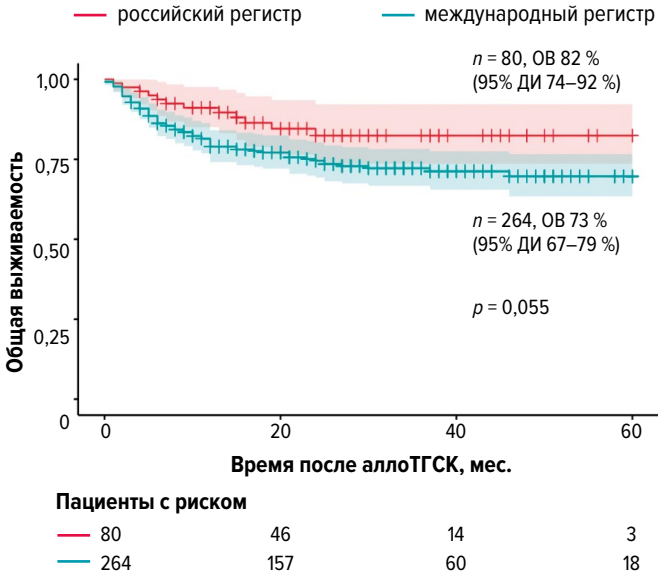

Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в ремиссии острого лейкоза после аллоТГСК от доноров из международного (*n* = 264) и российского (*n* = 80) регистров

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 3. Overall survival of patients in acute leukemia remission after allo-HSCT from international (*n* = 264) and Russian (*n* = 80) donors

95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ОВ — overall survival.

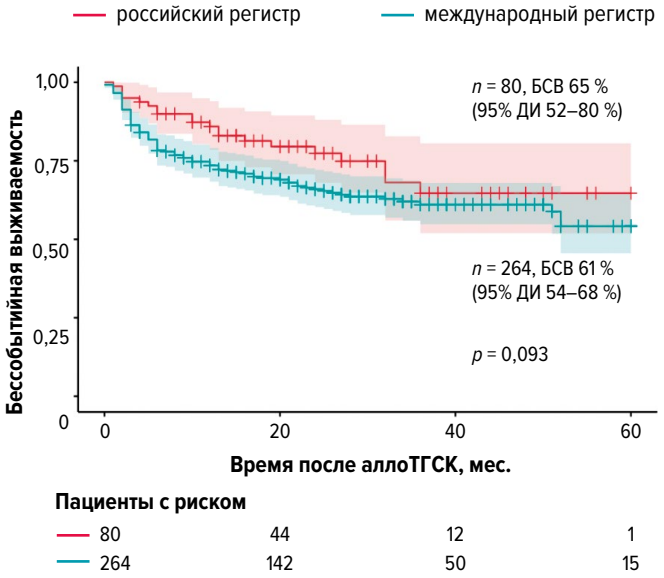

Рис. 4. Бессобытийная выживаемость в ремиссии острого лейкоза после аллоТГСК от доноров из международного (*n* = 264) и российского (*n* = 80) регистров

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость.

Fig. 4. Event-free survival of patients in acute leukemia remission after allo-HSCT from international (*n* = 264) and Russian (*n* = 80) donors

95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; БСВ — event-free survival.

Однако при отдельном рассмотрении пациентов с острыми лейкозами, получивших один из вариантов аллоТГСК в ремиссии заболевания, оказалось, что показатели 5-летней ОВ зависели от донора и составили 73 (95% ДИ 67–79 %) и 82 % (95% ДИ 74–92 %) для доноров BMDW и BMDS соответственно (p = 0,055). Кроме того, отмечалась тенденция к некоторому увеличению показателей 5-летней БСВ в группе BMDS — 65 (95% ДИ 52–80 %) *vs* 61 % (95% ДИ 54–68 %) в группе BMDW (p = 0,093) (рис. 3 и 4).

Кумулятивная частота трансплантационной летальности была сравнима в обеих группах: 18 % (95% ДИ

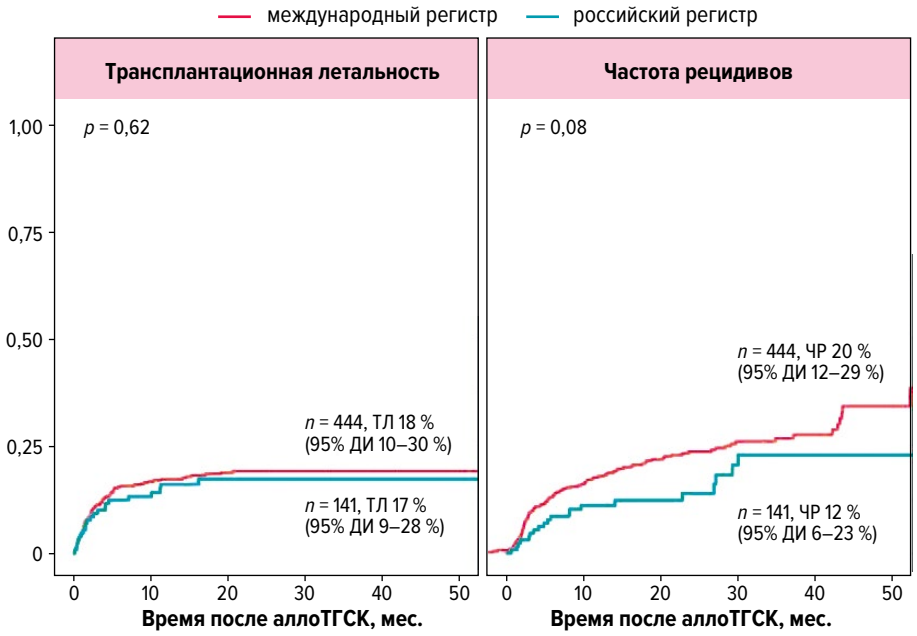

Рис. 5. Трансплантационная летальность и частота рецидивов у пациентов после аллоТГСК от доноров из международного (*n* = 444) и российского (*n* = 141) регистров

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ТЛ — трансплантационная летальность; ЧР — частота рецидивов.

Fig. 5. Transplant mortality and relapse incidence in allo-HSCT recipients from international (*n* = 444) and Russian (*n* = 141) donors

95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ТЛ — transplant mortality; ЧР — relapse incidence.

Фактор	Число пациентов	ОР	ОР (95% ДИ)	*p*
Другое заболевание	31		Референсное значение	
ЛПЗ	38		1,22 (0,39–3,84)	0,733
МДС	36		6,41 (2,25–18,24)	< 0,001
ОЛЛ	147		5,39 (2,09–13,91)	< 0,001
ОМЛ	234		4,65 (1,80–11,99)	0,001
ПМФ	12		3,62 (0,92–14,31)	0,066
ХМЛ	50		2,42 (0,86–6,78)	0,094
Группа терапии «спасения»	548		4,85 (3,49–6,76)	< 0,001
Возраст	548		1,00 (0,99–1,01)	0,953
Международный регистр	420		Референсное значение	
Российский регистр	128		0,79 (0,53–1,17)	0,236
Источник трансплантата	548		0,88 (0,53–1,46)	0,616
HLA-совместимость	548		0,94 (0,66–1,33)	0,722
CD34+	548		0,92 (0,83–1,01)	0,093
Режим кондиционирования	548		1,18 (0,84–1,64)	0,343

Рис. 6. Факторы риска неблагоприятных исходов общей выживаемости в общей группе пациентов (*n* = 585) после аллоТГСК (многофакторный анализ)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание; МДС — миелодиспластический синдром; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОР — отношение рисков; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Fig. 6. Risk factors for poor overall survival in the total group of patients (*n* = 585) after allo-HSCT (multivariate analysis)

95% ДИ — 95% confidence interval; ЛПЗ — lymphoproliferative disease; МДС — myelodysplastic syndrome; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloid leukemia; ОР — hazard ratio; ПМФ — primary myelofibrosis; ХМЛ — chronic myeloid leukemia.

10–30 %) в группе BMDW и 17 % (95% ДИ 9–28 %) в группе BMDS (*p* = 0,62). Кумулятивная частота развития рецидивов также не различалась — 12 (95% ДИ 6–23 %) *vs* 20 % (95% ДИ 12–29 %) соответственно (*p* = 0,08) (рис. 5).

Оценивая предикторы неблагоприятных исходов аллоТГСК методом регрессионного анализа, мы обнаружили, что диагноз ОМЛ, ОЛЛ и МДС, а также выполнение трансплантации вне ремиссии заболевания в рамках терапии «спасения» статистически значимо ассоциировались с худшими показателями ОВ и БСВ (рис. 6 и 7).

Мы также провели парный анализ в отношении 1:1 по следующим ключевым критериям: возраст, ва-

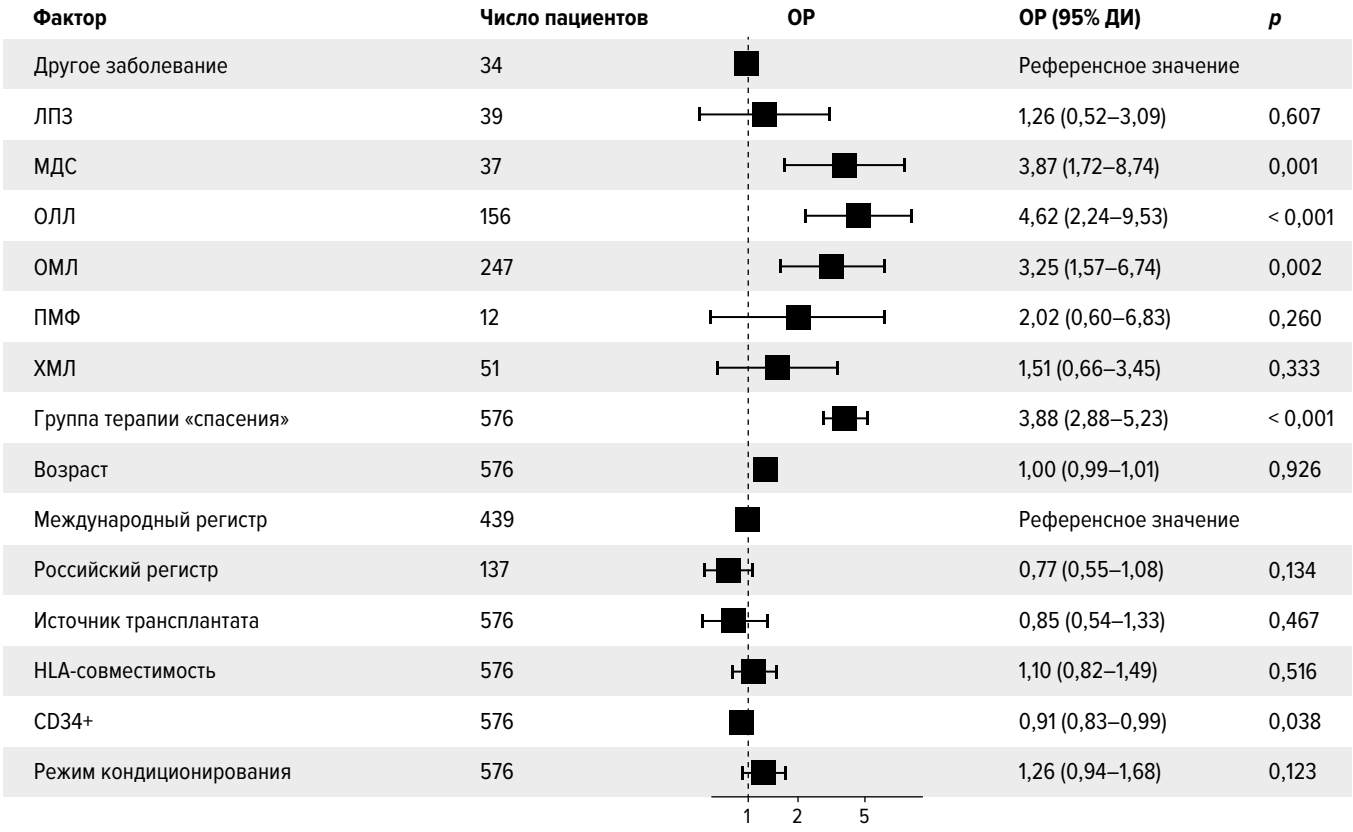

Рис. 7. Факторы риска неблагоприятных исходов бессобытийной выживаемости в общей группе пациентов (*n* = 585) после алло-ТГСК (многофакторный анализ)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание; МДС — миелодиспластический синдром; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОР — отношение рисков; ПМФ — первичный миелофиброз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Fig. 7. Risk factors for poor event-free survival in the total group of patients (*n* = 585) after allo-HSCT (multivariate analysis)

95% ДИ — 95% confidence interval; ЛПЗ — lymphoproliferative disease; МДС — myelodysplastic syndrome; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloid leukemia; ОР — hazard ratio; ПМФ — primary myelofibrosis; ХМЛ — chronic myeloid leukemia.

риант заболевания, интенсивность режима кондиционирования, источник трансплантата, число пациентов с аллоТГСК вне ремиссии, год выполнения трансплантации. Дальнейший сравнительный анализ исходов аллоТГСК был выполнен в двух сбалансированных группах пациентов: группа А (*n* = 141) — российские доноры; группа Б (*n* = 141) — доноры из международного регистра. Характеристика пациентов после выполнения парного анализа представлена в табл. 2.

Частота первичного неприживления статистически значимо не различалась в обеих группах: 4 % в группе А и 3 % в группе Б (*p* = 0,72). Кинетика восстановления показателей периферической крови была также сравнима в группах А и Б: медиана времени приживления нейтрофилов составила 23 (диапазон 20–27 дней) и 22 дня (диапазон 19–25 дней) соответственно (*p* = 0,86); тромбоцитов — 13 (диапазон 13–25 дней) и 17 дней (диапазон 13–24 дня) соответственно (*p* = 0,80).

Кроме того, в исследовании были получены абсолютно сопоставимые показатели ОВ и БСВ пациентов после аллоТГСК вне зависимости от варианта донора: 5-летняя ОВ составила 64 (95% ДИ 50–76 %) и 63 % (95% ДИ 5173 %) в группах А и Б соответственно (*p* = 0,75), а 5-летняя БСВ — 58 (95% ДИ 46–68 %) и 49 % (95% ДИ 30–61 %) соответственно (*p* = 0,65) (рис. 8 и 9).

Трансплантационная летальность и частота рецидивов также статистически значимо не различались в группах А и Б: трансплантационная летальность составила 17 (95% ДИ 8–26 %) и 19 % (95% ДИ 9–28 %) соответственно (*p* = 0,91), а частота рецидивов — 22 (95% ДИ 15–36 %) и 26 % (95% ДИ 18–35 %) соответственно (*p* = 0,43) (рис. 10).

Медиана времени развития острой РТПХ после аллоТГСК составила 29 дней (диапазон 13–125 дней) в группе А и 27 дней (диапазон 17–129 дней) в группе Б (*p* = 0,87). Не было статистически значимых различий в частоте развития острой РТПХ как II–IV степени (21 *vs* 18 %; *p* = 0,89), так и III–IV степени (9 *vs* 6 %; *p* = 0,49) у пациентов в группе А по сравнению с группой Б. Частота хронической РТПХ составила 27 и 29 % в группах А и Б соответственно (*p* = 0,66), в т. ч. тяжелая форма — 16 и 18 % соответственно (*p* = 0,89).

ОБСУЖДЕНИЕ

АллоТГСК — высокоэффективный метод лечения различных гематологических заболеваний [1–3]. Степень совместимости антигенов по HLA-системе в паре донор-реципиент служит одним из основных факторов, определяющих исход аллоТГСК [16–20].

Таблица 2. Характеристика двух групп пациентов, сформированных после парного анализа

Показатель	Группа А (*n* = 141), *n*	Группа Б (*n* = 141), *n*	*p*
Пол			0,277
Мужчины	88 (62 %)	75 (53 %)	
Женщины	53 (38 %)	66 (43 %)	
Медиана (диапазон) возраста, лет	31 (18–66)	29 (18–70)	0,128
Заболевание			0,308
ОМЛ	56 (40 %)	63 (45 %)	
ОЛЛ	39 (28 %)	30 (21 %)	
ХМЛ	13 (9 %)	17 (12 %)	
МДС	10 (7 %)	12 (8 %)	
ЛПЗ	12 (9 %)	4 (3 %)	
ПМФ	3 (2 %)	4 (3 %)	
Другое	8 (6 %)	11 (8 %)	
Группа терапии «спасения»			0,410
Нет	102 (72 %)	109 (77 %)	
Да	39 (28 %)	32 (23 %)	
Режим кондиционирования			0,550
РИК	80 (57 %)	74 (52 %)	
МАК	61 (43 %)	67 (48 %)	
Источник трансплантата			0,482
КМ	36 (26 %)	30 (21 %)	
СКПК	105 (74 %)	111 (79 %)	
HLA-совместимость			0,112
9/10	27 (20 %)	41 (29 %)	
10/10	114 (80 %)	100 (71 %)	
Год трансплантации			0,954
2010	1 (1 %)	0	
2011	0	1 (1 %)	
2012	0	2 (1 %)	
2013	1 (1 %)	1 (1 %)	
2014	7 (5 %)	7 (5 %)	
2015	20 (14 %)	14 (10 %)	
2016	27 (19 %)	27 (19 %)	
2017	34 (24 %)	40 (28 %)	
2018	14 (10 %)	13 (10 %)	
2019	37 (26 %)	36 (25 %)	

КМ — костный мозг; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание; МАК — миелоаблативное кондиционирование; МДС — миелодиспластический синдром; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПМФ — первичный миелофиброз; РИК — редуцированной интенсивности кондиционирование; СКПК — стволовые клетки периферической крови; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

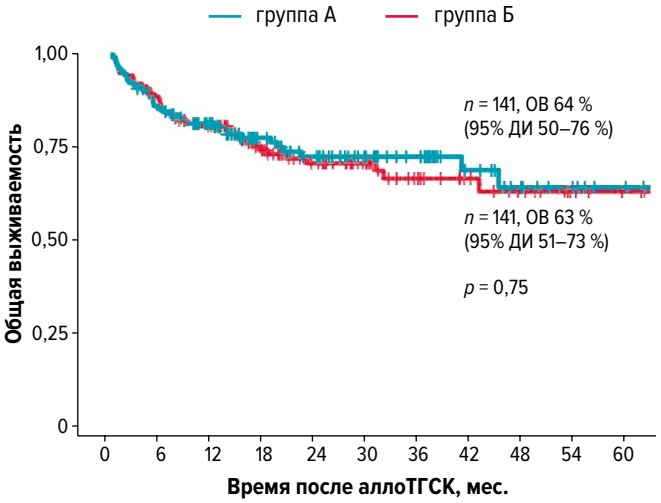

Рис. 8. Общая выживаемость в двух группах пациентов (группа А, *n* = 141; группа Б, *n* = 141), сформированных после парного анализа
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 8. Overall survival in two groups of patients (group A, *n* = 141; group Б, *n* = 141) formed after paired analysis
95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ОВ — overall survival.

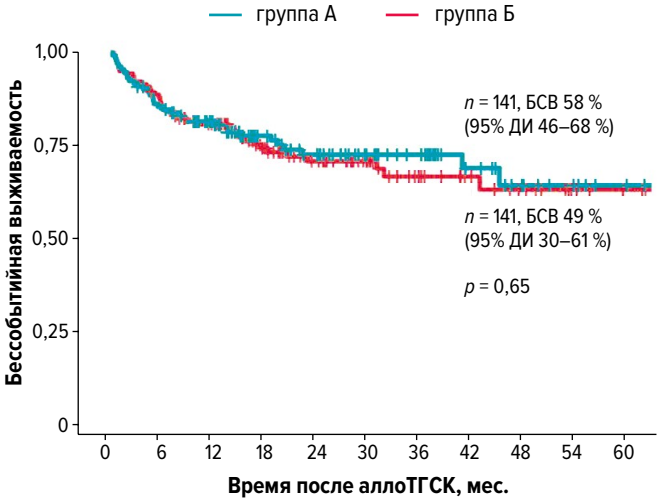

Рис. 9. Бессобытийная выживаемость в двух группах пациентов (группа А, *n* = 141; группа Б, *n* = 141), сформированных после парного анализа
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БСВ — бессобытийная выживаемость.

Fig. 9. Event-free survival in two groups of patients (group A, *n* = 141; group Б, *n* = 141) formed after paired analysis
95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; БСВ — event-free survival.

Вместе с тем родственного полностью HLA-совместимого сиблинга имеют менее 30 % пациентов. Для большинства больных необходим поиск неродственного донора в национальных или международных регистрах [12, 13]. Известно, что распределение фенотипов и HLA-гаплотипов различается в зависимости от этнической принадлежности и может влиять на непосредственные результаты аллоТГСК [31]. Так, сообщалось, что при выполнении трансплантации от полностью HLA-совместимого донора этническое происхождение пациентов влияет на риск развития РТПХ, при этом наибольшая частота характерна для латиноамериканцев, а также для пациентов с этническим расхождением в паре донор-реципиент [25]. Существуют данные об улучшении результатов ОВ у больных, которым выполнили трансплантацию от совместимых доноров из национального регистра в сравнении с международными донорами [26].

В Российской Федерации ввиду социальных особенностей общества (низкая рождаемость) вероятность наличия сиблинга снижается до 10–15 % [32]. Поиск и активация неродственного донора в международном

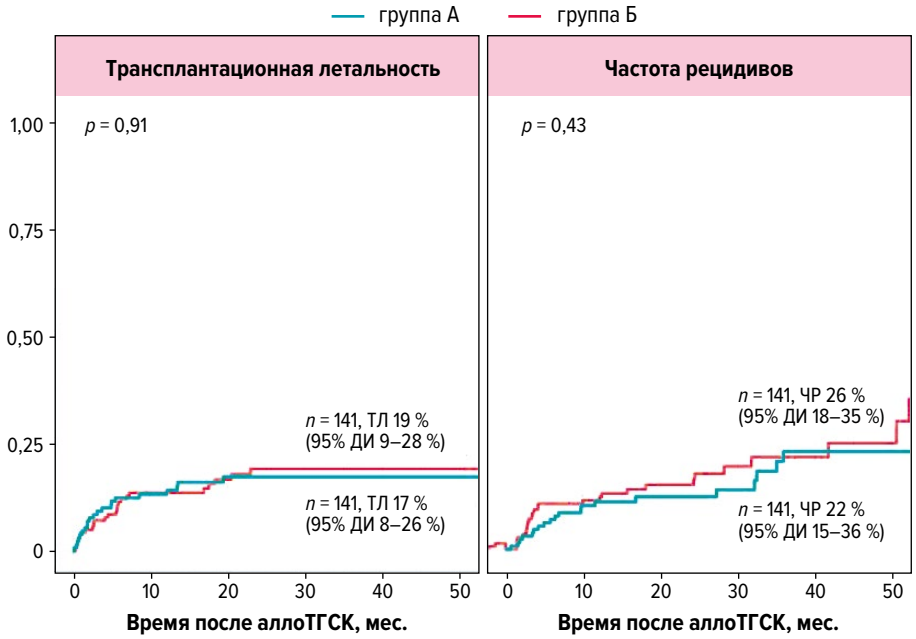

Рис. 10. Трансплантационная летальность и частота рецидивов в двух группах пациентов (группа А, *n* = 141; группа Б, *n* = 141), сформированных после парного анализа

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ТЛ — трансплантационная летальность; ЧР — частота рецидивов.

Fig. 10. Transplant mortality and relapse incidence in two groups of patients (group A, *n* = 141; group Б, *n* = 141) formed after paired analysis

95% ДИ — 95% confidence interval; аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ТЛ — transplant mortality; ЧР — relapse incidence.

регистре продолжительны по времени и связаны с определенными организационно-логистическими и финансовыми трудностями. Создание Российской объединенной базы данных BMDS под эгидой НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова существенно облегчило поиск неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток для граждан РФ. Результаты работы BMDS уже продемонстрировали высокую эффективность и востребованность среди трансплантационных центров России [33]. В то же время пока опубликованы лишь краткосрочные результаты трансплантаций от российских доноров [28], а сравнительный анализ долгосрочных исходов аллоТГСК, выполненных от неродственных доноров из российских и международных регистров, не проводился вовсе.

Целью настоящего исследования было оценить влияние этнической принадлежности донора на клинические исходы аллоТГСК. В анализ вошли данные пациентов с различными гематологическими заболеваниями, для которых поиск неродственного донора был выполнен в Международной базе данных BMDW или в Российской объединенной базе данных BMDS. Поскольку режим профилактики РТПХ является одним из основополагающих факторов, влияющих на риск развития иммунных осложнений, в анализ были включены только пациенты, получавшие профилактику РТПХ на основе циклофосфамида в посттрансплантационный период.

В результате парного анализа мы получили сравнимые данные исходов аллоТГСК по всем конечным точкам, описанным выше. Риски развития острой и хронической РТПХ, в т. ч. и тяжелых форм, также не различались в обеих группах.

Вне зависимости от варианта донора единственными предикторами неблагоприятного прогноза отдаленной выживаемости были вариант заболевания (ОМЛ, ОЛЛ и МДС) и выполнение трансплантации вне ремиссии в рамках терапии «спасения». Тем не менее мы отметили некоторое улучшение показателей ОВ у пациентов с острыми лейкозами в ремиссии заболевания после аллоТГСК от доноров BMDS по сравнению с донорами из BMDW. Возможно, это связано с менее длительной продолжительностью поиска неродственного донора и быстрыми сроками выполнения трансплантации.

Ранее в литературе были сообщения о некоторых преимуществах в исходах аллоТГСК у пациентов определенных этнических групп. Так, в исследовании Y. Morishima и соавт. была продемонстрирована значительно более низкая частота развития острой РТПХ у пациентов из Японии по сравнению с пациентами европеоидной расы: 40 % II–IV степени и 15,3 % III–IV степени *vs* 56,5 % II–IV степени и 22,6 % III–IV степени соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, в первой ремиссии ОМЛ и ОЛЛ отношение рисков развития рецидива заболевания также были значительно выше у пациентов-европейцев в сравнении с японцами ($p < 0,001$) [25]. В исследовании, включавшем данные из 28 центров Германии, пациенты с трансплантациями, выполненными от немецких доноров, имели лучшие показатели ОВ (отношение рисков [ОР] 1,25; $p = 0,004$), БСВ (ОР 1,25; $p = 0,002$) и трансплантационной летальности (ОР 1,29; $p = 0,01$) по сравнению с трансплантациями от доноров из международных регистров [26]. В нашем исследовании пациенты, перенесшие трансплантацию от российских доноров, продемонстрировали аналогичные результаты в сравнении с больными, доноры которых были зарегистрированы в международной базе данных. Большинство международных доноров, включенных в исследование, были найдены на территории европейских стран. Мы полагаем, что результаты настоящего исследования можно объяснить сходным распределением гаплотипов. Дополнительным пояснением может быть использование в посттрансплантационный период циклофосфамида, который в значительной степени нивелирует различия между донорами [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая публикация является очень важной вехой в многолетних усилиях гематологического сообщества

создать национальный регистр доноров костного мозга, который в 2022 г. был утвержден постановлением Правительства Российской Федерации. На репрезентативной группе при длительном наблюдении за пациентами продемонстрировано, что клинические исходы во всех аспектах трансплантации не зависели от выбора донора из российской или международной базы данных. Полученные результаты подчеркивают высокие стандарты работы с донорами, правильную организацию логистики, качество работы трансфузиологической службы, эффективность стандартов транспортировки трансплантата во всех центрах, вносивших данные о донорах в BMDS, которая стала основой Федерального регистра доноров костного мозга.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Анализ результатов выполнен при поддержке гранта РФФИ № 20-315-90083.

FUNDING. The analysis of the results was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant #20-315-90083).

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: все авторы.
Сбор и обработка данных: А.В. Бейнарович, К.С. Афанасьева, Л.В. Федорова, А.М. Чекалов, Е.А. Бакин.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: А.В. Бейнарович, Е.А. Бакин, И.С. Моисеев.
Подготовка рукописи: А.В. Бейнарович.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: all authors.
Data collection and processing: A.V. Beynarovich, K.S. Afanaseva, L.V. Fedorova, A.M. Chekalov, E.A. Bakin.
Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: A.V. Beynarovich, E.A. Bakin, I.S. Moiseev.
Manuscript writing: A.V. Beynarovich.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

БЛАГОДАРНОСТИ. Мы искренне благодарим всех доноров, которые добровольно вступили в объединенную базу данных, и особенно тех, кто сдал стволовые клетки для трансплантации нашим пациентам. Особую благодарность выражаем также следующим организациям: Научно-производственный центр трансфузиологии МЗ РК (Астана, Казахстан), ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» (Челябинск, Россия), ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови» (Самара, Россия), ФГБУ «Российский медицинский научно-производственный центр “Росплазма”» (Киров, Россия), ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия), ГБУ «Станция переливания крови» РО (Ростов-на-Дону, Россия), ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия), ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург, Россия), ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница» (Екатеринбург, Россия), ГБУЗ НСО «Новосибирский центр крови» (Новосибирск, Россия), АУ «Югорский НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток» (Ханты-Мансийск, Россия), ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр “Династия”» (Самара, Россия), ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Казань, Россия), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск, Россия).

ACKNOWLEDGMENTS. We sincerely thank all donors for their voluntary input in the unified database, especially those who donated stem cells to our patients for transplantation. Special thanks are to the following organizations: Centre for Applied Transfusiology and Research (Astana, Kazakhstan), Chelyabinsk Regional Blood Transfusion Center (Chelyabinsk, Russia), Samara Regional Clinical Blood Transfusion Center (Samara, Russia), Rosplasma Russian Health Applied and Research Center (Kirov, Russia), National Research Center for Hematology (Moscow, Russia), Blood Transfusion Center (Rostov-on-Don, Russia), Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology (Saint Petersburg, Russia), Regional Pediatric Clinical Hospital (Yekaterinburg, Russia), Sverdlovsk Regional Clinical Hospital (Yekaterinburg, Russia), Novosibirsk Blood Center (Novosibirsk, Russia), Ugra Research Institute of Cell Technology with a Stem Cell Bank (Khanty-Mansiisk, Russia), Dinastiya Samara Regional Health Center (Samara, Russia), Kazan (Privolzhsky) Federal University (Kazan, Russia), Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russia).

ORCID

А.В. Бейнарович — https://orcid.org/0000-0002-2952-513X

А.Л. Алянский — https://orcid.org/0000-0003-3910-6972

К.С. Афанасьева — https://orcid.org/0000-0002-2953-4300

Л.В. Федорова — https://orcid.org/0000-0002-3275-219X

А.М. Чекалов — https://orcid.org/0000-0002-4923-6773
Е.А. Бакин — https://orcid.org/0000-0002-5694-4348
Н.Е. Иванова — https://orcid.org/0009-0006-5455-860X
Е.В. Бабенко — https://orcid.org/0000-0002-1959-9063
М.А. Эстрина — https://orcid.org/0000-0002-1259-8885
О.Г. Смыкова — https://orcid.org/0009-0004-5604-0666
Ю.Ю. Власова — https://orcid.org/0000-0002-7762-0107
Е.В. Морозова — https://orcid.org/0000-0002-9605-485X
Н.Б. Михайлова — https://orcid.org/0000-0002-8153-8122
А.Г. Смирнова — https://orcid.org/0000-0002-2814-7683
С.Н. Бондаренко — https://orcid.org/0000-0002-2446-8092
И.С. Моисеев — https://orcid.org/0000-0002-4332-0114
А.Д. Кулагин — https://orcid.org/0000-0002-9589-4136
Л.С. Зубаровская — https://orcid.org/0000-0003-2594-7703
Б.В. Афанасьев — https://orcid.org/0000-0002-1235-4530

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Афанасьев Б.В., Кузьмин И.В., Савченко В.Г. и др. Опыт применения неродственной аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Терапевтический архив. 2007;79(7):27–33. [Afanasyev B.V., Kuzmin I.V., Savchenko V.G., et al. Experience with the use of unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the Bone marrow transplantation clinic of the I.P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg. Terapevticheskii arkhiv. 2007;79(7):27–33. (In Russ)]

2. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257(11):491–6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102.

3. Sevilla J, Fernandez-Plaza S, Diaz MA, et al. Hematopoietic transplantation for bone marrow failure syndromes and thalassemia. Bone Marrow Transplant. 2005;35(Suppl 1):S17–S21. doi: 10.1038/sj.bmt.1704838.

4. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022;57(8):1217–39. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w.

5. Besse K, Maiers M, Confer D, Albrecht M. On Modeling Human Leukocyte Antigen-Identical Sibling Match Probability for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Estimating the Need for an Unrelated Donor Source. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(3):410–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.012.

6. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(9):1417–21. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.05.035.

7. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. Bone Marrow Transplant. 2021;56(7):1651–64. doi: 10.1038/s41409-021-01227-8.

8. Lorentino F, Labopin M, Ciceri F, et al. Post-transplantation cyclophosphamide GvHD prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from 9/10 or 10/10 HLA-matched unrelated donors for acute leukemia. Leukemia. 2021;35(2):585–94. doi: 10.1038/s41375-020-0863-4.

9. Hwang YY, Mohty M, Chim CS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia-negative adult ALL: myeloablative, non-myeloablative, and beyond. Hematology. 2015;20(2):61–71. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000175.

10. Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(1):4–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017.

11. Хамаганова Е.Г., Кузьмина Л.А. Оценка HLA-совместимости и требования к HLA-типированию больного и донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2019;64(2):175–87. [Khamaganova E.G., Kuzmina L.A. Assessment of HLA-compatibility and requirements for HLA-typing of patient and donor in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Gematologiya i transfuziologiya. 2019;64(2):175–87. (In Russ)]

12. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. N Engl J Med. 2014;371(4):339–48. doi: 10.1056/NEJMsa1311707.

13. Dehn J, Buck K, Maiers M, et al. 8/8 and 10/10 high-resolution match rate for the be the match unrelated donor registry. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(1):137–41. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.002.

14. Barker JN, Boughan K, Dahi PB, et al. Racial disparities in access to HLA-matched unrelated donor transplants: a prospective 1312-patient analysis. Blood Adv. 2019;3(7):939–44. doi: 10.1182/bloodadvances.2018028662.

15. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood. 2007;110(13):4576–83. doi: 10.1182/blood-2007-06-097386.

16. Petersdorf EW, Gooley TA, Anasetti C, et al. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. Blood. 1998;92(10):3515–20.

17. Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, et al. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(3):315–28. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.10.027.

18. Tie R, Zhang T, Yang B, et al. Clinical implications of HLA locus mismatching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(16):27645–60. doi: 10.18632/oncotarget.15291.

19. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1998;338(14):962–8. doi: 10.1056/NEJM199804023381405.

20. Petersdorf EW, Kollman C, Hurley CK, et al. Effect of HLA class II gene disparity on clinical outcome in unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia: the US National Marrow Donor Program Experience. Blood. 2001;98(10):2922–9. doi: 10.1182/blood.V98.10.2922.

21. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. Blood. 2002;99(11):4200–6. doi: 10.1182/blood.V99.11.4200.

22. Ayuk F, Beelen DW, Bornhäuser M, et al. Relative Impact of HLA Matching and Non-HLA Donor Characteristics on Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(12):2558–67. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.026.

23. Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, et al. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. Blood. 2010;115(23):4664–70. doi: 10.1182/blood-2009-10-251157.

24. Petersdorf EW, Malkki M, Horowitz MM, et al. Mapping MHC haplotype effects in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. Blood. 2013;121(10):1896–905. doi: 10.1182/blood-2012-11-465161.

25. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, et al. Significance of ethnicity in the risk of acute graft-versus-host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(8):1197–203. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.020.

26. Fürst D, Müller C, Vucinic V, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. Blood. 2013;122(18):3220–3229. doi: 10.1182/blood-2013-02-482547.

27. Picardi A, Sacchi N, Miotti V, et al. Allelic HLA Matching and Pair Origin Are Favorable Prognostic Factors for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Neoplastic Hematologic Diseases. Transplant Cell Ther. 2021;27(5):e1–e406. doi: 10.1016/j.jtct.2020.11.021.

28. Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. и др. Реализация аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из российских и зарубежных регистров. Гематология и трансфузиология. 2020;65(3):299–311. [Vasileva V.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N., et al. Implementation of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells from unrelated donors based on the Russian and Foreign Registries. Gematologiya i transfuziologiya. 2020;65(3):299–311. (In Russ)]

29. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974;18(4):295–304. doi: 10.1097/00007890-197410000-00001.

30. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(12):945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

31. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, Petersdorf EW. Effect of HLA-A2 allele disparity on clinical outcome in hematopoietic cell transplantation from unrelated donors. Tissue Antigens. 2007;69(Suppl 1):31–5. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.759_3.x.

32. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е. 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. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74. [Alyanskiy A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., et al. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016;3(2):68–74. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74. (In Russ)]

33. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):39–44. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44. [Makarenko O.A., Alyanskiy A.L., Ivanova N.E., et al. Effectiveness of Search for an Unrelated Donor of Hematopoietic Stem Cells using Russian Date Base «Bone Marrow Donor Search»: Experience of Raisa Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation. Clinical oncohematology. 2017;10(1):39–44. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44. (In Russ)]

34. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica. 2019;104(3):524–532. doi: 10.3324/haematol.2017.187450.