

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.

Дата поступления: 12.02.2025

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Долгосрочные клинические исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из российской объединенной базы данных

А.В. Бейнарович¹, А. Л. Алянский¹, К. С. Афанасьева¹, Л. В. Федорова¹, А. М. Чекалов¹, Е. А. Бакин², Н. Е. Иванова¹, А. А. Головачева¹, Е. В. Бабенко¹, М. А. Эстрина¹, О. Г. Смыкова¹, Ю. Ю. Власова¹, Е. В. Морозова¹, Н. Б. Михайлова¹, А. Г. Смирнова¹, С. Н. Бондаренко¹, М. Д. Владовская¹, Д. Э. Певцов¹, А. А. Витрищак¹, И.С. Моисеев¹, А. Д. Кулагин.¹ Л. С. Зубаровская¹,
Б. В. Афанасьев¹

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

² Университет имени Давида Бен-Гуриона в Негеве, David Ben Gurion Blvd 1, Be'er Sheva, 8410501, Израиль

Абстракт

Актуальность. В последние годы в связи с совершенствованием подходов к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также активным развитием регистров доноров костного мозга количество выполняемых трансплантаций неуклонно растет. Клинические результаты алло-ТГСК зависят от многих факторов, в том числе и от этнической совместимости в паре пациент-донор. Имеются данные, что алло-ТГСК, выполненные от доноров из национального регистра, имеют лучшие результаты по сравнению с трансплантациями от зарубежных доноров. Есть предположения, что это может быть связано не только с индивидуальными различиями отдельных HLA аллелей, но также с полиморфизмом не HLA-ассоциированных генов в основном комплексе гистосовместимости.

Цель. Анализ исходов алло-ТГСК, выполненных от российских доноров в сравнении с трансплантациями от доноров из зарубежного регистра.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ было включено 585 пациентов с различными гематологическими заболеваниями, которым была выполнена алло-ТГСК от 9/10 или 10/10 HLA-совместимых неродственных доноров в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой. Трансплантация от доноров из зарубежного регистра была выполнена у 444 пациентов,

доноры из российского регистра использовались для 141 пациента. Все пациенты получили режим профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида. В дальнейшем был проведен парный анализ, где группы были объединены и сбалансированы по таким критериям как возраст, диагноз основного заболевания, интенсивность режима кондиционирования, источник трансплантата, доля пациентов, которым трансплантация была выполнена в рамках «терапии спасения» и год выполнения трансплантации.

Результаты. При медиане наблюдения в 17 месяцев (1-74) мы получили сравнимые результаты алло-ТГСК, выполненной от российских доноров и доноров, найденных в международных регистрах: общая выживаемость составила 64% и 62% соответственно ($p=0,19$), бессобытийная выживаемость- 57% и 43 % ($p=0,14$) соответственно, трансплантационная летальность -17% и 18% соответственно ($p=0,62$), кумулятивная частота рецидивов - 12% и 20% соответственно ($p=0,08$). После проведения парного анализа мы получили аналогичные сравнимые результаты в обеих группах для всех конечных точек. Риск развития как острой, так и хронической реакции «трансплантат против хозяина» не различался в обеих группах.

Заключение: Данное исследование демонстрирует, что долгосрочные результаты алло-ТГСК от российских доноров эквивалентны результатам трансплантаций от доноров из зарубежных регистров. Т. о. дальнейшее развитие Федерального регистра доноров костного мозга позволит сделать алло-ТГСК более доступной для граждан РФ, что особенно актуально, учитывая сложности логистики, финансовые затраты при использовании доноров из международных регистров, а также более длительный временной интервал от момента активации поиска до выполнения алло-ТГСК.

Ключевые слова: алогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, HLA-совместимый неродственный донор, посттрансплантационный циклофосфамид, Федеральный регистр доноров костного мозга, российская объединенная база данных доноров костного мозга

Для переписки: Анастасия Викторовна Бейнарович, к. м. н., ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7 (911)7728024; e-mail beynarovichn@gmail.com

Long-term clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation o from unrelated donors of Russian United Registry

A.V. Beynarovich, A. L. Alyansky, K. S. Afanaseva, L. V. Fedorova, A. M. Chekalov, E. A. Bakin, N. E. Ivanova, A. A. Golovacheva, E. V. Babenko,

M. A. Estrina, O. G. Smykova, Yu. Yu. Vlasova, E. V. Morozova, N. B. Mikhailova, A. G. Smirnova, S. N. Bondarenko, I. S. Moiseev, A. D. Kulagin. L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasiev

¹RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Ben-Gurion University of the Negev, David Ben Gurion Blvd 1, Be'er Sheva, 8410501, Israel

Abstract

Background. In recent years, due to the progress of approaches for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), as well as the active development of bone marrow registries, the number of transplants has been steadily growing. Clinical outcomes after allo-HSCT depends on many factors, including ethnic compatibility in a patient-donor pair. There is evidence that allo-HSC performed from national donors have a better outcome compared with transplantation from donor's research in international registers. There are suggestions that this may be due to the fact that not only individual HLA allele disparities, but also non-HLA polymorphisms in the major histocompatibility complex have an impact on clinical outcomes.

Aim. We undertook a study to define results of HSCTs using Russian donor registry compared to international ones.

Materials and methods. This retrospective study included 585 patients transplanted from HLA-matched unrelated donors at the RM Gorbacheva Research Institute. Allo-HSCT was performed from international donors in 444 of patients and from Russian donor in 141. All patients had post-

transplant cyclophosphamide in GVHD prophylaxis. A paired difference test was also performed, and the groups were matched by their pretransplant characteristics: age, sex, diagnosis, conditioning regimen, graft source, the proportion of salvage transplantation and year of transplantation.

Results. With the median follow-up of 17 months (1-74) we obtained comparable results of allo-HSCT from Russian and international donors: overall survival was 64% and 62% respectively ($p=0,19$), event-free survival- 57% and 43% respectively ($p=0,14$), cumulative incidence of non-relapse mortality - 17% and 18% respectively ($p=0,62$), cumulative incidence of relapse- 12% and 20% ($p = 0,08$). In paired difference test, we received similar comparable results in both groups. There were no significant differences in the incidence of acute and chronic GVHD.

Conclusion. In this study we demonstrate comparable long-term results of allo-HSCT from Russian and international donors. In this regard, further development of the Federal Registry of bone marrow donors will make allo-HSCT more accessible to the citizens of the Russian Federation, which is especially relevant in the context of difficulties with logistics, financial and time costs when applying to international donors

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HLA-matched unrelated donors, post-transplant cyclophosphamide, Federal Bone Marrow Donor Registry, Bone Marrow Donor Search

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора (алло-ТГСК) остаётся лидирующим методом терапии с возможным потенциалом излечения для большинства пациентов со злокачественными и незлокачественными заболеваниями системы крови [1,2,3]. Выбор оптимального донора является ключевым этапом, определяющим успех алло-ТГСК и, ввиду этого, предметом постоянного анализа преимуществ и недостатков каждого из них. Особенно это актуально сейчас, когда возможности выбора существенно расширились в зависимости от степени родства (родственный, неродственный донор) и степени совместимости по генам HLA-системы (полностью совместимые, частично совместимые, гаплоидентичные доноры).

В соответствии с рекомендациями European Group Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [4], «золотым» стандартом при выборе донора остаётся следующая последовательность поиска – полностью HLA-совместимый родственный донор (сibling), далее 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 между несколькими потенциальными вариантами ввиду их ограниченного количества.

С этим обстоятельством связан тот факт, что ежегодное количество выполняемых алло-ТГСК 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 алло-ТГСК от неродственных доноров в большинстве случаев сопоставимы с результатами трансплантаций от HLA-идентичных сиблингов [8,9].

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к HLA-типированию при оценке совместимости донора и реципиента, совместимая неродственная трансплантация рассматривается при совпадении с высоким разрешением 10/10 по генам HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 (если дополнительно типировается ген HLA-DQB1) или 8/8 (если ген HLA-DQB1 не типировается). При совпадении 9/10 при типировании с высоким разрешением генов HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 (если дополнительно типировается ген HLA-DQB1) или 7/8 (если ген HLA-DQB1 не типировается) донор определяется как частично совместимый. Не рекомендуемая степень совместимости 7/10 (6/8) [10]. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению дополнительных иммуногенетических факторов, непосредственно влияющих на результаты алло-ТГСК, с целью выявления так называемого неприемлемого несоответствия [11].

Известно, что более 75-80% пациентов, нуждающихся в трансплантации в Российской Федерации, не имеют полностью HLA- совместимого донора в семье, что требует рассмотрения альтернативных возможностей. В первую очередь это – выполнение алло-ТГСК 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 идентифицировать подходящего донора у пациентов африканского происхождения [12,13]. В европейских странах 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% пациентов [14,15].

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

На сегодняшний день накоплено достаточно данных о влиянии несоответствия HLA-аллелей I и II классов на общую (ОВ) и бессобытийную выживаемости (БСВ), первичное неприживление трансплантата, вторичную недостаточность трансплантата, риск развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), вероятность рецидива [16, 17], многие из которых не могут быть оценены однозначно [18]. Так, в исследовании Lee и соавторов, включившем более 3000 трансплантаций, было показано снижение ОВ на 9-10% для каждого дополнительного несовпадения (7/8 и 6/8) в локусах HLA-A, -B, -C, -DRB1 [15]. Кроме того, есть данные, демонстрирующие, что несоответствие в локусе HLA- DRB1 ассоциировано с увеличением риска первичного неприживления и частоты реакции «трансплантат против хозяина» [19,20], а несовместимость аллелей по HLA-DQB1 не оказывает существенного влияния на результаты алло-ТГСК [15, 21]. В тоже время при анализе результатов почти 6000 алло-ТГСК было показано, что несовместимость в локусе HLA-DPB1 была ассоциирована со снижением частоты рецидивов, а в локусе HLA-DQB1 – не увеличивала вероятность развития острой и хронической РТПХ, а также рецидивов заболевания [18]. А исследование Ayuk F и соавторов продемонстрировало, что влияние несовместимости по HLA- системе сравнима в оценке результатов алло-ТГСК с несовместимостью комбинации пола и возраста донора [22].

Помимо совместимости по HLA на клинические исходы алло-ТГСК влияет полиморфизм генов, не связанных непосредственно с HLA-системой, но связанных с главным комплексом гистосовместимости (МНС) [21,23]. В своем исследовании Petersdorf EW и соавторы, проанализировав 1108 однонуклеотидных полиморфизмов генов МНС (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), выявили 12 последовательностей генов, ассоциированных с неблагоприятными результатами алло-ТГСК [24]. Примечательно, что SNP, которые влияли на риск развития острой РТПХ, не зависели от тех, которые влияли на риски развития хронической РТПХ и рецидивов заболевания. Таким образом, распределения SNP в популяциях определяют клинические различия в результатах ТГСК 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 Morishima Y и соавторов было показано, что наибольшая частота развития РТПХ наблюдалась среди латиноамериканских пациентов, а также среди пациентов с этническим несоответствием в паре донор-реципиент [25]. В анализе Fürst D и соавторов выживаемость пациентов, которым выполнили трансплантацию от полностью HLA-совместимых доноров из национального

немецкого регистра, была выше, чем у пациентов, для которых использовался донор из международного регистра [26]. А в недавнем исследовании Picardi, A. и соавторов было показано снижение частоты развития оРТПХ в случае, когда пациент и донор находились в одной географической локации [27].

Все вышеперечисленные факторы влияют на клинические исходы алло-ТГСК. Тем не менее, учитывая многофакторный характер потенциальных рисков при проведении алло-ТГСК, в настоящий момент опубликованы только краткосрочные результаты трансплантации от доноров из российской базы данных [28], а данные о сравнении долгосрочных результатов на репрезентативных сравнимых группах реципиентов доноров из российского регистра с донорами, найденными в международных базах данных в литературе, отсутствуют.

Пациенты и методы

В данный анализ включены данные 585 пациентов со злокачественными 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%)

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

Всем пациентам алло-ТГСК выполнена на базе клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой Первого медицинского государственного университета им. акад. И. П. Павлова в период с 2010 по 2019 год. Медиана возраста пациентов на момент алло-ТГСК составила 30 лет (18-70).

Преобладающим являлся диагноз острого миелобластного (ОМЛ) (n=249, 42%) и лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (n=158, 27%). Остальные пациенты имели диагноз хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) (n=52, 9%), лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) (n= 40, 7%), миелодиспластического синдрома (МДС) (n= 38, 6%), первичного миелофиброза (ПМФ) (n=13, 3%) или других заболеваний (n=35, 6%). Четверть пациентов (n=146, 25%) получили трансплантацию вне ремиссии заболевания в рамках «терапии спасения» («salvage»-группа).

В исследовании у 302 (52%) пациентов использовали миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК), основанные на комбинации флударабина 180 мг/м² и бусульфана в суммарной дозе 12-14 мг/кг. Остальные пациенты (n=283, 48%) получили различные варианты режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью (РИК): бусульфан-содержащий (флударабин 180 мг/м² + бусульфан 8-10 мг/кг), мелфалан-содержащий (флударабин 150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м²), бендамустин-содержащий (флударабин 90 мг/м² + бендамустин 390 мг/м²) режимы в соответствии с локальными клиническими стандартами.

Все пациенты получили протокол профилактики РТПХ на основе ПТЦф в дозе 50 мг/кг/день в Д+3, Д+4 в сочетании с такролимусом/сиролимусом/циклоспорином с Д+5 по Д+120 и микофенолатом мофетилом в дозе 30 - 45мг/кг с Д+5 по Д+35. Целевой считалась следующая концентрация препаратов в плазме крови: такролимус 5-15 нг/мл, сиролимус 3-10 нг/мл, циклоспорин А 150-350 нг/мл.

Для большинства пациентов донор был полностью совместимый по генам HLA-системы (n=433, 74%), для остальных пациентов (n= 152, 26%) был использован 9/10 HLA-совместимый неродственный донор.

В качестве источника трансплантата чаще использовали стволовые клетки периферической крови (СКПК) (n=463, 79%), непраймированный костный мозг (КМ) (n=122, 21%).

Детальная характеристика группы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика всей группы пациентов

Характеристика группы	Все пациенты	Донор из российского	Донор из международног	p.value
-----------------------	--------------	----------------------	------------------------	---------

	регистра		о регистра	
	<i>N=585</i> <i>(100%)</i>	<i>N=141</i> <i>(100%)</i>	<i>N=444</i> <i>(100%)</i>	
Пол				0.277
Мужской	340 (58%)	88 (62%)	252 (57%)	
Женский	245 (42%)	53 (38%)	192 (43%)	
Медиана возраста	30 (18-70)	29.0 (18-67)	30.0 (18-70)	0.943
Диагноз				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%)	
Salvage - группа				0.460
0	439 (75%)	102 (72%)	337 (76%)	
1	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 трансплантация				< 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%)

Всеми пациентами и неродственными донорами было подписано информированное согласие на выполнение HLA-типирование, алло-ТГСК и использование персональных данных в данном исследовании.

Клинические исходы

Конечные точки включали оценку общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, трансплантационной летальности (ТРЛ), кумулятивную частоту рецидивов (ЧР), а также частоту острой и хронической РТПХ (оРТПХ и хрРТПХ). ОВ для всех пациентов определялась как время от алло-ТГСК до смерти по любой причине. БСВ определялась время от алло-ТГСК до смерти или рецидива заболевания. ТРЛ включала время от алло-ТГСК до смерти без зафиксированного ранее рецидива. Кумулятивную частоту рецидивов определяли как время от алло-ТГСК до прогрессирования заболевания. Пациенты, у которых не произошло события, цензурировались на момент последнего контакта.

Развитие острой РТПХ оценивали в течение 125 дней, хронической – в течение 3 лет после алло-ТГСК. Стадирование острой РТПХ выполняли согласно стандартным критериям Glucksberg H. T и соавторов [29], для оценки хронической РТПХ использовали консенсус Национального института здоровья США [30].

Первичное неприживание трансплантата констатировали в случае отсутствия донорского химеризма на Д+40 после алло-ТГСК при отсутствии рецидива заболевания. Приживание нейтрофилов определяли как первый день из трех последовательных, когда абсолютное количество нейтрофилов достигало $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Приживание тромбоцитов считалось при достижении тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней без заместительных трансфузий.

Методы статистической обработки данных

Анализ всех данных был выполнен по состоянию на декабрь 2021года. Для парного анализа проводился подбор по ко-вариантам статуса заболевания и источника трансплантата, режиму кондиционирования, степени HLA- совместимости и году выполнения трансплантации методом propensity score matching. 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 использовались тесты Стьюдента или хи-квадрат. Оценка ОВ, БСВ выполнялась методом Каплана–Мейера, а сравнение двух групп выполнялось с использованием лог-ранг теста. Статистически значимым считались различия при значениях $p < 0,05$.

ТРЛ и рецидив выступали в качестве конкурирующих рисков при анализе кумулятивных частот данных событий. Сравнение кумулятивных частот выполнялось с помощью теста Грея. Многофакторный анализ осуществлялся посредством регрессионного анализа Кокса.

Статистическая обработка выполнялась в пакетах программ R 3.4.1 и SPSS 17.

Результаты исследования

Приживление трансплантата и полный донорский химеризм к Д+100 были зафиксированы у 565 пациентов (97%). Медиана времени приживления трансплантата по уровню нейтрофилов и тромбоцитов составила 21 (19-27) и 16 дней (13-25).

Медиана наблюдения за всеми пациентами 14 месяцев (0,33-74). На момент анализа живы 402 пациента (69%) с медианой наблюдения 17 месяцев (1-74).

ОВ И БСВ оказались сравнимы среди пациентов, получивших трансплантацию от доноров, найденных в системах BMDW и BMDS: ОВ составила 62% (95% ДИ 56%-67%) и 64% (95% ДИ 50%-76%) соответственно ($p=0,19$), БСВ - 43% (95% ДИ 33%-53%) и 57 % (95% ДИ 46%-68%) ($p=0,14$) (рис. 1, 2).

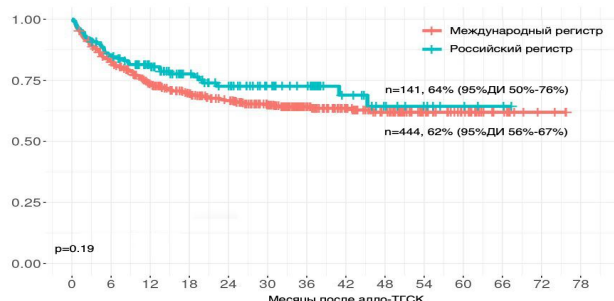


Рисунок 1. Общая выживаемость после алло-ТГСК

Figure 1. Overall survival after allo-HSCT

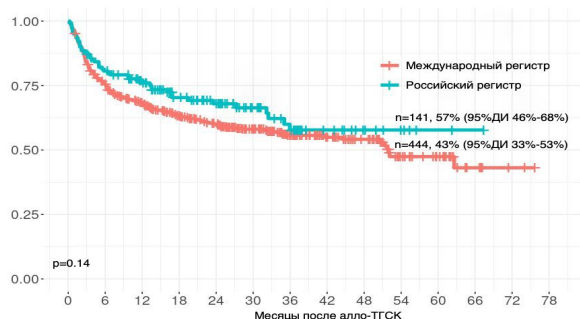


Рисунок 2. Бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК

Figure 2. Event-free survival after allo-HSCT

Однако, при выделении пациентов с острым лейкозом (ОЛ), получивших один из вариантов алло-ТГСК в ремиссии заболевания, ОВ составила 73% (95%ДИ 67 %-79%) и 82% (95%ДИ 74%-92%) для доноров BMDW и BMDS соответственно ($p=0,055$). Также отмечалась тенденция к некоторому увеличению БСВ в группе BMDS – 65% (95% ДИ 52%-80%) против 61% (95% ДИ 54 %-68%) в группе BMDW ($p=0,093$) (рис.3, 4)

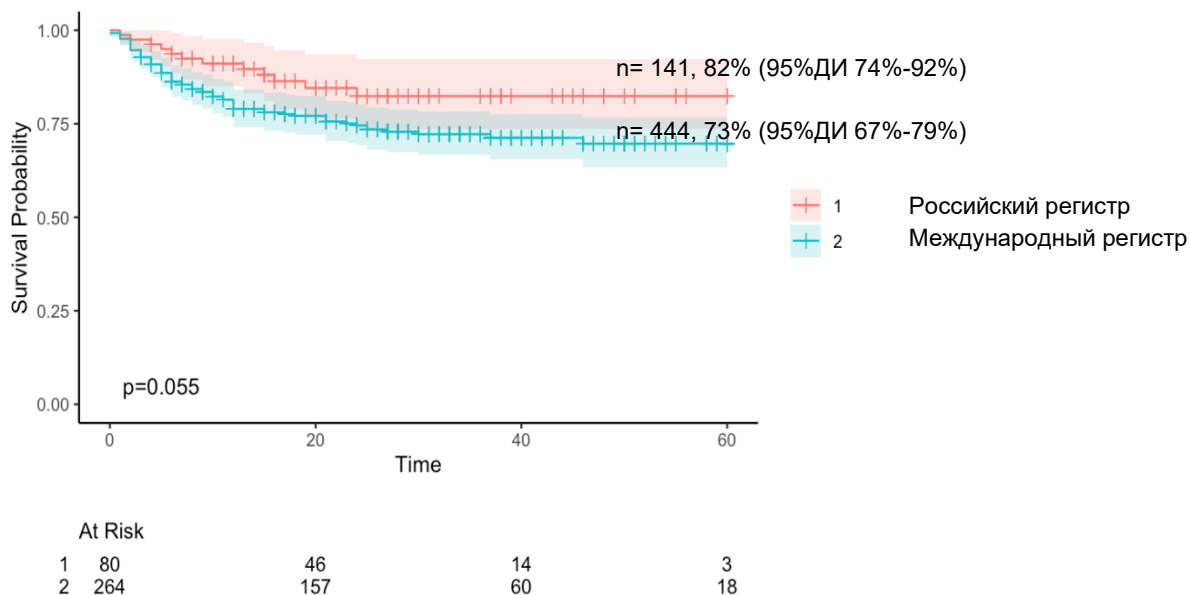


Рисунок 3. Общая выживаемость после алло-ТГСК у пациентов в ремиссии ОМЛ
Figure 3. Overall survival after allo-HSCT in patients with AML in remission

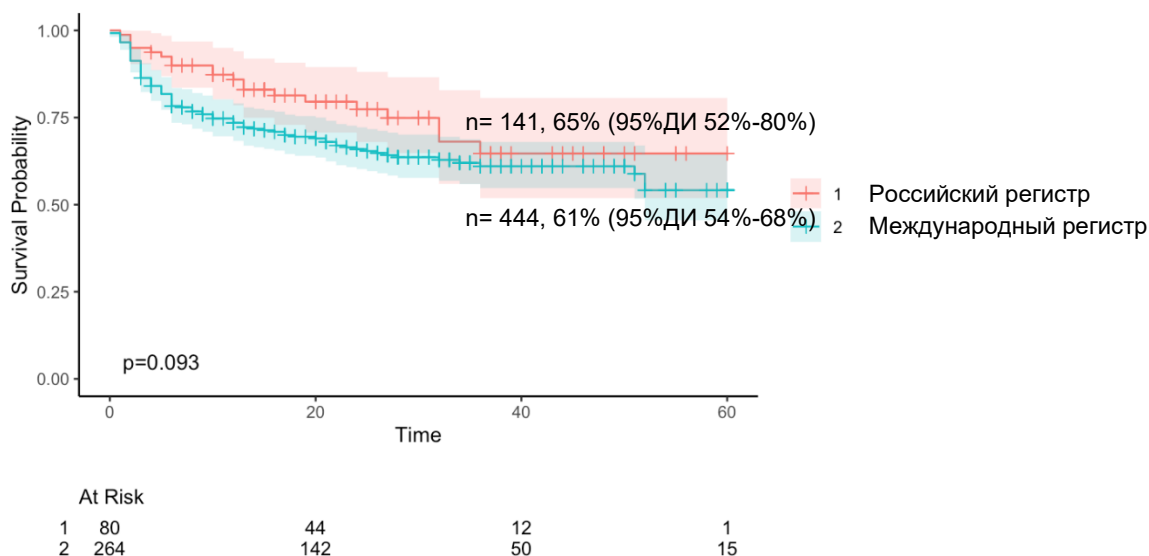


Рисунок 4. Бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК у в ремиссии ОМЛ
Figure 4. Event-free survival after allo-HSCT in patients with AML in remission

Кумулятивная частота ТРЛ была сравнима в обеих группах: 18% (95% ДИ 10%-30%) в группе BMDW и 17% (95% ДИ 9%-28%) в группе BMDS ($p=0,62$); также как и кумулятивная частота развития рецидивов: 12% (95% ДИ 6%-23%) против 20 % (95% ДИ 12%-29%) ($p=0,08$) (рис. 5).

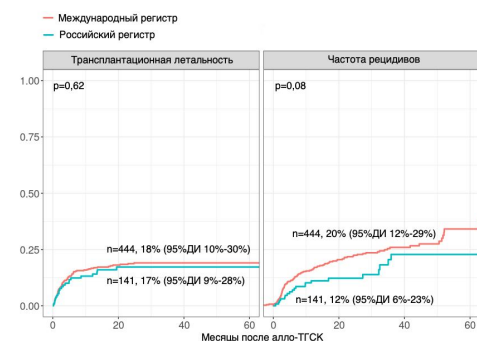


Рисунок 5. Трансплантационная летальность и частота рецидивов

после алло-ТГСК

Figure 5. Non-relapse mortality and relapse incidence after allo-HSCT

Анализируя предикторы неблагоприятных исходов алло-ТГСК методом регрессионного анализа, мы обнаружили, что диагноз ОМЛ, ОЛ и МДС, а также выполнение трансплантации вне ремиссии заболевания в рамках «терапии спасения» статистически значимо ухудшали результаты общей и беспрогрессивной выживаемости (рис. 6, 7).

	N	Hazard ratio	p
Диагноз			
Другое	31	Reference	
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
Salvage группа	548	4.85 (3.49, 6.76)	<0.001
Возраст	548	1.00 (0.99, 1.01)	0.953
Регист			
Международный	420	Reference	
Российский	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
CD 34+	548	0.92 (0.83, 1.01)	0.093
Режим кондиционирования	548	1.18 (0.84, 1.64)	0.343

Рисунок 6. Многофакторный анализ факторов риска неблагоприятных исходов общей выживаемости

Figure 6. Multivariable analysis of risk factors for poor overall survival

	N	Hazard ratio	p
Диагноз			
Другое	34	Reference	
лпз	39	1.26 (0.52, 3.09)	0.607
МДС	37	3.87 (1.72, 8.74)	0.001
олл	156	4.62 (2.24, 9.53)	<0.001
ОМЛ	247	3.25 (1.57, 6.74)	0.002
ПМФ	12	2.02 (0.60, 6.83)	0.260
ХМЛ	51	1.51 (0.66, 3.45)	0.333
Salvage группа	576	3.88 (2.88, 5.23)	<0.001
Возраст	576	1.00 (0.99, 1.01)	0.926
Регист			
Международный	439	Reference	
Российский	137	0.77 (0.55, 1.08)	0.134
Источник трансплантата	576	0.85 (0.54, 1.33)	0.467
HLA-совместимость	576	1.10 (0.82, 1.49)	0.516
CD 34+	576	0.91 (0.83, 0.99)	0.038
Режим кондиционирования	576	1.26 (0.94, 1.68)	0.123

Рисунок 7. Предикторы неблагоприятного прогноза для БСВ

Рисунок 7. Многофакторный анализ факторов риска неблагоприятных исходов бессобытийной выживаемости

Figure 7. Multivariable analysis of risk factors for poor event-free survival

Также выполнен парный анализ в отношении 1:1 по таким ключевым факторам, как возраст, основной диагноз, доля трансплантаций вне ремиссии, доля миелоаблативных режимов кондиционирования, источник трансплантата, доля частично HLA- совместимых доноров и год выполнения трансплантации. После проведения данного анализа было сформировано две сбалансированные группы пациентов: группа А (n=141) – пациенты, получившие алло-ТГСК от российского донора; группа Б (n=141) - пациенты, получившие алло-ТГСК от донора из международного регистра. Дальнейший сравнительный анализ исходов алло-ТГСК был выполнен в данных группах пациентов.

Характеристика группы после выполнения парного анализа представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов, отобранных для парного анализа

Характеристика группы	Группа А	Группа Б	p.value
	<i>N=141</i> <i>(100%)</i>	<i>N=141</i> <i>(100%)</i>	
Пол			0.277
Мужской	88 (62%)	75 (53%)	
Женский	53 (38%)	66 (43%)	
Медиана возраста	31 (18-66)	29 (18-70)	0.128
Диагноз			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%)	
Salvage - группа			0.410
0	102 (72%)	109 (77%)	
1	39 (28%)	32 (23%)	
Режим кондиционирования			0.55
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 трансплантация			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%)	

Частота первичного неприживания 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 группе А и Б: медиана времени приживания нейтрофилов 23 (20-27) и 22 дня (19-25) соответственно ($p=0,86$); тромбоцитов – 13 дней (13-25) и 17 дней (13-24) соответственно ($p=0,80$).

При медиане наблюдения в 15 месяцев (0,33-67) мы получили сравнимые результаты общей и бессобытийной выживаемости вне зависимости от варианта донора: ОВ составила 64% (95% ДИ 50%-76%) и 63% (95%ДИ 51%-73%) в группах А и Б соответственно ($p=0,75$), а БСВ - 58% (95%ДИ 46%-68%) в группе А и 49 % (95%ДИ 30%-61%) в группе Б, $p=0,65$ (рис. 8,9).

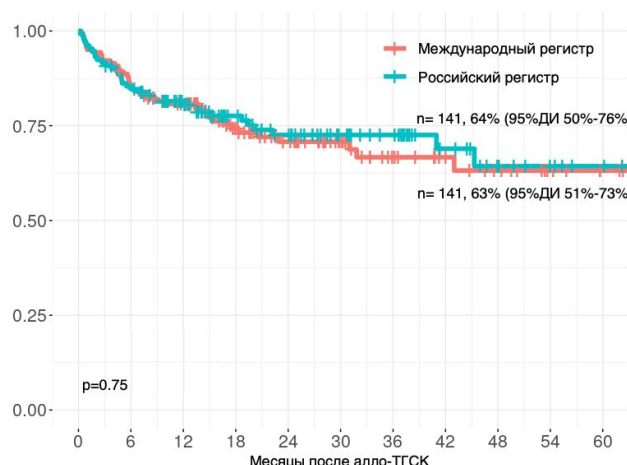


Рисунок 8. Общая выживаемость после алло-ТГСК с использованием парного анализа

Figure 8. Overall survival after allogeneic HSCT based on paired analysis

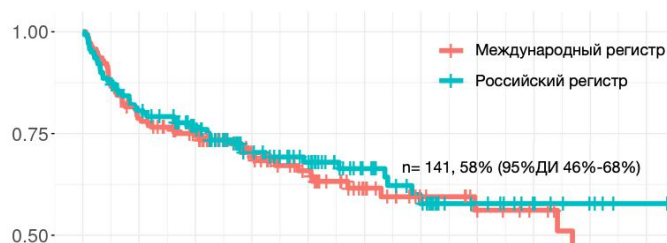


Рисунок 9. Бессобытийная выживаемость после алло-ТГСК по данным парного анализа

Figure 9. Event-free survival after allogeneic HSCT based on paired analysis

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

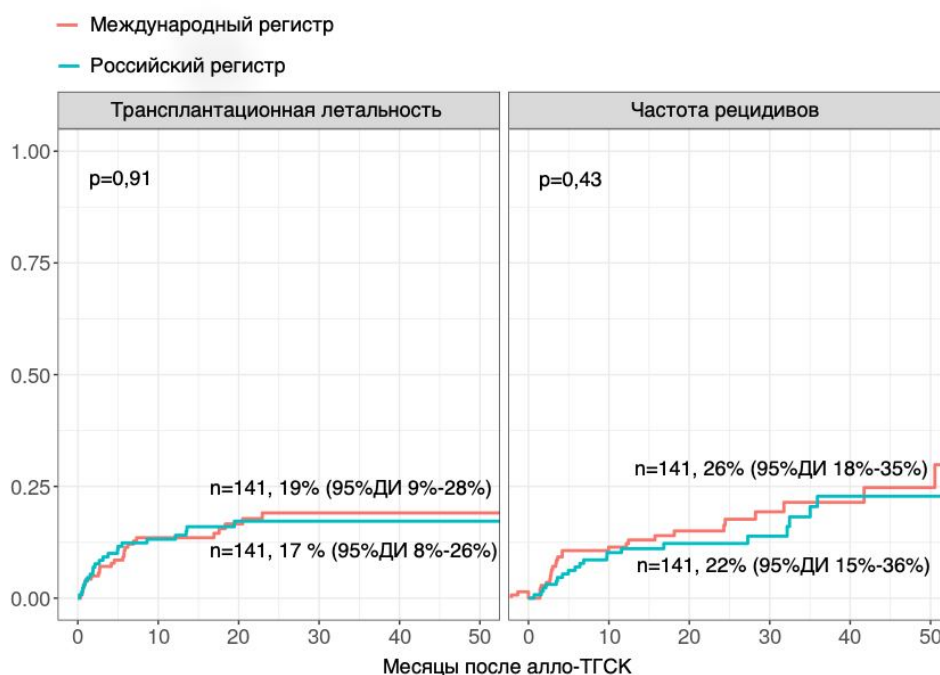


Рисунок 10. Трансплантационная летальность и частота рецидивов после алло-ТГСК по данным парного анализа

Figure 10. Non-relapse mortality and relapse incidence after allo-HSCT based on paired analysis

Медиана времени развития острой РТПХ после алло-ТГСК составила 29 дней (13–125) в группе А и 27 дней (17–129) в группе Б ($p=0,87$). Не было статистически значимых различий в частоте развития оРТПХ как II-IV степени (21% против 18%, $p=0,89$), так и оРТПХ III-IV степени (9% против 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 том числе тяжелая форма – 16% (группа А) и 18% (группа Б) ($p=0,89$).

Обсуждение результатов

Алло-ТГСК является высоко эффективным методом лечения значительной части системы крови [1-3]. Степень совместимости антигенов по HLA-системе в паре донор-

реципиент является одним из основных факторов, влияющих на исходы алло-ТГСК [16 -20]. Однако менее 30% пациентов имеют родственного полностью HLA-совместимого сиблинга, поэтому для остальных пациентов необходим поиск неродственного донора в национальных или международных регистрах [12,13]. Распределение фенотипов и HLA- гаплотипов различается в зависимости от этнической принадлежности и может влиять на непосредственные результаты аллогенной трансплантации [31]. Так сообщалось, что в случае выполнения трансплантации от полностью HLA-совместимого донора, этническое происхождение пациентов влияет на риск развития РТПХ, при этом наибольшая частота характерна для латиноамериканских пациентов, а также для пациентов с этническим расхождением в паре донор-реципиент [25]. Известно об улучшении результатов общей выживаемости среди пациентов, которым выполнили трансплантацию от совместимых доноров из национального регистра в сравнении с международными донорами [26].

В Российской Федерации (РФ) ввиду социальных особенностей общества (снижение рождаемости), вероятность наличия сиблинга снижается до 10-15% [32]. Поиск и активация неродственного донора в международном регистре продолжительны по времени и связаны с определенными организационно-логистическими и финансовыми сложностями. Создание российской объединенной базы данных Bone Marrow Donor Search на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П.Павлова существенно облегчило поиск неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток для граждан Российской Федерации. Результаты работы объединенной базы данных доноров костного мозга на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой уже продемонстрировали высокую эффективность и востребованность среди трансплантационных центров РФ [33]. В то же время на сегодняшний день опубликованы лишь краткосрочные результаты трансплантаций от российских доноров [28], а сравнительный анализ долгосрочных исходов алло-ТГСК, выполненных от неродственных доноров из международных регистров, не проводился вовсе. Поэтому мы провели настоящий анализ, чтобы оценить влияние этнической принадлежности донора на клинические исходы алло-ТГСК.

В анализ вошли пациенты с различными гематологическими заболеваниями, для которых поиск неродственного донора был выполнен в международной базе данных Bone Marrow Donor Worldwide или в российской объединенной базе данных Bone Marrow Donor Search. Так как режим профилактики РТПХ является одним из основополагающих факторов, влияющих на риск развития иммунных осложнений, в анализ были включены только пациенты, получившие протокол профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида.

В результате выполнения парного анализа исходов алло-ТГСК, мы получили сравнимые результаты исходов алло-ТГСК, в том числе по частоте развития рецидивов и летальности без рецидива. Риски развития РТПХ, как острой, так и хронической формы, не различались в обеих группах, в том числе и в случае тяжелых форм РТПХ.

Вне зависимости от варианта донора, единственными предикторами неблагоприятного прогноза для ОВ и БСВ были диагноз ОМЛ, ОЛ и МДС, а также выполнение трансплантации в рамках «терапии спасения». Тем не менее, мы заметили некоторое улучшение ОВ у пациентов с острыми лейкозами, трансплантированных в статусе ремиссии заболевания от доноров BMDS по сравнению с донорами из BMDW, что может быть связано с менее длительной продолжительностью поиска неродственного донора.

Ранее были продемонстрированы некоторые преимущества в исходах алло-ТГСК у пациентов определенных этнических групп. Так в исследовании Morishima Y и соавторов была продемонстрирована значительно более низкая частота развития оРТПХ у пациентов из Японии по сравнению с пациентами европеоидной расы : 40,0% II-IV степени и 15,3% III-IV степени против 56,5% II-IV степени и 22,6% III-IV степени соответственно ($p < 0,001$). Кроме того у пациентов в первой ремиссии ОМЛ и ОЛ отношение рисков развития рецидива заболевания также было значительно выше у пациентов европеоидной расы, чем у японских пациентов ($p < 0,001$) [25]. А в исследовании, включившем данные из 28 центров Германии, было показано, что результаты трансплантаций, выполненных от немецких доноров, имели лучшие результаты ОВ (отношение рисков 1,25, $p = 0,004$), БСВ (отношение рисков 1,25, $p = 0,002$) и трансплантационной летальности (отношение рисков 1,29, $p = 0,01$) по сравнению с трансплантациями от международных доноров [26]. В нашем исследовании пациенты, перенесшие трансплантацию от российских доноров, продемонстрировали аналогичные

результаты алло-ТГСК, что и пациенты, чьи доноры были найдены в международной базе данных. Большинство международных доноров, включенных в исследование, были найдены на территории европейских стран. Мы полагаем, что результаты настоящего исследования могут быть обусловлены схожим распределением гаплотипов. Альтернативным объяснением может быть использование посттрансплантационного циклофосфана, который в значительной степени нивелирует различия между донорами [34].

Заключение

Данная работа является очень важной вехой в многолетних усилиях сообщества создать национальный регистр доноров костного мозга, который в 2022 году был утвержден постановлением Правительства Российской Федерации. Продемонстрировано на репрезентативной группе при длительном наблюдении за пациентами, что клинические результаты эквиваленты во всех аспектах трансплантации из международной базы данных. Полученные результаты подчеркивают высокие стандарты работы с донорами, логистики, качества работы трансфузиологической службы, эффективность стандартов транспортировки трансплантата во всех центрах, вносящих данные о донорах в BMDS, которая стала основой Федерального регистра доноров костного мозга.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы искренне благодарим всех доноров, которые добровольно вступили в объединенную базу данных и, особенно тех, кто сдал стволовые клетки для трансплантации нашим пациентам.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

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

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

От всех пациентов получено письменное согласие на публикацию.

ОСОБАЯ БЛАГОДАРНОСТЬ

Научно-производственный центр трансфузиологии МЗ РК, г. Астана, Казахстан, 010000

ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», Челябинск, Российская Федерация, 454141

ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови», Самара, Российская Федерация, 443068

ФГБУ «Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма», г. Киров, Российская Федерация, 610002

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, 125167

ГБУ «Станция переливания крови» Ростовской области, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344037

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация, 620149

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница», Екатеринбург, Россия Российская Федерация, 620102

ГБУЗ НСО «Новосибирский центр крови», Новосибирск, Российская Федерация, 630054

АУ «Югорский НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток», г. Ханты-Мансийск, Российская Федерация, 628007

ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия», Самара, Российская Федерация, 443095

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация, 420008

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Российская Федерация, 664035

ORCID

A.V. Beynarovich - <https://orcid.org/0000-0002-2952-513X>

A. L. Alyansky - <https://orcid.org/0000-0003-3910-6972>

K. S. Afanaseva - <https://orcid.org/0000-0002-2953-4300>

L. V. Fedorova - <https://orcid.org/0000-0002-3275-219X>

A. M. Chekalov - ORCID: 0000-0002-4923-6773

E. A. Bakin - <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

N. E. Ivanova - <https://orcid.org/0009-0006-5455-860X>

E. V. Babenko - <https://orcid.org/0000-0002-1959-9063>

M. A. Estrina - <https://orcid.org/0000-0002-1259-8885>

O. G. Smykova - <https://orcid.org/0009-0004-5604-0666>

Yu. Yu. Vlasova - <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

E. V. Morozova - <https://orcid.org/0000-0002-9605-485X>

N. B. Mikhailova - <https://orcid.org/0000-0002-8153-8122>

A. G. Smirnova - <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>

S. N. Bondarenko - <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

I. S. Moiseev - <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

A. D. Kulagin - <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

L. S. Zubarovskaya - <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

B. V. Afanasiev - <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Список литературы:

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.

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:S17–S21.
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;57:1217–1239. doi: 10.1038/s41409-022-01691-w.
5. Besse K, Maiers M, Confer D, et al. 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;22:410–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.11.008.
6. D'Souza A, Lee S, Zhu X, et al. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(9):1417–1421. 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;56:1651–1664. 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):585–594. doi: 10.1038/s41375-020-01076-2.
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.0000000179.
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.2014.10.013.
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):175–187.
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):339–348. 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):137–141. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.007.
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):939–944. 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;110:4576–4583. 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):3515–3520. doi: 10.1182/blood.V92.10.3515.
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):315–328. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.11.004.
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):27645–27660. doi: 10.18632/oncotarget.15264.

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):962–968. doi: 10.1056/NEJM199804023381404.
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):2922–2929. 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):4200–4206. 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):2558–2567. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.036.
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):4664–4670. 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):1896–1905. doi: 10.1182/blood-2012-10-463646.
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):1197–1203. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.05.009.
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-2013-02-486035.
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:e1–e406. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.012.
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.
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):945–956. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
31. Morishima Y, Kawase T, Malkki M, et al. Effect of HLA-A2 allele disparity on clinical outcome in hematopoietic cell transplantation from unrelated donors. *Tissue Antigens.* 2007;69(Suppl 1):31–35. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00717.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.
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.

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.2018.198677.