

# ОЦЕНКА *HLA*-СОВМЕСТИМОСТИ И ТРЕБОВАНИЯ К *HLA*-ТИПИРОВАНИЮ БОЛЬНОГО И ДОНОРА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Хамаганова Е. Г.\*, Кузьмина Л. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Имеется потребность в унификации руководств и стандартов по требованиям к *HLA*-типированию и оценке степени *HLA*-совместимости больного и донора при разных видах трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

**Цель** обзора — привести современные требования по *HLA*-типированию больного и донора при алло-ТГСК и рекомендации по оценке необходимой степени совместимости больного и того или иного донора, а также данные о некоторых дополнительных иммуногенетических факторах, которые могут способствовать улучшению результатов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Алло-ТГСК является эффективным, а в ряде случаев безальтернативным методом лечения многих заболеваний системы крови. Число алло-ТГСК в мире постоянно растет. В настоящее время донор аллогенных гемопоэтических стволовых клеток может быть подобран практически для каждого больного с показаниями к этому виду терапии — *HLA*-идентичный сиблинг, *HLA*-совместимый неродственный донор, частично *HLA*-совместимый неродственный донор, родственный гаплоидентичный донор, пуповинная кровь. *HLA*-совместимость больного и донора является важным фактором, влияющим на результаты алло-ТГСК. При выборе донора необходима правильная оценка степени *HLA*-совместимости между больным и донором, а также учет дополнительных факторов, которые могут влиять на результаты трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

**Ключевые слова:** трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, доноры, реципиенты, *HLA*-типирование, оценка совместимости, обзор

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** 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. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187>

# ASSESSMENT OF *HLA*-COMPATIBILITY AND REQUIREMENTS FOR *HLA*-TYPING OF PATIENT AND DONOR IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Khamaganova E. G.\*, Kuzmina L. A.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Unification of guidelines and standards concerning requirements for *HLA* typing and assessment of the degree of *HLA* match between the recipient and the donor for different types of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is of a great importance.

**Aim.** To present contemporary requirements for the *HLA* typing of a recipient and a donor for allo-HSCT, to generalize recommendations for assessing a required match degree of a recipient and a donor and to provide data on additional immunogenetic factors capable of improving the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**General findings.** Allo-HSCT appears to be an effective, and, in some cases, non-alternative treatment for many diseases of the blood system. The number of allo-HSCT types is constantly growing globally. Currently, an allogeneic hematopoietic stem cell donor can be selected for almost every recipient having indication for this type of therapy. Such a transplantation can be performed from an *HLA*-identical sibling, an *HLA*-match unrelated donor, a partially *HLA*-match unrelated donor, a relative haploidentical donor or cord blood. *HLA* match between the recipient and the donor present itself as an important factor affecting the results of allo-HSCT. The choice of a donor should involve a correct assessment the *HLA* match degree between the recipient and the donor, as well as consideration of additional factors that may affect the results of allo-HSCT.

**Keywords:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, donors, recipients, *HLA* typing, match assessment, review

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** 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. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2019; 64(2):175–187 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187>

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) является эффективным, а в ряде случаев и безальтернативным методом лечения многих заболеваний системы крови [1, 2]. Количество выполняемых алло-ТГСК в мире постоянно растет. По данным Европейского общества трансплантации крови и костного мозга, в странах Европы, включая Россию, в 2016 г. было выполнено более 16 500 алло-ТГСК [3], а в 2017 г. — более 17 000 [4]. Важным аспектом оказания медицинской помощи является внедрение клинических руководств и стандартов. В последнее время произошел значительный

скачок в развитии технологий *HLA*-типирования, а с другой стороны, стали доступны данные многоцентровых исследований, оценивающие результаты ежегодно возрастающего числа алло-ТГСК. Появилась потребность в унификации руководств и стандартов по требованиям к *HLA*-типированию и оценке степени *HLA*-совместимости больного и донора при разных видах алло-ТГСК: родственной *HLA*-идентичной, родственной *HLA*-гаплоидентичной, неродственной *HLA*-совместимой и частично-совместимой, а также трансплантации пуповинной крови [5]. *HLA*-совместимость — важный, но не единственный фактор,

определяющий эффективность алло-ТГСК. Главный фактор — статус заболевания, потребовавшего выполнения алло-ТГСК. Выбор донора не должен затягиваться из-за призрачной надежды найти со временем более совместимого донора, поскольку выживаемость больных, которым алло-ТГСК выполнялась на ранних стадиях заболевания, значительно выше выживаемости больных, алло-ТГСК у которых выполнялась в развернутых стадиях [6].

**Цель обзора** — привести современные требования по *HLA*-типированию больного и донора при алло-ТГСК и рекомендации по оценке необходимой степени совместимости больного и того или иного донора, а также данные о некоторых дополнительных иммуногенетических факторах, которые могут способствовать улучшению результатов алло-ТГСК.

Основные источники — рекомендации, разработанные Сетью по клиническим испытаниям при трансплантации крови и костного мозга (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network — BMT CTN) и поддержанные Американским обществом тканевой совместимости и иммуногенетики (American Society of Histocompatibility and Immunogenetics ASHI) [5], и последние версии стандартов Европейской федерации иммуногенетики (European Federation for Immunogenetics — EFI) [7].

## Главный комплекс генов гистосовместимости человека (*HLA*) и термины, используемые при *HLA*-типировании и оценке совместимости больного и донора гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Последняя версия EFI стандартов [7] определяет *HLA*-систему как наследуемую генетическую систему для распознавания и отторжения чужеродных тканей (и органов). *HLA* располагается на коротком плече хромосомы 6. На основе структурных и функциональных различий эти гены подразделяют на три класса [8]. Классические гены класса I (*HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*) кодируют вариабельные тяжелые цепи *HLA*-молекул, представленные на плазматической мембране всех ядерных клеток. В дополнение к классическим генам к первому классу относят «неклассические» гены *HLA-E*, *HLA-F*, *HLA-G*, *HLA-H* и др. [9].

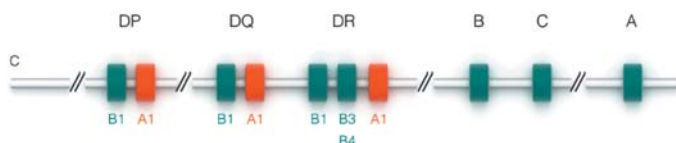


Рисунок 1. Главный комплекс генов гистосовместимости человека [8]

Figure 1. The main complex of human histomatch genes [8]

Регион класса II состоит из нескольких локусов, таких как *HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*. Каждая молекула класса II — гетеродимер, сформированный из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, гены которых кодируются в этом регионе *HLA*. *HLA-DRB3/4/5*-гены — дополнительные гены локуса *HLA-DR*, входящие в состав некоторых *HLA*-гаплотипов. Здесь же располагаются гены *LMP* и *TAP*, кодирующие белки, которые отвечают за процессирование эндогенных антигенов.

По сравнению с *HLA-DR*-антигенами молекулы *HLA-DQ* и *HLA-DP* характеризуются низкой экспрессией, и при алло-ТГСК типирование их генов не всегда является обязательным, однако ген *HLA-DQB1* в рутинной практике обычно типировается (в отличие от *HLA-DPB1*), так как гены локусов *HLA-DR* и *HLA-DQ* находятся в тесном неравновесном сцеплении. Между локусом *HLA-DP* и остальным комплексом генов имеется «горячая точка» рекомбинации (кроссинговера), поэтому он находится в слабом неравновесном сцеплении с остальными *HLA*-генами, что ведет к тому, что ~80 % *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*-совместимых пар донор-реципиент при неродственной алло-ТГСК, не совпадают по *HLA-DPB1*, как и 3–5 % пар при родственной алло-ТГСК, идентичной по другим генам *HLA* [10].

Гены класса III располагаются между областями генов *HLA* классов I и II и кодируют молекулы врожденного иммунитета (компоненты комплемента C2, C4, фактор некроза опухоли, белки теплового шока и др.) [9].

Многие *HLA*-гены характеризуются значительным полиморфизмом, а *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*-гены — экстремальным. На февраль 2019 г. число *HLA*-аллелей класса I превысило 15 500, а класса II — 5900 [11].

Требования, предъявляемые к *HLA*-типированию при разных видах алло-ТГСК, различны, однако *HLA*-типирование для всех алло-ТГСК должно выполняться методами ДНК-типирования. Наиболее распространенными методами ДНК-типирования являются: 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) и NGS (Next Generation Sequencing — секвенирование следующего поколения). Знак астериска после обозначения гена, например, *HLA-A\**, указывает, что анализ выполнялся методами ДНК-типирования.

Под *HLA*-типированием с высоким разрешением понимается идентификация аллелей, кодирующих одинаковую аминокислотную последовательность внутри антигенсвязывающего сайта. Высокое разрешение

должно идентифицировать аллели на уровне первого и второго полей (четыре цифры) —  $A^*01:01$ , согласно номенклатуре ВОЗ, и разрешать все неоднозначности внутри 2 и 3-го экзонов для *HLA* класса I и 2-го экзона для *HLA* класса II, приводящие к изменению аминокислотной последовательности, а также исключать все нулевые аллели (*N*), независимо от места локации полиморфизма [5, 7, 8]. Нулевые аллели — это аллели (*HLA*)-генов, не экспрессирующиеся на поверхности клетки.

*HLA*-типирование с низким разрешением — ДНК-типирование, результат которого получен на уровне первого поля (две цифры), например  $A^*01$  (совпадает с типированием на уровне *HLA*-антигена).

*HLA*-типирование со средним разрешением — типирование с результатом, промежуточным между типированием с низким и типированием с высоким разрешением.

*HLA*-типирование с разрешением на уровне аллеля — типирование на уровне уникальной нуклеотидной последовательности *HLA*-гена с результатом на уровне 4-го поля (восемь цифр):  $A^*02:01:01:01$  [8].

*HLA*-гаплотип — совокупность генов *HLA*, лежащих на одной хромосоме и наследующихся как одна единица. Два *HLA*-гаплотипа составляют *HLA*-генотип.

Неравновесное сцепление генов — неслучайное распределение частот аллелей разных генов, которое может быть обусловлено не только тесным генетическим сцеплением генов, но и наличием адаптивного преимущества конкретной комбинации аллелей, частота которой возрастает в сравнении с частотой, ожидаемой при случайном распределении.

Рекомбинация (кроссинговер) — обмен участками между парными (гомологичными) хромосомами в процессе мейоза, который приводит к новым комбинациям аллелей разных (*HLA*)-генов.

## Рекомендации по *HLA*-типированию и оценке *HLA*-совместимости больного и донора при алло-ТГСК от *HLA*-идентичного сиблинга

*HLA*-идентичный (полностью совместимый) сиблинг (сибс — от англ. Sisters/Brothers) рассматривается как донор первого выбора, так как является наиболее оптимальным донором, который наследует одинаковые с больным *HLA*-гаплотипы от общих родителей: *HLA*-генотипически совместимый сиблинг — «золотой стандарт» при алло-ТГСК [5, 8]. Минимальные требования для установления *HLA*-идентичности при данном виде алло-ТГСК предусматривают, что больного, его сиблингов, родителей (если они доступны) следует *HLA*-типировать с разрешением не ниже среднего по генам *HLA-A* и *-B*, а ген *HLA-DRB1* — с высоким разрешением методами ДНК-типирования (табл. 1). Больной и донор-сиблинг должны совпадать по 6 ге-

нам из 6 (совпадение 6/6) [5]. Следует отметить, что это минимальные требования, и они могут быть изменены в сторону повышения.

По возможности должны быть установлены *HLA*-гаплотипы в семье больного для подтверждения *HLA*-идентичности реципиента (больного) и донора-сиблинга. Для этого *HLA*-типироваются все прямые родственники, включая родителей и детей реципиента и донора. Если требуется, то должна быть возможность дополнительно типировать *HLA-C* и *HLA-DQB1*-гены. При отсутствии возможности установить *HLA*-гаплотипы в семье рекомендуется типировать больного и донора-сиблинга по высокому разрешению по *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*-генам [5, 7, 8]. Перед трансплантацией как больной, так и донор должны быть повторно типированы, как минимум, по *HLA-A*, *-B*, *-DRB1*-генам из новых образцов [7].

В редких случаях, когда больной и донор-сиблинг отличаются по одному из генов *HLA* в результате рекомбинации (кроссинговера), их необходимо типировать, как минимум, по *HLA-A*, *-B*, *-C*-генам с разрешением не ниже среднего и гену *HLA-DRB1* с высоким разрешением. При данной алло-ТГСК больной и донор-сиблинг должны совпадать по 7 генам из 8 — 7/8 (или 9 из 10 — 9/10 при учете *HLA-DQB1*-гена) [5].

К сожалению, *HLA*-идентичный сиблинг имеется далеко не у всех больных с показаниями к алло-ТГСК (даже если у больного имеется несколько сиблингов), для остальных необходим поиск альтернативного донора [8, 12]. Донором следующего выбора обычно является *HLA*-совместимый неродственный донор.

## Рекомендации по *HLA*-типированию и оценке *HLA*-совместимости больного и донора при алло-ТГСК от неродственного донора

Многочисленные исследования [6, 13–16] показали, что при алло-ТГСК от *HLA*-совместимого неродственного донора выживаемость выше, а летальность, связанная с трансплантацией, ниже, чем при алло-ТГСК от донора с несоответствиями по *HLA*.

Алло-ТГСК от *HLA*-совместимого неродственного донора предусматривает, что больной и донор совпадают минимально по *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*-генам на уровне высокого разрешения — совпадение по восьми генам из восьми — 8/8 [5]. В большинстве европейских стран также учитывается совпадение на уровне высокого разрешения по гену *HLA-DQB1* — совпадение 10/10 [7, 8]. Совпадение 12/12 бывает в тех случаях, когда больной и донор совпадают также и по гену *HLA-DPB1*.

Поиск донора следует начинать с отечественных баз данных и регистров, так как выживаемость больных, которым алло-ТГСК выполнена от полностью совместимого отечественного донора выше, чем выживаемость больных с полностью совместимым донором



**Таблица 1.** Минимальные требования к HLA-типированию при оценке совместимости больного и донора при алло-ТГСК**Table 1.** Minimum requirements for HLA typing in assessing recipient and donor match in allo-HSCT

Алло-ТГСК Allo-HSCT	Рекомендуемый уровень HLA-типирования и совместимости донора и реципиента Donor and recipient HLA-typing and matching recommendation
<b>HLA-идентичная родственная</b> <i>HLA-identical related</i>	<b>Совпадение 6/6 при типировании генов HLA-A и -B со средним или высоким разрешением и гена HLA-DRB1 с высоким разрешением.</b> <b>Установление HLA-гаплотипов (при возможности)</b>  <i>6/6 match when typing the HLA-A and -B genes (medium or high resolution) and the HLA-DRB1 gene (high resolution).</i> <i>Determination of HLA haplotypes (if possible)</i>
<b>Гаплоидентичная родственная</b> <i>Haploidentical related</i>	<b>Совпадение <math>\geq 5/10</math> (если дополнительно типировается ген HLA-DQB1) или <math>\geq 4/8</math> (если ген HLA-DQB1 не типировается) при типировании генов HLA-A, -B, -C со средним или высоким разрешением и гена HLA-DRB1 с высоким разрешением.</b> <b>Установление HLA-гаплотипов (при возможности)</b>  <i><math>\geq 5/10</math> match (if the HLA-DQB1 gene is additionally typed) or <math>\geq 4/8</math> (if the HLA-DQB1 gene is not typed) when typing the HLA-A, -B, -C genes (medium or high resolution) and gene HLA-DRB1 (high resolution)</i>
<b>Совместимая неродственная</b> <i>Matched unrelated</i>	<b>Совпадение 10/10 (если дополнительно типировается ген HLA-DQB1) или 8/8 (если ген HLA-DQB1 не типировается) при типировании HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 с высоким разрешением</b>  <i>10/10 match (if the HLA-DQB1 gene is additionally typed) or 8/8 (if the HLA-DQB1 gene is not typed) when typing the HLA-A, -B, -C -DRB1, -DQB1 genes (high resolution)</i>
<b>9/10 (7/8) неродственная</b> <i>9/10 (7/8) unrelated</i>	<b>Совпадение 9/10 (если дополнительно типировается ген HLA-DQB1) или 7/8 (если ген HLA-DQB1 не типировается) при типировании генов HLA-A, -B, -C и -DRB1, -DQB1 с высоким разрешением. Не рекомендуется степень совпадения 7/10 (6/8)</b>  <i>9/10 match (if HLA-DQB1 gene is additionally typed) or 7/8 (HLA-DQB1 gene is not typed) when typing the HLA-A, -B, -C and -DRB1, -DQB1 (high resolution). 7/10 (6/8) match is not recommended</i>
<b>Пуповинная кровь</b> <i>Umbilical cord blood</i>	<b>Совпадение <math>\geq 4/6</math> при типировании генов HLA-A и -B со средним или высоким разрешением и гена HLA-DRB1 (высокое разрешение)</b>  <i><math>\geq 4/6</math> match when typing the HLA-A and -B genes (medium or high resolution) and the HLA-DRB1 gene (high resolution)</i>

из зарубежных регистров [17]. Вероятная причина этого явления то, что отечественные доноры чаще совпадают с больным не только по аллелям *HLA*-генов, но и по комплексу всех генов, картируемых в области *HLA*. Присутствие у больного распространенных *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*-гаплотипов уменьшает риск развития острой тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) без повышения риска развития рецидива [18]. В России имеется общенациональная база потенциальных *HLA*-типированных неродственных доноров ГСК — Bone Marrow Donor Search (bmds), в которую на февраль 2018 г. были включены данные 90 000 доноров [19], что, конечно, недостаточно для страны с такой численностью населения, как РФ.

Примерный алгоритм поиска *HLA*-совместимого неродственного донора приведен на рисунке 2 (алгоритм Итальянского регистра доноров костного мозга) [20].

Больной с показаниями к алло-ТГСК, у которого нет *HLA*-идентичного сиблинга, должен быть *HLA*-типирован по высокому разрешению по *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1*-генам. Если для больного имеется бо-

лее двух неродственных *HLA*-совместимых доноров с совпадением 10/10, выбирается донор, у которого отсутствует недопустимое несовпадение с больным по гену *HLA-DPB1*.

*HLA-DP*-молекулы делятся на три группы ТСЕ (T-Cell Epitope) в зависимости от того, распознаются ли они всеми Т-клонами — группа ТСЕ1 (с сильной иммуногенностью); некоторыми — группа ТСЕ2 (со средней иммуногенностью) или вообще не распознаются — группа ТСЕ3 (со слабой иммуногенностью). В зависимости от принадлежности аллелей *DPB1* к одной и той же или разным группам классифицируются допустимые и недопустимые несовпадения у пар донор-реципиент [21–23]. Оценить степень совпадения больного и донора по принадлежности к ТСЕ-группам можно с помощью алгоритмов, представленных на сайте Европейского института биоинформатики [24].

Если у больного имеется несколько доноров с совместимостью 12/12 (т.е. по *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1-DQB1-DPB1*-генам), дальнейший выбор донора предусматривает сов-

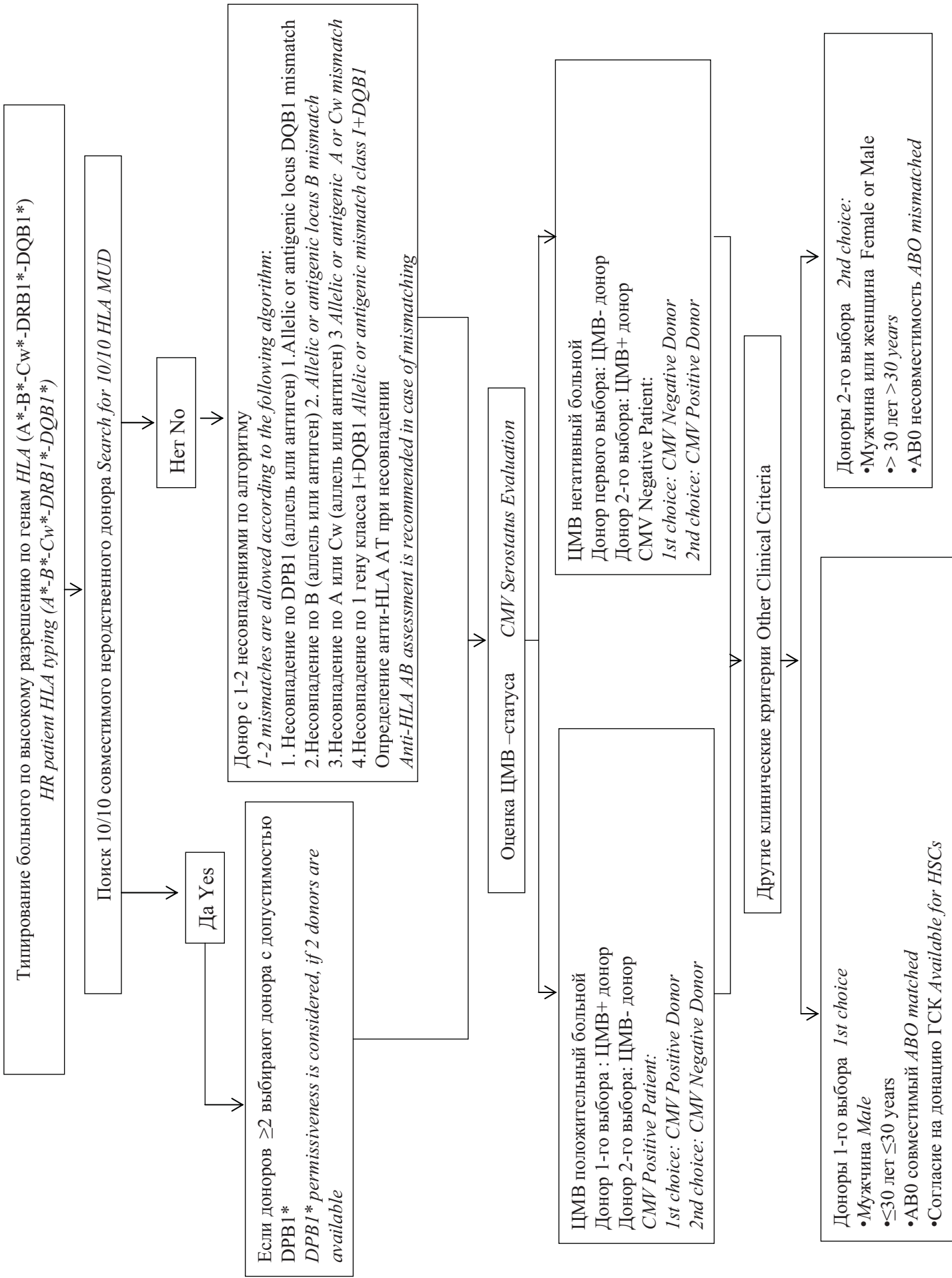


Рисунок 2. Алгоритм селекции неродственного донора Итальянского регистра доноров [20]

Figure 2. Unrelated donor selection algorithm of the Italian Donor Register [20]

местимость больного и донора по цитомегаловирусному (ЦМВ) статусу (для больного ЦМВ- предпочтительнее донор ЦМВ-; для больного ЦМВ+ предпочтительнее донор ЦМВ+) и учет других клинических критериев: доноры-мужчины предпочтительнее доноров-женщин, молодой возраст донора (предпочтительнее до 30 лет), совместимость донора и реципиента по системе АВО, согласие донора на донацию костного мозга и/или стволовых клеток периферической крови [15, 20].

Если у больного нет полностью *HLA*-совместимого донора, выбирается донор, имеющий одно несовпадение с больным. Несовместимость по *HLA*-генам повышает вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина». Возникает вопрос: несовместимость по какому из *HLA*-генов является наиболее приемлемой? К сожалению, ответ остается до сих пор достаточно дискуссионным. Наиболее приемлема несовместимость по гену *HLA-DQB1* (из-за низкой экспрессии молекул *HLA-DQ*), однако несовместимость по *HLA-DQB1* часто сопровождается несовместимостью по *HLA-DRB1* вследствие сильного неравновесного сцепления между генами локусов *HLA-DR* и *HLA-DQ*. Несовместимость по *HLA-DRB1* чревата несовместимостью по генам *HLA-DRB3/4/5*. Хотя для этих генов характерна низкая экспрессия, добавочная несовместимость по *HLA-DRB3*, *DRB4* и *DRB5* повышала риск РТПХ при алло-ТГСК с несовместимостью по генам *HLA-A*, *B* и/или *DRB1*, но не при алло-ТГСК с 10/10 совместимостью [25, 26].

Так как ген *HLA-A* расположен на дистальном краю *HLA*-комплекса, он более подвержен кроссинговеру, чем другие гены *HLA*-комплекса (за исключением локуса *HLA-DP*), и найти донора с несовместимостью по этому гену легче. Однако несовместимость по *HLA-A* статистически достоверно снижала посттрансплантационную выживаемость [13]. Более приемлемой кажется несовместимость по гену *HLA-B*, однако несовместимость по *HLA-B* обычно сопровождается и несовместимостью по *HLA-C* из-за неравновесного сцепления этих генов [13]. Улучшить результаты алло-ТГСК с *HLA-B* несовместимостью можно, подбирая донора с несовпадением внутри одного *HLA-B*-супертипа (которые устанавливаются на основании структурного и функционального сходства эпитопов пептидсвязывающего сайта *HLA*-молекул) [27].

Данные о несовместимости по гену *HLA-DRB1* противоречивы: в одних работах несовместимость по *HLA-DRB1* сопровождалась достоверным снижением выживаемости [13], в других — *HLA-DRB1*-несовместимость не приводила к достоверному повышению частоты развития острой формы РТПХ и снижению посттрансплантационной выживаемости [28].

Несовпадение по гену *HLA-C* приводило к повышению посттрансплантационной смертности [28], с другой стороны, несовпадение больного и донора по аллелям *HLA-C\*03:03* vs *HLA-C\*03:04* является допустимым [29], но не для больных

после кондиционирования в пониженном режиме интенсивности [30]. У детей с несовместимостью с донором по *HLA-C* после алло-ТГСК не наблюдалось снижение общей выживаемости, в отличие от несовместимости по генам *HLA-A* и *-B* [31].

Различий в выживаемости при несовпадении генов *HLA* на уровне аллеля или антигена не выявлялось [8, 32]. Несовместимость по двум генам *HLA* сопровождалась более значительным понижением выживаемости после алло-ТГСК, чем несовпадение по одному гену, еще хуже были результаты трансплантаций, которые выполнялись от доноров с множественными несовпадениями [13].

С целью верификации перед алло-ТГСК *HLA*-типирование больного и донора должно быть повторено из другого образца, как минимум, по *HLA-A*, *-B*, *-DRB1*-генам. При этом для неродственного донора в качестве одного из двух требуемых *HLA*-типирований приемлемо использовать данные регистра [7].

При алло-ТГСК от частично-совместимого донора рекомендуется определять наличие у больного анти-*HLA* антител к несовпадающему с донором антигену *HLA*, т.е. определять наличие донор-специфических анти-*HLA* антител у больного (donor specific antibodies — DSA). Присутствие у больного донор-специфических антител к *HLA*-антигенам донора, образовавшихся в результате гемотрансфузий, беременностей или предыдущих трансплантаций, приводит к неприживлению или отторжению трансплантата, а также понижает выживаемость и повышает летальность после алло-ТГСК [33].

Молекулы *HLA* класса I также являются лигандами киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов (*KIR*) натуральных киллерных клеток (*NK*-клеток). *KIR*-гаплотипы делятся на две группы — *A* и *B*. *A*-гаплотипы имеют фиксированное число генов и включают в основном гены ингибиторных рецепторов и только один ген активационного рецептора — *KIR2DS4*. *B*-гаплотипы весьма разнообразны, они характеризуются аккумулярованием генов, кодирующих активационные *KIR*. У больных острыми миелоидными лейкозами при алло-ТГСК от неродственного донора (совместимого или частично-совместимого) отмечалось улучшение безрецидивной выживаемости при трансплантации от донора с *KIR-B*-гаплотипами [34, 35], особенно благоприятной являлась гомозиготность донора по центромерным *KIR-B*-мотивам [36].

Если у больного нет *HLA*-идентичного сиблинга и отсутствует неродственный донор — *HLA*-совместимый (10/10) или частично совместимый (9/10) или нет временного запаса на проведение поиска неродственного донора (часто поиск неродственного донора продолжается несколько месяцев), встает вопрос о проведении алло-ТГСК от *HLA*-гаплоидентичного донора.



Отец Father	
a) <u>A*01 B*08 C*07 DRB1*03:01</u>	/ b) <u>A*02 B*07:01 C*07 DRB1*15:01(NIPA)</u>
Мать Mother	
c) <u>A*03 B*35 C*04 DRB1*01:01 (NIMA)</u>	/ d) <u>A*11 B*57 C*06 DRB1*07:01</u>
Больной Patient	
a) <u>A*01 B*08 C*07 DRB1*03:01</u>	/ d) <u>A*11 B*57 C*06 DRB1*07:01</u>
Сиблинг 1 Sibling 1	
a) <u>A*01 B*08 C*07 DRB1*03:01</u>	/ c) <u>A*03 B*35 C*04 DRB1*01:01 (NIMA)</u>
Сиблинг 2 Sibling 2	
b) <u>A*02 B*07:01 C*07 DRB1*15:01(NIPA)</u>	/ d) <u>A*11 B*57 C*06 DRB1*07:01</u>

**Рисунок 3.** Наследование NIMA и NIPA антигенов в семье  
**Figure 3.** Inheritance of NIMA and NIPA antigens in the family

## Рекомендации по *HLA*-типированию и оценке *HLA*-совместимости больного и донора при алло-ТГСК от *HLA*-гаплоидентичного донора

В последние годы отмечается рост *HLA*-гаплоидентичных алло-ТГСК [3–6]. Внедрение новых режимов кондиционирования и методов профилактики РТПХ, совершенствование технологии процессинга трансплантата существенно снизили риск развития тяжелых, подчас смертельных осложнений при трансплантации гаплоидентичных ТГСК и расширили возможность использования алло-ТГСК от *HLA*-гаплоидентичного донора [32, 37]. Родители, дети, сиблинги и другие родственники, которые наследуют один общий с больным *HLA*-гаплотип, могут являться родственными *HLA*-гаплоидентичными донорами, т.е. *HLA*-гаплоидентичный донор является доступным для большинства больных. *HLA*-гаплоидентичный донор первой степени родства может быть найден более чем для 95 % больных, среднее число гаплоидентичных доноров у одного больного — два или больше [38].

Для установления *HLA*-гаплоидентичности (т.е. совпадения по одному *HLA*-гаплотипу) требуется, чтобы больной и донор были протипированы по генам *HLA-A*, *-B*, *-C* с разрешением не ниже среднего и по гену *HLA-DRB1* с высоким разрешением (как минимум). При этом степень совместимости должна быть  $\geq 5/10$  (если дополнительно типировается ген *HLA-DQB1*) или  $\geq 4/8$  (если ген *HLA-DQB1* не типировается). Между донором и больным допускается только одно несовпадение по одному гену *HLA* (два несовпадения по одному *HLA*-гену не допускаются, они свидетельствуют, что донор и больной расходятся по обоим *HLA*-гаплотипам). Когда возможно, следует устанавливать *HLA*-гаплотипы в семье больного и донора для подтверждения их *HLA*-гаплоидентичности [5, 7].

Поскольку у *HLA*-сенситизированных больных существует значительный риск неприживления/отторжения трансплантата, все больные с *HLA*-гаплоидентичным донором должны исследоваться на присутствие DSA [33, 39]. По возможности следует избегать трансплантации от *HLA*-гаплоидентичного донора,

несущего мишени (*HLA*-антигены) для *HLA*-антител, выявленных у больного.

Дополнительным фактором, способным оказать влияние на результаты алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, являются так называемые ненаследуемые больным родительские *HLA*-антигены: материнские (NIMA — non-inherited maternal antigens) и отцовские (NIPA — non-inherited paternal antigens). Они устанавливаются при *HLA*-типировании родителей больного и его сиблингов. Выявлено, что при гапло-ТГСК от NIMA-сиблингов больные имели более низкую частоту РТПХ по сравнению с пациентами с NIPA-донорами (вероятно, из-за приобретения определенной толерантности к *HLA*-антигенам матери во время внутриутробного развития вследствие фетально-материнского микрохимеризма) [40]. Однако выживаемость больных при проведении гапло-ТГСК без Т-деплеции от донора-отца была выше, чем от донора-матери [41].

На рисунке 3 у больного имеются два *HLA*-гаплоидентичных сиблинга: сиблинг № 1 наследует общий с больным *HLA*-гаплотип от отца и расходится с больным по *HLA*-гаплотипу, унаследованному от матери, т.е. сиблинг № 1 несет ненаследуемые больным материнские *HLA*-антигены (NIMA).

Сиблинг № 2 наследует общий с больным *HLA*-гаплотип от матери и расходится с больным по *HLA*-гаплотипу, унаследованному от отца, т.е. несет ненаследуемые больным отцовские *HLA*-антигены (NIPA). Следовательно, в соответствии с приведенными выше данными, сиблинг № 1 более предпочтительный донор, чем сиблинг № 2.

У больных острыми миелоидными лейкозами при гапло-ТГСК с Т-деплецией трансплантата отмечалось снижение частоты рецидива, если у больного отсутствовал *HLA*-лиганд для KIR-рецептора донора (т.е. гапло-ТГСК была проведена от НК-аллореактивного донора) [42]. К сожалению, данный эффект не отмечался при гапло-ТГСК, выполненных без Т-деплеции трансплантата [43].

Предпочтительные характеристики при выборе *HLA*-гаплоидентичного донора в порядке приоритета приведены в таблице 2 [39].

## Рекомендации по *HLA*-типированию и оценке *HLA*-совместимости больного и донора при трансплантации пуповинной крови

Хотя в последние годы отмечается уменьшение количества трансплантаций пуповинной крови [3, 4, 6], ее использование расширяет доступ к алло-ТГСК для больных, у которых отсутствует родственный *HLA*-идентичный или гаплоидентичный донор, а также неродственный *HLA*-совместимый или частично-совместимый донор. При трансплантации пуповинной крови требуется, чтобы больной (реципиент) и образец пуповинной крови были *HLA*-типированы,



**Таблица 2.** Приоритетность донорских характеристик при селекции донора для гаплоидентичной трансплантации  
**Table 2.** Priority of donor characteristics in donor selection for haploidentical transplantation

Гапло-ТГСК с Т-деплецией <i>T-cell depleted haploidentical transplantation</i>	Гапло-ТГСК без Т-деплеции <i>T-cell repleted haploidentical transplantation</i>
<b>Донор без соответствующего HLA-антигена-мишени для больного с DSA</b> <i>Donor without appropriate HLA target antigen for a recipient with DSA</i>	<b>Донор без соответствующего HLA-антигена-мишени для больного с DSA</b> <i>Donor without appropriate HLA target antigen for a recipient with DSA</i>
<b>Донор с NK-реактивностью</b> <i>NK cell alloreactive donor</i>	<b>Более молодой донор</b> <i>Younger donor</i>
<b>Более молодой донор</b> <i>Younger donor</i>	<b>Донор-мужчина для больного-мужчины</b> <i>Male donor for male recipient</i>
<b>Донор-мужчина для больного-мужчины</b> <i>Male donor for male recipient</i>	<b>Сиблинг или отпрыск по сравнению с родителем</b> <i>Sibling or offspring compared to the parent</i>
<b>Родственник первой степени родства по сравнению с ½ совместимыми донорами второй степени родства</b> <i>First degree relative compared to ½ match second degree relative</i>	<b>Отец больного предпочтительнее матери</b> <i>The recipient's father is preferable to the mother</i>
<b>Мать больного предпочтительнее отца</b> <i>The mother of the recipient is preferable to the father</i>	<b>АВО-совместимый донор предпочтительнее донора с минорным несовпадением по АВО. Донор с минорным несовпадением по АВО предпочтительнее донора с большим несовпадением по АВО</b> <i>ABO matched donor is preferable to a donor with a minor mismatch in ABO. A donor with a minor mismatch in ABO is preferable to a donor with a large mismatch in ABO</i>
<b>АВО-совместимый донор</b> <i>ABO matched donor</i>	<b>Родственник первой степени родства по сравнению с ½ совместимыми донорами второй степени родства</b> <i>First degree relative compared to ½ compatible second degree relative</i>
<b>ЦМВ-позитивный донор для ЦМВ-позитивного больного</b> <i>CMV-positive donor for CMV-positive recipient</i>	<b>Донор с совпадением по KIR-лиганду</b> <i>KIR ligand matched donor</i>
	<b>Донор с NIMA-несовпадением по сравнению с NIPA-несовпадением</b> <i>Donor with NIMA mismatch compared to NIPA mismatch</i>

как минимум, по генам *HLA-A* и *-B* с разрешением не ниже среднего и по гену *HLA-DRB1* с высоким разрешением. Требуемое совпадение  $>4/6$  [5]. Однако совпадение по высокому разрешению по *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*-генам способствует более успешному приживлению трансплантата и понижению посттрансплантационной летальности [44].

Показано, что несовпадение трансплантата пуповинной крови с больным по NIMA HLA-антигенам сопровождалось повышением выживаемости [45, 46]. Как и при других видах алло-ТГСК с *HLA*-несовпадением между донором и реципиентом, при трансплантации пуповинной крови рекомендуется определять наличие у больного DSA и избегать трансплантаций от доноров с HLA-мишенями для DSA у больного [47].

Таким образом, в настоящее время донор аллогенных гемопоэтических стволовых клеток может быть подобран для большинства больных с показаниями к алло-ТГСК. *HLA*-совместимость больного и донора является важным фактором, влияющим на результаты алло-ТГСК. При выборе донора необходима правильная оценка

степени *HLA*-совместимости между больным и тем или иным донором, а также учет дополнительных факторов, которые могут влиять на результаты алло-ТГСК. Донором первого выбора является *HLA*-идентичный сиблинг, а в его отсутствие — *HLA*-совместимый (10/10) неродственный донор. Выбор между частично-совместимым неродственным донором, гаплоидентичным родственным донором или пуповинной кровью зависит от трансплантационного центра. На селекцию донора влияют как срочность проведения алло-ТГСК, так и опыт проведения алло-ТГСК, имеющийся у трансплантационного центра.

Внедрение новых технологий типирования — NGS (секвенирования следующего поколения) способно повысить разрешение *HLA*-типирования практически до уровня аллеля для всех принимаемых во внимание при селекции донора *HLA*-генов, что особенно важно при частично-совместимых алло-ТГСК, а расширение регистров за счет доноров, *HLA*-типированных методом NGS, должно сократить время поиска донора и принятия решений.

## Литература

1. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018. Т. 1. 1008 с.
2. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика. 2018. Т. 2. 1264 с.

## References

1. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of blood system diseases. Savchenko V.G., ed. Moscow: Praktika; 2018. V. 1. 1008 p. (In Russian).
2. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of blood system diseases. Savchenko V.G., ed. Moscow: Praktika; 2018. V. 2. 1264 p. (In Russian).

3. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R., et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(9): 1139–48. DOI: 10.1038/s41409-018-0153
4. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* Bone Marrow Transplant. 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0465-9 [Epub ahead of print]
5. Howard C.A., Fernandez-Vina M.A., Appelbaum F.R., 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 Transplant.* 2015; 21(1): 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017
6. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides. 2017. <http://www.cibmtr.org>
7. EFI Standards for histocompatibility and immunogenetics testing. 2018. <https://www.efi-web.org/news/version-7-of-the-standards-for-histocompatibility-immunogenetics-testing.html>
8. Tiercy J.M. How To Select The Best Available Related Or Unrelated Donor Of Hematopoietic Stem Cells? *Haematologica.* 2016; 101: 680–7. DOI: 10.3324/haematol.2015.141119
9. Зарецкая Ю.М., Хамаганова Е.Г., Губарев М.И. Иммунология и иммуногенетика человека.. М.: Триада-фарм; 2002. 138 с.
10. Fleischhauer K., Fernandez-Viña M.A., Wang T., et al. Risk associations between HLA-DPB1 T-cell epitope matching and outcome of unrelated hematopoietic cell transplantation are independent of HLA-DPA1. *Bone Marrow Transplantation.* 2014; 49: 1176–83. DOI: 10.1038/bmt.2014.122
11. European Bioinformatics Institute. IPD-IMGT/HLA Database. <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/statistics>
12. Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П., Паровичникова Е.Н. и др. Вероятность нахождения HLA-идентичного родственного донора для больных с заболеваниями системы крови из семей с разным числом детей. *Гематология и трансфузиология.* 2017; 62(1): 29–32. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-29-32
13. 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: 4576–83. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097386
14. 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: 885–92. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.09.012
15. Spellman S.R., Eapen M., Logan B.R., et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood.* 2012; 120: 259–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-379032
16. Kollman C., Spellman S.R., Zhang M.J., et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood.* 2016; 127: 260–7. DOI: 10.1182/blood-2015-08-663823
17. 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): 3220–9. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482547
18. Jöris M.M., Lankester A.C., von dem Borne P.A., et al. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation.* 2013; 48: 483–90. DOI: 10.1038/bmt.2012.189
19. BMDS. <http://bmds.1spbgmu.ru>
20. Picardi A., Arcese W., Pollichieni S., et al. The Rome Transplant Network model compared to the Italian Bone Marrow Donor Registry activity for unrelated
3. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R., et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(9): 1139–48. DOI: 10.1038/s41409-018-0153
4. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* Bone Marrow Transplant. 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0465-9 [Epub ahead of print]
5. Howard C.A., Fernandez-Vina M.A., Appelbaum F.R., 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 Transplant.* 2015; 21(1): 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017
6. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides. 2017. <http://www.cibmtr.org>
7. EFI Standards for histocompatibility and immunogenetics testing. 2018. <https://www.efi-web.org/news/version-7-of-the-standards-for-histocompatibility-immunogenetics-testing.html>
8. Tiercy J.M. How To Select The Best Available Related Or Unrelated Donor Of Hematopoietic Stem Cells? *Haematologica.* 2016; 101: 680–7. DOI: 10.3324/haematol.2015.141119
9. Zaretskaya Y.M., Khamaganova E.G., Gubarev M.I. Human immunogenetics and immunology. Moscow: Triada-farm; 2002. 138 p (*In Russian*).
10. Fleischhauer K., Fernandez-Viña M.A., Wang T., et al. Risk associations between HLA-DPB1 T-cell epitope matching and outcome of unrelated hematopoietic cell transplantation are independent of HLA-DPA1. *Bone Marrow Transplantation.* 2014; 49: 1176–83. DOI: 10.1038/bmt.2014.122
11. European Bioinformatics Institute. IPD-IMGT/HLA Database. <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/statistics>
12. Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Parovichnikova E.N., et al. Probability of the finding the hla-identical related donor for patients with hematological disorders from families with different numbers of children. *Genatologiya I Transfusiologiya.* 2017; 62(1): 29–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-1-29-32> (*In Russian*).
13. 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: 4576–83. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097386
14. 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: 885–92. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.09.012
15. Spellman S.R., Eapen M., Logan B.R., et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood.* 2012; 120: 259–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-379032
16. Kollman C., Spellman S.R., Zhang M.J., et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood.* 2016; 127: 260–7. DOI: 10.1182/blood-2015-08-663823
17. 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): 3220–9. DOI: 10.1182/blood-2013-02-482547
18. Jöris M.M., Lankester A.C., von dem Borne P.A., et al. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation.* 2013; 48: 483–90. DOI: 10.1038/bmt.2012.189
19. BMDS. <http://bmds.1spbgmu.ru>
20. Picardi A., Arcese W., Pollichieni S., et al. The Rome Transplant Network model compared to the Italian Bone Marrow Donor Registry activity for unrelated

- ed donor search process and transplant efficiency for hematologic malignancy. *Transfusion*. 2017; 57(7): 1734–43. DOI: 10.1111/trf.14131
21. Zino E., Vago L., Di Terlizzi S., et al. Frequency and targeted detection of HLA-DPB1 T cell epitope disparities relevant in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13(9): 1031–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.010
22. Crocchiolo R., Zino E., Vago L., et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009; 114(7): 1437–44. DOI: 10.1182/blood-2009-01-200378
23. Fleischhauer K., Shaw B.E., Gooley T., et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4): 366–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70004-9
24. DPB1 T-Cell Epitope Algorithm v2.0 (2016-08). <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb>
25. Fernandez-Vina M.A., Klein J.P., Haagenson M., et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013; 121: 4603–10. DOI: 10.1182/blood-2013-02-481945
26. Passweg J.R., Schanz U., Chalandon Y., et al. High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may reflect selection of nonimmunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(9): 1201–5. DOI: 10.1038/bmt.2015.129
27. Lazaryan A., Wang T., Spellman R.S., et al. Human leukocyte antigen supertype matching after myeloablative hematopoietic cell transplantation with 7/8 matched unrelated donor allografts: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Haematologica*. 2016; 101: 1267–74. DOI: 10.3324/haematol.2016.143271
28. Pidala J., Lee S.J., Ahn K.W., et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014; 124(16): 2596–06. DOI: 10.1182/blood-2014-05-576041
29. Fernandez-Vina M.A., Wang T., Lee S.J., et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014; 123(8): 1270–8. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532671
30. Verneris M.R., Lee S.J., Ahn K.W., et al. HLA mismatch is associated with worse outcomes after unrelated donor reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation: an analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(10): 1783–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.028
31. Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. *Онкогематология*. 2014; 9(3): 25–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-25-31
32. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016; 3(3): 30–6. DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36
33. Ciurea S.O., Cao K., Fernandez-Vina M., et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(5): 521–34. DOI: 10.1038/s41409-017-0062-8
- ed donor search process and transplant efficiency for hematologic malignancy. *Transfusion*. 2017; 57(7): 1734–43. DOI: 10.1111/trf.14131
21. Zino E., Vago L., Di Terlizzi S., et al. Frequency and targeted detection of HLA-DPB1 T cell epitope disparities relevant in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13(9): 1031–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.010
22. Crocchiolo R., Zino E., Vago L., et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009; 114(7): 1437–44. DOI: 10.1182/blood-2009-01-200378
23. Fleischhauer K., Shaw B.E., Gooley T., et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4): 366–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70004-9
24. DPB1 T-Cell Epitope Algorithm v2.0 (2016-08). <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb>
25. Fernandez-Vina M.A., Klein J.P., Haagenson M., et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013; 121: 4603–10. DOI: 10.1182/blood-2013-02-481945
26. Passweg J.R., Schanz U., Chalandon Y., et al. High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may reflect selection of nonimmunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(9): 1201–5. DOI: 10.1038/bmt.2015.129
27. Lazaryan A., Wang T., Spellman R.S., et al. Human leukocyte antigen supertype matching after myeloablative hematopoietic cell transplantation with 7/8 matched unrelated donor allografts: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Haematologica*. 2016; 101: 1267–74. DOI: 10.3324/haematol.2016.143271
28. Pidala J., Lee S.J., Ahn K.W., et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014; 124(16): 2596–06. DOI: 10.1182/blood-2014-05-576041
29. Fernandez-Vina M.A., Wang T., Lee S.J., et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014; 123(8): 1270–8. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532671
30. Verneris M.R., Lee S.J., Ahn K.W., et al. HLA mismatch is associated with worse outcomes after unrelated donor reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation: an analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(10): 1783–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.028
31. Kuzmich E.V., Alyanskiy A.L., Ivanova N.E., et al. Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair. *Onkogematologiya*. 2014; 9(3): 25–31 [In Russian]. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-25-31
32. Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Alyanskiy A.L., et al. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy Jurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2016; 3(3): 30–6 [In Russian]. DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36
33. Ciurea S.O., Cao K., Fernandez-Vina M., et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(5): 521–34. DOI: 10.1038/s41409-017-0062-8

34. Cooley S., Trachtenberg E., Bergemann T.L., et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2009; 113(3): 726–32. DOI: 10.1182/blood-2008-07-171926
35. Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Влияние генов киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов и их HLA-лигандов на выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 3: 16–21.
36. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A., et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010; 116(14): 2411–9. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283051
37. Масчан М.А. Деплеция альфа/бета Т-лимфоцитов — надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 2 (3): 34–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-34–38
38. Fuchs E.J. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 230–6. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.230
39. Ciurea S., Al Malki M.M., Fuchs E.J., et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0499-z
40. van Rood J.J., Loberiza Jr. FR., Zhang M.J., et al. Effect of tolerance to non-inherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*. 2002; 99: 1572–7. DOI: 10.1182/blood.V99.5.1572
41. Wang Y., Chang Y.J., Xu L.P., et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014; 124(6): 843–50. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130
42. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M., et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood*. 2007; 110: 433–40. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038687
43. Shimoni A., Labopin M., Lorentino F., et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia*. 2019; 33(1): 230–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0170-5
44. Eapen M., Klein J.P., Ruggeri A., et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2014; 123(1): 133–40. DOI: 10.1182/blood-2013-05-506253
45. van Rood J.J., Stevens C.E., Smits J., et al. Re-exposure of cord blood to non-inherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 19952–7. DOI: 10.1073/pnas.0910310106
46. Rocha V., Spellman S., Zhang M.J., et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 1890–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.010
47. Cutler C., Kim H.T., Sun L., et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2011; 118: 6691–7. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355263
34. Cooley S., Trachtenberg E., Bergemann T.L., et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2009; 113(3): 726–32. DOI: 10.1182/blood-2008-07-171926
35. Khamaganova E.G., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., et al. Effects of killer immunoglobulin-like receptor genes and their HLA-ligands on survival of patients with acute myeloid leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2017; 62(1): 29–32 (In Russian).
36. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A., et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010; 116(14): 2411–9. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283051
37. Maschan M.A. Depletion of alpha/beta-T-cells is a robust platform for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation results improvement. *Rossiyskiy Jurnal detskoi gematologii i onkologii*. 2015; 2(3): 34–8 (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-34-38
38. Fuchs E.J. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 230–6. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.230
39. Ciurea S., Al Malki M.M., Fuchs E.J., et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0499-z
40. van Rood J.J., Loberiza Jr. FR., Zhang M.J., et al. Effect of tolerance to non-inherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*. 2002; 99: 1572–7. DOI: 10.1182/blood.V99.5.1572
41. Wang Y., Chang Y.J., Xu L.P., et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014; 124(6): 843–50. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130
42. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M., et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood*. 2007; 110: 433–40. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038687
43. Shimoni A., Labopin M., Lorentino F., et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia*. 2019; 33(1): 230–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0170-5
44. Eapen M., Klein J.P., Ruggeri A., et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2014; 123(1): 133–40. DOI: 10.1182/blood-2013-05-506253
45. van Rood J.J., Stevens C.E., Smits J., et al. Re-exposure of cord blood to non-inherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 19952–7. DOI: 10.1073/pnas.0910310106
46. Rocha V., Spellman S., Zhang M.J., et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 1890–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.010
47. Cutler C., Kim H.T., Sun L., et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2011; 118: 6691–7. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355263



**Информация об авторах**

**Хамаганова Екатерина Георгиевна\***, заведующая лабораторией тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: Khamaganova.e@blood.ru, тел.: +7 (495) 612-43-02;  
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>

**Кузьмина Лариса Анатольевна**, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: Kuzmina.l@blood.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 03.04.2019

Принята к печати: 14.05.2019

**Information about the authors**

**Ekaterina G. Khamaganova\***, Head of the Tissue Typing Laboratory, National Research Centre for Hematology,  
e-mail: Khamaganova.e@blood.ru, tel.: +7 (495) 612-43-02;  
125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>

**Larisa A. Kuzmina**, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Centre for Hematology,  
e-mail: Kuzmina.l@blood.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

**\* Corresponding author**

Received 03 Apr 2019

Accepted 14 May 2019