

Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора

Е. В. Кузьмич, А. Л. Алянский, Н. Е. Иванова, А. А. Витришак, М. Д. Владовская,
Е. В. Морозова, С. Н. Бондаренко, Е. В. Семенова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой
ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России

Контакты: Елена Витальевна Кузьмич yelenakuzmich@gmail.com

Степень совместимости пациента и потенциального донора по HLA-системе является важным фактором, ассоциированным с клиническим исходом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В работе представлены результаты анализа частоты первичного неприживания трансплантата, риска развития острой реакции «трансплантат против хозяина» III–IV степени, общей 2-летней выживаемости пациентов после алло-ТГСК в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, HLA-подбор пары неродственный донор/реципиент

Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair

Ye. V. Kuzmich, A. L. Alyanskiy, N. Ye. Ivanova, A. A. Vitrischak, M. D. Vladovskaya, Ye. V. Morozova,
S. N. Bondarenko, Ye. V. Semenova, L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation,
I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

HLA matching of the donor/recipient pair is a major factor associated with the outcome of allogeneic stem cell transplantation. In the present study we analyzed the risk of severe acute graft-versus-host disease, graft failure, 2-year overall survival of the patients after allogeneic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HLA matching of the unrelated donor/recipient pair

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от подобранного по HLA-системе неродственного донора — метод терапии гематологических, онкологических, наследственных заболеваний, применяющийся при отсутствии HLA-идентичного родственного донора (сибса) [1]. В настоящее время стандартом подбора неродственного донора является соответствие пары донор/реципиент по 10 HLA-аллелям (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 локусы), установленное с помощью методов типирования высокого разрешения [2]. Однако вследствие чрезвычайного аллельного полиморфизма генов HLA-системы для значительного числа пациентов недоступен донор, удовлетворяющий данным требованиям [3]. Одним из альтернативных вариантов выбора может быть выполнение алло-ТГСК от неродственного донора, подобранного по 9 и менее HLA-аллелям. Снижение степени HLA-совместимости пациента и донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) сопряжено с увеличением риска развития посттрансплантационных осложнений, снижением общей выживаемости (ОВ) больных [4–12].

Цель настоящей работы — оценить влияние степени соответствия HLA-аллелей I и II класса донора и реципиента на частоту первичного неприживания трансплантата, риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III–IV степени, 2-летнюю ОВ пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов 390 алло-ТГСК от неродственных доноров, проведенных в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России в 2005–2012 гг. Характеристики пациентов и доноров представлены в табл. 1.

Подбор пар реципиент/донор был осуществлен по 10 HLA-аллелям (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 локусы) при использовании типирования высокого разрешения. Иммуногенетические исследования выполнены с помощью методов полимеразной цепной реакции с использованием сиквенса-специфичных праймеров,

Таблица 1. Характеристики пациентов и доноров

| Параметр | Значение, год или % (n) |
|--|-------------------------|
| Возраст пациента, медиана (диапазон) | 21 год (1–60) |
| Возраст донора, медиана (диапазон) | 32 года (19–57) |
| Диагноз пациента | |
| Острые лейкозы | 66,4 % (259) |
| Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) | 29,5 % (115) |
| Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) | 36,2 % (141) |
| Острый бифенотипический лейкоз | 0,8 % (3) |
| Хронические миелоидные заболевания | 16,7 % (65) |
| Хронический миелолейкоз (ХМЛ) | 5,4 % (21) |
| Миелодиспластический синдром | 7,7 % (30) |
| Другие хронические миелоидные заболевания | 3,6 % (14) |
| Апластическая анемия | 2,8 % (11) |
| Злокачественные лимфомы | 4,1 % (16) |
| Наследственные заболевания | 6,9 % (27) |
| Другие заболевания | 3,0 % (12) |
| Группа риска рецидива (лейкозы)* | |
| Стандартный риск | 28,6 % (80) |
| Высокий риск | 71,4 % (200) |
| Сочетание по полу – донор/реципиент | |
| Мужчина/мужчина | 41,8 % (163) |
| Мужчина/женщина | 28,5 % (111) |
| Женщина/мужчина | 13,3 % (52) |
| Женщина/женщина | 16,4 % (64) |
| Серологический ЦМВ-статус донора/реципиента | |
| Позитивный/позитивный | 26,4 % (103) |
| Позитивный/негативный | 7,9 % (31) |
| Негативный/позитивный | 48,2 % (188) |
| Негативный/негативный | 13,9 % (54) |
| Неизвестен | 3,6 % (14) |

*К группе стандартного риска рецидива относились пациенты в стадии I полной ремиссии ОЛЛ, ОМЛ и I хронической фазы ХМЛ на момент проведения алло-ТГСК. К группе высокого риска рецидива относились пациенты в более продвинутой стадии заболевания. ЦМВ – цитомегаловирус.

сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (наборы производства One Lambda, США), метода секвенирования (наборы производства Protrans, Германия). Согласно стандартам Европейской федерации иммуногенетики (EFI) соответствие HLA-аллелей донора и реципиента констатировалось при наличии иден-

тичной нуклеотидной последовательности экзона 2 и экзона 3 для локусов HLA класса I, экзона 2 для локусов HLA класса II [2]. При отсутствии идентичности нуклеотидной последовательности в пределах вышеперечисленных экзонов аллели донора и реципиента расценивались нами как несоответствующие. Для исследования частоты первичного неприживания трансплантата несоответствие аллелей оценивалось в векторе «хозяин против трансплантата» (наличие у донора аллелей, отсутствующих у реципиента). Для анализа риска развития РТПХ несоответствие аллелей оценивалось в векторе «трансплантат против хозяина» (наличие у реципиента аллелей, отсутствующих у донора). При сравнении показателей ОВ несоответствие HLA-аллелей донора и реципиента рассматривалось с учетом 2 векторов (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика степени HLA-подбора пар донор/реципиент

| Степень соответствия HLA-аллелей донора/реципиента | Значение, % (n) |
|--|-----------------|
| 10/10 аллелей | 74,1 % (289) |
| 9/10 аллелей | 20,8 % (81) |
| несоответствие в локусе HLA-A | 5,6 % (22) |
| несоответствие в локусе HLA-B | 4,9 % (19) |
| несоответствие в локусе HLA-C | 6,7 % (26) |
| несоответствие в локусе HLA-DRB1 | 1,3 % (5) |
| несоответствие в локусе HLA-DQB1 | 2,3 % (9) |
| 8 и менее из 10 аллелей | 5,1 % (20) |

Основные параметры, характеризующие проведение алло-ТГСК, представлены в табл. 3.

Определение тяжести течения острой РТПХ выполнено в соответствии с классификацией H. Glucksberg, что связано с ретроспективным характером исследования [13].

Статистический анализ данных осуществлен с помощью пакета SAS Enterprise Guide (версия 5.1). Для сравнения риска развития осложнений в группах с разной степенью соответствия HLA-аллелей донора и реципиента использован точный тест Фишера. Для анализа влияния иммуногенетических и клинико-биологических факторов на частоту развития осложнений использован метод пошаговой логистической регрессии. Следующие показатели, влияющие на результаты алло-ТГСК, учтены в многофакторном анализе: диагноз, группа риска рецидива (лейкозы), возраст пациента, подбор пар донор/реципиент по полу, серологический ЦМВ-статус донора и реципиента, источник ГСК, количественная характеристика трансплантата, режим кондиционирования, режим профилактики острой РТПХ. Метод Каплана–Майера использован для анализа ОВ пациентов. Для оценки достоверности

Таблица 3. Характеристики проведения алло-ТГСК

| Параметр | Значение, % (n) |
|--|--------------------|
| Источник ГСК | |
| Костный мозг (КМ) | 29,5 % (115) |
| Периферические стволовые клетки крови (ПСКК) | 70,5 % (275) |
| Клеточность трансплантата, CD34⁺-клеток 10⁶/кг, медиана | 6,29 % (0,70–19,8) |
| Режим кондиционирования | |
| Миелоаблативный | 32,6 % (127) |
| Немиелоаблативный | 67,4 % (263) |
| Режим профилактики острой РТПХ и отторжения трансплантата | |
| Включающий циклоспорин А | 46,9 % (183) |
| Включающий такролимус | 53,1 % (207) |
| Использование антилимфоцитарного глобулина | 94,9 % (370) |

различий применен log-rank test. Многофакторный анализ ОВ пациентов после алло-ТГСК выполнен с помощью метода регрессии Кокса.

Результаты и обсуждение

Первичное неприживание трансплантата

Частота первичного неприживания трансплантата в группах пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 10/10 и 9/10 HLA-аллелям, не имела значимых различий (9,8 % и 10,0 % случаев). Среди больных, получивших трансплантат от доноров, подобранных по 8 и менее из 10 аллелей, осложнение было отмечено в 22,2 % случаев. Сравнительный анализ частоты первичного неприживания трансплантата в группах с разной степенью HLA-подбора выявил увеличение риска развития осложнения у пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров с несоответствием по двум аллелям HLA класса I. Относительный риск (ОР) первичного неприживания трансплантата у пациентов данной группы по сравнению с больными, получившими трансплантат от доноров, подобранных по 10/10 HLA-аллелям, составил 3,42 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,27–9,18). Несоответствие пары донор/реципиент по двум аллелям HLA класса I и II не ассоциировалось с увеличением риска развития осложнения. Результаты анализа представлены в табл. 4.

Многофакторный анализ, выполненный с учетом иммуногенетических и клинико-биологических факторов, показал, что увеличение риска первичного неприживания трансплантата было ассоциировано с несоответствием донора и реципиента по двум аллелям HLA класса I, использованием КМ в качестве источника ГСК, сочетанием «позитивный серологический ЦМВ-статус донора/негативный серологический ЦМВ-статус пациента». Отмечалась тенденция влияния

Таблица 4. Влияние степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента на частоту первичного неприживания трансплантата

| Характеристика степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента | Первичное неприживание трансплантата | | |
|---|--------------------------------------|-----------|------|
| | относительный риск (ОР) | 95 % ДИ | p |
| 10 из 10 аллелей | 1,00 | | |
| 9 из 10 аллелей | 1,03 | 0,49–2,16 | 1,00 |
| 9 из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса I | 1,07 | 0,49–2,35 | 0,82 |
| 9 из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса II | 0,79 | 0,12–5,35 | 1,00 |
| 8 и менее из 10 аллелей | 2,28 | 0,90–5,79 | 0,10 |
| 8 из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса I | 3,42 | 1,27–9,18 | – |
| 8 и менее из 10 аллелей, несоответствие в HLA класса I и II | 1,14 | 0,17–7,47 | 1,00 |

диагноза пациента на вероятность развития осложнения. Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5. Влияние иммуногенетических и клинических факторов на частоту первичного неприживания трансплантата

| Наименование фактора | Первичное неприживание трансплантата | | |
|---|--------------------------------------|------------|----------|
| | отношение шансов (ОШ) | 95 % ДИ | p |
| Несоответствие донора и реципиента по двум аллелям HLA класса I | 11,80 | 2,27–61,42 | 0,006 |
| Источник ГСК: ПСКК против КМ | 0,17 | 0,07–0,41 | < 0,0001 |
| Серологический ЦМВ-статус донора/реципиента: позитивный/негативный против негативный/негативный | 7,63 | 1,53–38,06 | 0,016 |
| Диагноз пациента | – | – | 0,05 |

Острая реакция «трансплантат против хозяина» III–IV степени

Клиническая картина острой РТПХ III–IV степени тяжести наблюдалась у 23,6 % пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 10/10 HLA-аллелям. Среди больных, получивших ГСК от доноров со степенью HLA-подбора 9/10 аллелей, осложнение было отмечено в 45,1 % случаев. В группе пациентов, имевших доноров с несоответствием по двум и более

HLA-аллелям, – в 63,6 % случаев. Таким образом, частота развития острой РТПХ III–IV степени зависела от степени HLA-подбора пары донор/реципиент. ОР развития осложнения в группе пациентов, получивших трансплантат от доноров с несоответствием по одному HLA-аллелю I или II класса, по сравнению с больными, получившими трансплантат, подобранный по 10/10 аллелям, составил 1,98 (95 % ДИ 1,42–2,76). При наличии у пациента и донора несоответствия по двум и более HLA-аллелям I, II класса ОР развития острой РТПХ III–IV степени составил 2,71 (95 % ДИ 1,65–4,45). Данные представлены в табл. 6.

Таблица 6. Влияние степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента на риск развития острой РТПХ III–IV степени

| Характеристика степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента | Острая РТПХ III–IV степени | | |
|---|----------------------------|-----------|---------|
| | ОР | 95 % ДИ | p |
| 10/10 аллелей | 1,00 | | |
| 9/10 аллелей | 1,98 | 1,42–2,76 | < 0,001 |
| 9/10 аллелей, несоответствие в HLA класса I | 1,98 | 1,39–2,82 | < 0,001 |
| 9/10 аллелей, несоответствие в HLA класса II | 1,97 | 1,05–3,68 | 0,09 |
| 8 и менее из 10 аллелей | 2,71 | 1,65–4,45 | 0,007 |

В группе пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 аллелям, частота развития острой РТПХ III–IV степени зависела от локуса, в котором донор и реципиент имели несоответствие. Увеличение риска развития осложнения было ассоциировано с несоответствием в локусах HLA-DRB1, HLA-C, HLA-B. ОР развития острой РТПХ тяжелой степени при несоответствии аллелей донора и реципиента в локусе HLA-DRB1 составил 2,89 (95 % ДИ 1,57–5,29), в локусе HLA-C – 2,36 (95 % ДИ 1,52–3,67), в локусе HLA-B – 2,16 (95 % ДИ 1,30–3,61). Наличие несоответствия в локусах HLA-A и HLA-DQB1 не оказывало существенного влияния на частоту развития осложнения. Данные представлены в табл. 7.

В результате многофакторного анализа было установлено, что наряду с несоответствием аллелей донора

Таблица 7. Влияние несоответствия в различных локусах HLA-системы на риск развития острой РТПХ III–IV степени

| Характеристика степени соответствия HLA-аллелей донора и реципиента | Острая РТПХ III–IV степени | | |
|---|----------------------------|-----------|-------|
| | ОР | 95 % ДИ | p |
| 10/10 аллелей | 1,00 | | |
| 9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-A | 1,32 | 0,63–2,89 | 0,54 |
| 9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-B | 2,16 | 1,30–3,61 | 0,02 |
| 9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-C | 2,36 | 1,52–3,67 | 0,004 |
| 9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-DRB1 | 2,89 | 1,57–5,29 | 0,03 |
| 9/10 аллелей, несоответствие в локусе HLA-DQB1 | 1,24 | 0,38–4,07 | 0,67 |

и реципиента в локусах HLA-DRB1, HLA-C, HLA-B статистически значимыми факторами риска развития осложнения были применение ПСКК в качестве источника трансплантата и миелоаблативный режим кондиционирования (табл. 8).

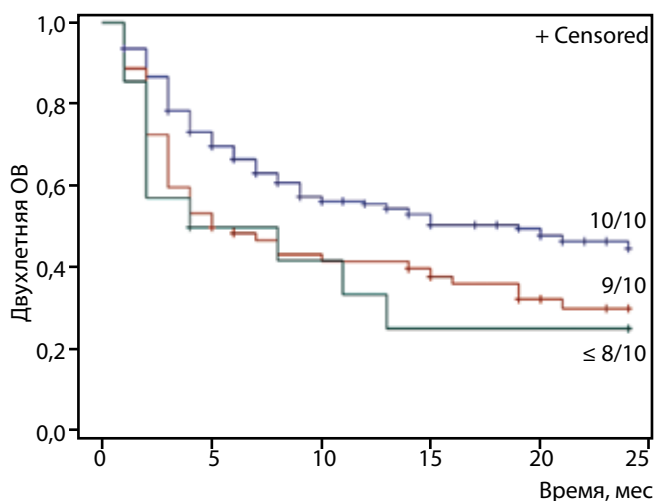
Общая двухлетняя выживаемость пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Для проведения анализа из совокупной когорты пациентов была выделена группа больных с диагнозом «лейкоз». Алло-ТГСК от доноров со степенью HLA-подбора 10/10 аллелей перенесли 204 человека, 9/10 аллелей – 62 человека, 8 и менее из 10 аллелей – 14 человек. Наблюдалось снижение 2-летней ОВ больных в зависимости от степени несоответствия HLA-аллелей донора и реципиента. В группе со степенью HLA-подбора 10/10 аллелей 2-летняя ОВ пациентов составила 46 %, 9/10 аллелей – 30 % ($p = 0,01$), 8 и менее из 10 аллелей – 25 % ($p = 0,046$) (рисунок).

С помощью метода регрессии Кокса было выявлено, что факторами риска снижения ОВ больных были степень HLA-подбора менее чем 10/10 аллелей, принадлежность пациента к группе высокого риска рецидива, возраст пациента (табл. 9).

Таблица 8. Влияние иммуногенетических и клинических факторов на риск развития острой РТПХ III–IV степени

| Наименование фактора | Острая РТПХ III–IV степени; ОШ (95 % ДИ) | | |
|--|--|------------------------------|-------------------------------|
| | HLA-B | HLA-C | HLA-DRB1 |
| HLA-подбор 9/10 аллелей, несоответствие в локусе: | | | |
| Степень HLA-подбора: 9/10 против 10/10 | 3,08 (1,12–8,49), $p = 0,03$ | 3,59 (1,34–9,63), $p = 0,01$ | 8,62 (1,33–55,9), $p = 0,02$ |
| Режим кондиционирования: миелоаблативный против немиелоаблативного | 1,78 (1,00–3,19), $p = 0,049$ | – | – |
| Источник ГСК: ПСКК против КМ | – | 2,28 (1,09–4,77), $p = 0,03$ | 3,08 (1,40–6,78), $p = 0,005$ |



Двухлетняя ОВ пациентов после алло-ТГСК

Таблица 9. Влияние иммуногенетических и клиничко-биологических факторов на 2-летнюю ОВ пациентов после алло-ТГСК

| Наименование фактора | 2-летняя ОВ | | |
|--|------------------|-----------|----------|
| | отношение рисков | 95 % ДИ | p |
| Степень соответствия HLA-аллелей донора и реципиента: 9/10 против 10/10 | 1,68 | 1,14–2,49 | 0,009 |
| Степень соответствия HLA-аллелей донора и реципиента: 8 и менее из 10 против 10/10 | 2,36 | 1,20–4,63 | 0,01 |
| Группа риска рецидива: высокий/стандартный риск | 3,38 | 2,10–5,45 | < 0,0001 |
| Возраст пациента (включен в анализ линейно) | 1,02 | 1,00–1,03 | 0,009 |

Нами был выполнен анализ влияния степени HLA-подбора на 2-летнюю ОВ пациентов различных групп риска рецидива. Установлено, что несоответствие донора и реципиента по одному аллелю HLA класса I или II не оказывало существенного влияния на 2-летнюю ОВ пациентов группы стандартного риска, но было ассоциировано со снижением 2-летней ОВ пациентов группы высокого риска. Несоответствие пары донор/реципиент по двум и более HLA-аллелям являлось значимым фактором риска снижения 2-летней ОВ пациентов обеих исследуемых групп. Данные представлены в табл. 10.

Проведен анализ 2-летней ОВ пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 HLA-аллелям, в зависимости от локуса, в котором пара имела несоответствующие аллели. Снижение показателей 2-летней ОВ больных было ассоциировано с несоответствием донора и реципиента в локусах HLA-A, HLA-B. На данном этапе исследования не было выявлено статистически достоверного влияния несоответствия в локусе HLA-C на исследуемый показа-

Таблица 10. Двухлетняя ОВ пациентов различных групп риска рецидива

| Характеристика степени HLA-подбора | Группа стандартного риска | | Группа высокого риска | |
|------------------------------------|---------------------------|-------|-----------------------|-------|
| | 2-летняя ОВ | p | 2-летняя ОВ | p |
| 10/10 аллелей | 71 % | | 34 % | |
| 9/10 аллелей | 66 % | 0,68 | 22 % | 0,03 |
| 8 и менее из 10 аллелей | 44 % | 0,14* | 13 % | 0,049 |

* – статистическая недостоверность различий может быть обусловлена недостаточной численностью группы.

тель. Адекватно оценить влияние несоответствия в локусе HLA-DRB1 на 2-летнюю ОВ пациентов не представлялось возможным в связи с недостаточной численностью группы. Алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 аллелям с несоответствием в локусе HLA-DRB1, была выполнена 3 больным с диагнозом «острый лейкоз» (ОЛЛ – 2 человека, ОМЛ – 1 человек). В течение 2 лет после алло-ТГСК погибли 2 пациента. Двухлетняя ОВ пациентов после алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 аллелям с несоответствием в локусе HLA-DQB1, существенным образом не отличалась от выживаемости больных, имевших доноров со степенью подбора 10/10 аллелей (табл. 11).

Таблица 11. Двухлетняя ОВ пациентов в зависимости от локуса, в котором донор и реципиент имели несоответствующие аллели

| Степень соответствия HLA-аллелей донора и реципиента | 2-летняя ОВ | p |
|--|-------------|-------|
| 10/10 | 46 % | |
| 9/10, несоответствие в локусе HLA-A | 32 % | 0,04 |
| 9/10, несоответствие в локусе HLA-B | 19 % | 0,006 |
| 9/10, несоответствие в локусе HLA-C | 35 % | 0,19 |
| 9/10, несоответствие в локусе HLA-DRB1 | – | – |
| 9/10, несоответствие в локусе HLA-DQB1 | 57 % | 0,59 |

В результате многофакторного анализа было установлено, что снижение 2-летней ОВ больных было ассоциировано с наличием несоответствия аллелей донора и реципиента в локусах HLA-A, HLA-B, а также с принадлежностью пациента к группе высокого риска рецидива. Наблюдалось статистически достоверное влияние фактора возраста пациента на 2-летнюю ОВ больных, перенесших алло-ТГСК от доноров с несоответствием в локусах HLA-C, HLA-DQB1 (табл. 12).

Для дальнейшего исследования влияния несоответствия донора и реципиента в локусе HLA-C на 2-летнюю ОВ больных совокупная когорта была раз-

Таблица 12. Влияние иммуногенетических и клиничко-биологических факторов на 2-летнюю ОБ пациентов после алло-ТГСК

| Наименование фактора | 2-летняя ОБ, отношение рисков (95 % ДИ) | | | |
|---|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | HLA-A | HLA-B | HLA-C | HLA-DQB1 |
| HLA-подбор 9/10, несоответствие в локусе: | | | | |
| Степень HLA-подбора: 9/10 против 10/10 | 2,30 (1,20–4,76) $p = 0,02$ | 2,01 (1,04–3,89) $p = 0,04$ | 1,57 (0,85–2,93) $p = 0,15$ | 1,08 (0,32–3,54) $p = 0,90$ |
| Группа риска рецидива: высокий/стандартный риск | 3,73 (2,14–6,49) $p < 0,0001$ | 3,01 (1,75–5,18) $p < 0,0001$ | 2,67 (1,61–4,43) $p = 0,0002$ | 3,37 (1,95–5,82) $p < 0,0001$ |
| Возраст пациента (включен в анализ линейно) | $p = 0,05$ | $p = 0,05$ | $p = 0,008$ | $p = 0,04$ |

делена на 2 возрастные группы. Группа младшего возраста включала пациентов от 1 года до 18 лет. Группа пациентов старшего возраста включала больных от 19 до 60 лет. Нами было установлено, что наличие у донора и реципиента несоответствия по одному аллелю в локусе HLA-C не влияло на 2-летнюю ОБ пациентов младшего возраста, но приводило к значительному снижению выживаемости взрослых больных. Исследуемый показатель в группе пациентов старше 18 лет, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 10/10 HLA-аллелям, составил 46 %. Двухлетняя ОБ взрослых больных, получивших ГСК от доноров со степенью HLA-подбора 9/10 аллелей и несоответствием в локусе HLA-C, составила 18 % ($p = 0,046$). Выявленная закономерность была подтверждена в результате многофакторного анализа. Снижение 2-летней ОБ взрослых пациентов было ассоциировано с несоответствием пары донор/реципиент в локусе HLA-C на антигенном уровне – отношение рисков 2,23 (95 % ДИ 1,00–5,00) и принадлежностью пациента к группе высокого риска рецидива – отношение рисков 2,90 (95 % ДИ 1,55–5,41).

Заключение

Выполненный анализ показал, что степень подбора пары неродственный донор/реципиент по HLA-системе является фактором, оказывающим существенное влияние на результаты алло-ТГСК. Несовпадение донора и реципиента по двум и более аллелям HLA класса I и II ассоциировалось со значительным увеличением риска развития острой РТПХ тяжелой степени, снижением 2-летней ОБ больных. Повышение частоты первичного неприживания трансплантата было ассоциировано с несоответствием пары донор/реципиент по двум аллелям HLA класса I. Выявленные закономерности согласуются с данными, представленными в литературе [3, 4, 6, 10].

В группе пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 9/10 HLA-аллелям, частота развития острой РТПХ III–IV степени, 2-летняя ОБ зависели от локуса, в котором пара донор/реципиент имела несоответствующие аллели. Увеличение риска развития острой РТПХ тяжелой степени было ассоци-

ировано с несоответствием в локусах HLA-DRB1, HLA-C, HLA-B. Наличие несоответствия в локусах HLA-A и HLA-DQB1 не оказывало существенного влияния на частоту развития осложнения. Снижение 2-летней ОБ взрослых пациентов и детей было ассоциировано с несоответствием в локусах HLA-A, HLA-B. В результате многофакторного анализа было установлено, что несоответствие в локусе HLA-C на антигенном уровне является фактором риска снижения 2-летней ОБ взрослых пациентов. Адекватно оценить влияние несоответствия в локусе HLA-DRB1 на 2-летнюю ОБ пациентов не представлялось возможным вследствие малочисленности группы. Наличие у донора и реципиента несоответствия в локусе HLA-DQB1 не оказывало значимого влияния на 2-летнюю ОБ больных.

Для сравнения полученных результатов обратимся к данным, опубликованным CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). В первой работе проанализированы исходы 3857 алло-ТГСК от неродственных доноров, проведенных с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования, в качестве источника ГСК использовался КМ. Установлено, что в группе пациентов, подобранных с донором по 9/10 HLA-аллелям, наличие несоответствия в локусах HLA-A, HLA-B, HLA-C было ассоциировано с увеличением риска развития острой РТПХ тяжелой степени. Сравнительный анализ ОБ пациентов группы со степенью HLA-подбора 9/10 аллелей показал, что несоответствие в локусах HLA-A или HLA-DRB1 переносилось более тяжело, чем несоответствие в локусах HLA-B или HLA-C. Наличие у донора и реципиента несоответствия в локусе HLA-DQB1 не оказывало влияния на клинический исход алло-ТГСК [6]. Во втором крупном исследовании CIBMTR ретроспективно проанализированы результаты 1933 алло-ТГСК от неродственных доноров, выполненных с применением миелоаблативных и немиелоаблативных режимов кондиционирования, в качестве источника трансплантата использовались ПСКК. Установлено, что максимальный риск увеличения летальности пациентов после алло-ТГСК был ассоциирован с наличием несоответствия в локусе HLA-C на антигенном уровне [11]. Аналогичные выводы пред-

ставлены в публикациях нескольких исследовательских групп [4, 9]. Сравнение результатов нашей работы с международными данными демонстрирует различия в оценке влияния несоответствия в отдельных локусах HLA-системы на показатели исхода алло-ТГСК. Выводы настоящего исследования могут быть исполь-

зованы для совершенствования процесса подбора неродственного донора ГСК, в первую очередь в тех случаях, когда для пациента недоступен донор с соответствием по 10 HLA-аллелям и предстоит выбор «наименьшего риска» из числа нескольких доноров с меньшей степенью гистосовместимости.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Petersdorf E. W. Risk assessment in hematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(2):155–70.
2. Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing – version 6.1, 2013, EFI (<http://efiweb.eu/>).
3. Petersdorf E. W., Malkki M., Hsu K. et al. 16th IHIW: International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Immunogenet* 2013;40(1):2–10.
4. Flomenberg N., Baxter-Lowe L.A., Confer D. et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104(7):1923–30.
5. Kawase T., Morishima Y., Matsuo K. et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood* 2007;110(7):2235–41.
6. Lee S.J., 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.
7. 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.
8. Park M., Koh K.N., Kim B.E. et al. The impact of HLA matching on unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Korean children. *Korean J Hematol* 2011;46(1):11–7.
9. Tiercy J.M., Passweg J., Van Biezen A. et al. Isolated HLA-C mismatches in unrelated donor transplantation for CML. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(3):249–55.
10. Shaw B.E., Arguello R., Garcia-Sepulveda Ch.A. et al. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2010;150(3):251–8.
11. Woolfrey A., Klein J.P., Haagenson M. et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):885–92.
12. Yagasaki H., Kojima S., Yabe H. et al. Acceptable HLA-mismatching in unrelated donor bone marrow transplantation for patients with acquired severe aplastic anemia. *Blood* 2011;118(11):3186–90.
13. Glucksberg H., Storb R., Fefer A. et al. Clinical manifestations of graft-vs-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295–304.